

Aus der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Klinische Untersuchungen zur Charakterisierung der amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Annekatriin Romancik

aus Burg (bei Magdeburg)

Magdeburg 2020

Bibliographische Beschreibung:

Romancik, Annekatrin:

Klinische Untersuchungen zur Charakterisierung der amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität

2020, 106 Blatt: 47 Abbildungen, 12 Tabellen

Kurzreferat:

Die amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität (APT) ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation der Amiodaroneinnahme. Entsprechend sind Strategien bzw. Parameter zur frühzeitigen Detektion dieser Erkrankung wichtig. Im ersten Teil dieser Arbeit wurden 60 Patienten mit neu begonnener Amiodarontherapie über einen Zeitraum von sechs Monaten prospektiv hinsichtlich der Änderung der Diffusionskapazität zu Beginn, nach drei und sechs Monaten untersucht. Es sollte geprüft werden, ob sich diese unter Real-Life-Bedingungen zur frühzeitigen Erkennung einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung eignete.

Ebenso wie Parameter zur Therapiekontrolle bei Amiodaroneinnahme sind Kenntnisse über anamnestische, diagnostische und krankheitsspezifische Merkmale dieser medikamenteninduzierten Lungenerkrankung von Bedeutung. Demnach erfolgte im zweiten Teil der Arbeit die Charakterisierung einer retrospektiv untersuchten Patientengruppe mit bereits diagnostizierter amiodaroninduzierter Lungenerkrankung anhand deren anamnestischen, radiologischen, zytologischen und histopathologischen Merkmalen, mit dem Ziel Muster und gegebenenfalls Subtypen dieser Erkrankung zu erfassen. Der Zeitraum bis zur Diagnosestellung betrug in 70 % der Fälle 24 Monate. Es ließen sich Zusammenhänge zwischen den einzelnen Merkmalen erkennen, welche sich mit den in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen deckten. Die Untersuchungen zeigten, dass jüngere Patienten häufiger ein gemischtes Zeichnungsmuster in der Bildgebung entwickelten als ältere Patienten. Jüngere Patienten wiesen eher ein histopathologisches Muster auf, welches einer BOOP anmutete, als ältere. Demgegenüber wiesen ältere Patienten signifikant häufiger eine Lungenfibrose auf als jüngere. Zudem ließ sich eine stärkere Einflussnahme der Dauer der Amiodarontherapie auf den Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Makrophagen und den Anteil der Alveolarmakrophagen in der Lavage beobachten als durch die kumulative Dosis des Amiodarons. Weiterhin ist erkennbar gewesen, dass ältere Patienten häufiger einen progredienten Verlauf entwickelten. In Hinblick auf das Therapievorgehen führte eine längere Dauer der Prednisolonbehandlung eher eine Restitutio ad integrum herbei als eine kürzere Behandlungszeit.

Schlüsselwörter: Amiodaron, medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität, Diffusionskapazität

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Interstitielle Lungenerkrankungen.....	1
1.3 Charakterisierung des Amiodarons	5
1.4 Amiodaroninduzierte Lungenerkrankungen.....	7
1.5 Extrapulmonale Nebenwirkungen des Amiodarons	9
1.6 Effektivität und Stellenwert des Amiodarons	10
2 Fragestellungen.....	13
3 Patienten, Material und Methoden.....	14
3.1 Studiendesign.....	14
3.2 Stellungnahme der Ethikkommission.....	15
3.3 Patientenkollektiv.....	15
3.4 Datenerhebung.....	16
3.5 Statistik.....	19
4 Ergebnisse	28
4.1 Prospektive Patientengruppe	28
4.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	28
4.1.2 Veränderungen der Diffusionskapazität unter der Amiodarontherapie.....	28
4.2 Retrospektive Patientengruppe	31
4.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	31
4.2.2 Klinische Manifestationen der Amiodaron-Pneumopathie.....	35
4.2.3 Dauer und kumulative Dosis der Amiodarontherapie.....	36
4.2.4 Lungenfunktion zum Diagnosezeitpunkt einer Amiodaron-Pneumopathie	38
4.2.5 Darstellung der Veränderungen in der thorakalen Computertomographie	41
4.2.6 Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage	47
4.2.7 Schaumzellig transformierte Alveolarmakrophagen.....	48
4.2.8 Darstellung histopathologischer Veränderungen der transbronchialen Lungenbiopsie.....	55
4.2.9 Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie	60
4.2.10 Clusteranalyse	68
5 Diskussion	74
5.1 Prospektiv untersuchte Patientengruppe	74
5.2 Retrospektiv untersuchte Patientengruppe.....	77

5.2.1	Allgemeine Bemerkungen	77
5.2.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs	77
5.2.3	Klinische Manifestation der Amiodaron-Pneumopathie.....	79
5.2.4	Dauer und kumulative Dosis der Amiodarontherapie.....	80
5.2.5	Lungenfunktionelle Veränderungen bei Amiodaron-Pneumopathie	80
5.2.6	Schaumzellig transformierte Alveolarmakrophagen.....	81
5.2.7	Morphologische Veränderungen bei Patienten mit amiodaroninduzierter pulmonaler Toxizität in der Bildgebung.....	82
5.2.8	Differentialzytologische Ausprägungen der Amiodaron-Pneumopathie	85
5.2.9	Histopathologische Veränderungen der Amiodaron-Pneumopathie.....	85
5.2.10	Entwicklung der Amiodaron-Pneumopathie unter Therapie	88
5.2.11	Clusteranalyse	90
6	Zusammenfassung	93
7	Literaturverzeichnis	95
8	Danksagung.....	104
9	Ehrenerklärung	105
10	Darstellung des Bildungsweges.....	106

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AiP	Akut interstitielle Pneumonie
AIT	Amiodaroninduzierte Thyreotoxikose
ALIVE-Studie	Amiodarone versus Lidocaine In pre-hospital Ventricular fibrillation Evaluation
APT	Amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARREST-Studie	Amiodarone in Out-of-Hospital Resuscitation of Refractory Sustained Tachyarrhythmia
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
bzw.	beziehungsweise
CAMIAT-Studie	Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial
CD4/CD8-Quotient	Quotient der T-Helferzellen zu den zytotoxischen T-Zellen
CRP-Wert	Wert des C-reaktiven Proteins
CO	Kohlenstoffmonoxid
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DLCO	Diffusing capacity or Transfer factor of the lung for carbon monoxide/ Diffusionskapazität für CO
DLCOcSB	Diffusionskapazität nach der Einatemzugmethode
DLCOc/VA	Diffusionskapazität bezogen auf die Vitalkapazität

DPLD	Diffus parenchymatic lung disease/ Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen
DIONYSOS	Efficacy & Safety of Dronedarone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation
EKG	Elektrokardiogramm
EMIAT	European Myocardial Infarct Amiodaron Trial
ERC-Leitlinien	European Resuscitation Council- Leitlinien
ERS	European Respiratory Society
EuDSGV	Europäische Datenschutz-Grundverordnung
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second/ (expiratorische) Einsekundenkapazität
FEV1/VC	Tiffeneau-Index/ (expiratorische) Einsekundenkapazität bezogen auf die Vitalkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HRCT	High Resolution Computertomographie/ Hochauflösende Computertomographie
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial lung disease/ Interstitielle Lungenerkrankung
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MEF	maximaler expiratorischer Fluss
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NSIP	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie
NYHA	New York Heart Association
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PEF	Peak Expiratory Flow/ maximale Atemstrom bei der Ausatmung
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck in der Blutgasanalyse im Kapillarblut
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
SCD-HeFT-Studie	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial-Studie

SR-tot	Spezifischer Atemwegswiderstand
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF-alpha-Inhibitoren	Tumor-Nekrose-Faktor alpha-Inhibitoren
UIP	Usual interstitial pneumonia/ gewöhnliche interstitielle Pneumonie
VC-IN	Inspiratorische Vitalkapazität

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kodierungsschema zur Beschreibung der Veränderungen in der HRCT	17
Tabelle 2: Histologischer Ausprägungsgrad der Alveolitis	17
Tabelle 3: Histologischer Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen	18
Tabelle 4: Histologischer Ausprägungsgrad und Art der interstitiellen Infiltration	18
Tabelle 5: Histologischer Ausprägungsgrad des interstitiellen Ödems	18
Tabelle 6: Histologischer Ausprägungsgrad der Fibrose.....	18
Tabelle 7: Histologischer Ausprägungsgrad der hämorrhagischen Veränderungen.....	18
Tabelle 8: Histologische Varianten der Kapillarbeschaffenheit.....	19
Tabelle 9: Merkmale bzw. Hinweis eines vorbeschriebenen pathologischen Musters	19
Tabelle 10: Verteilung von Alter, Größe und Gewicht	28
Tabelle 11: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der Patientengruppe	31
Tabelle 12: Kategorisierung des Sauerstoffpartialdruckes	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der diffusen Lungenparenchymerkrankungen.....	3
Abbildung 2: Übersicht zur Merkmalsgruppierung und zum Skalenniveau.....	22
Abbildung 3: Merkmalsclusterung unter Verwendung der Lungenfunktionsparameter, Alter und BMI unter Verwendung der Kovarianzmatrix, Merkmalsclusterung nach z-Transformation	24
Abbildung 4: Average-Linkage-Methode auf Grundlage der Pearson-Korrelation, Average-Linkage-Methode auf Grundlage des Cosinus	26
Abbildung 5: Modell zur Ermittlung von Fehlwerten durch die Regressionsgerade	27
Abbildung 6: DLCO SB (Diffusionskapazität im CO-Einatemzug-Test) vor Einleitung der Amiodarontherapie, nach drei- und sechsmonatiger Amiodarontherapie	29
Abbildung 7: DLCO SB vor Einleitung der Amiodarontherapie, nach drei- und sechsmonatiger Amiodarontherapie.....	30
Abbildung 8: Geschlechtsabhängige Altersverteilung innerhalb der Patientengruppe.....	32
Abbildung 9: Nikotinkonsum der Patienten	33
Abbildung 10: Übersicht zu den Begleiterkrankungen	34
Abbildung 11: Klinische Manifestation der Amiodaron-Pneumopathie	35
Abbildung 12: Dauer der Amiodarontherapie.....	36
Abbildung 13: Therapiedauer und kumulative Dosis des Amiodarons	37
Abbildung 14: Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit der Dauer der Amiodarontherapie	39
Abbildung 15: Spirometrische und bodyplethysmographische Messwerte	39
Abbildung 16: Maximale expiratorische Flussstärke	40
Abbildung 17: Verteilung der Diffusionskapazität.....	40
Abbildung 18: Morphologische Veränderungen in der CT-Thorax	41
Abbildung 19: Ausprägung der Pleuraveränderungen in Abhängigkeit vom Patientenalter ...	42
Abbildung 20: Radiologische Veränderungen in Abhängigkeit von der Dauer der Amiodarontherapie.....	43
Abbildung 21: Radiologische Veränderungen in Abhängigkeit vom Patientenalter	44
Abbildung 22: Symmetrieverhalten der Veränderung in Abhängigkeit der Gesamtdosis bzw. der Dauer der Amiodarontherapie.....	45
Abbildung 23: Ausdehnung der Konsolidierung in Abhängigkeit der Gesamtdosis bzw. der Dauer der Amiodarontherapie	46
Abbildung 24: Ausprägungsgrade der amiodaroninduzierten und schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen	48
Abbildung 25: Klinisches Erscheinungsbild in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der	

amiodaroninduzierten, schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen ..	49
Abbildung 26: Nikotinanamnese in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen	50
Abbildung 27: Dauer der Amiodarontherapie in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen	51
Abbildung 28: Gesamtdosis der Amiodarontherapie in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen	52
Abbildung 29: Patientenalter in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen	53
Abbildung 30: Diffusionskapazität in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Makrophagen	54
Abbildung 31: Altersabhängige Verteilung des histologischen Musters	55
Abbildung 32: Übersicht zum Vorhandensein einer Fibrose im histologischen Ergebnis in Abhängigkeit vom Patientenalter	56
Abbildung 33: Ausbildung eines spezifischen histologischen Musters in Abhängigkeit des Lymphozytenanteils in der Lavage	57
Abbildung 34: Ausbildung eines spezifischen histologischen Musters in Abhängigkeit des Neutrophilenanteils in der Lavage	58
Abbildung 35: Ausbildung eines spezifischen histologischen Musters in Abhängigkeit von der Gesamtzellzahl in der Lavage	59
Abbildung 36: Unterschiedliche Therapieoptionen der Amiodaron-Pneumopathie	60
Abbildung 37: Dauer der Prednisolontherapie bzw. Höhe der Initialdosis des Prednisolon nach Diagnosestellung der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung	61
Abbildung 38: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapieeinleitung	62
Abbildung 39: Altersabhängige und vergleichende Darstellung des Verlaufes nach Therapie der Amiodaron-Pneumopathie	63
Abbildung 40: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie in Abhängigkeit der therapeutischen Dauer des Prednisolons bzw. der Höhe der Initialdosis des Prednisolons	64
Abbildung 41: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie in Abhängigkeit der Anzahl der Alveolarmakrophagen in der Lavage	65
Abbildung 42: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie in Abhängigkeit der Anzahl der Neutrophilen in der Lavage	66
Abbildung 43: Vergleichende Betrachtung des Verlaufes der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie in Abhängigkeit von computertomographischen Merkmalen	67
Abbildung 44: Merkmalsgruppierung unter Berücksichtigung der Kriterien einer BOOP	68
Abbildung 45: Merkmalsgruppierung unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen dem Anteil der Eosinophilen in der BAL und dem histologischen	

Nachweis einer BOOP	70
Abbildung 46: Merkmalsgruppierung um das histologische Merkmal einer BOOP	71
Abbildung 47: Merkmalsgruppierung unter Berücksichtigung der Kriterien einer UIP	72

1 Einleitung

1.1 Einführung

Amiodaron ist eines der effektivsten Antiarrhythmika bei Patienten mit ventrikulären und supraventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen [1-3]. Der hohen Effektivität Amiodarons stehen jedoch potenziell schwerwiegende kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen gegenüber, was die antiarrhythmische Therapie limitiert [4]. Als besonders bedrohliche extrakardiale Nebenwirkung ist die amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität beschrieben [4, 5]. Sie kann sich verschiedenartig manifestieren [4]. Pathognomonische, diagnostische Kriterien bzw. ein charakteristisches klinisches Bild existieren wie auch für viele andere medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen nicht [6]. An die Möglichkeit dieser Erkrankung als eventuelle Ursache neu aufgetretener pulmonaler Symptome, einer Verschlechterung der Lungenfunktion und/oder einer auffälligen Bildgebung sollte differentialdiagnostisch gedacht werden [7]. Grundlegend für die Diagnose ist die Abgrenzung zu anderweitigen wichtigen Differentialdiagnosen [4]. Die APT wird als eine medikamenteninduzierte Lungenerkrankung verstanden und lässt sich entsprechend in die große Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen bzw. diffus parenchymatösen Lungenerkrankungen einordnen [8].

Die Begriffe amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität, Amiodaron-Pneumonitis und Amiodaron-Pneumopathie werden synonym verwendet.

1.2 Interstitielle Lungenerkrankungen

Interstitielle Lungenerkrankungen umfassen eine heterogene Gruppe von mehr als 200 verschiedenen nicht-infektiösen und nicht-malignen Erkrankungen des Lungenparenchyms [8]. Da sich der Entzündungsprozess und die Fibrosierung nicht nur auf das Interstitium der Lunge beschränkt, sondern sämtliche Bestandteile des Lungenparenchyms einbeziehen kann, wird der Terminus diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung (DPLD) zunehmend für die Bezeichnung interstitielle Lungenerkrankung gebraucht [9]. Eine epidemiologische Studie in Frankreich beschrieb eine Prävalenz von 60 bis 80/100000 Einwohner bei einer gleichzeitigen Inzidenz von circa 30/100000 Einwohner [10].

Die American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) teilen die interstitiellen Lungenerkrankungen differentialdiagnostisch in vier große Subtypen ein (Abbildung 1): Zum einen bilden die DPLD mit bekannter Ätiologie, welche beispielsweise eine

externe Noxe, ein Medikament oder auch eine Vaskulitis sein kann, eine separate Gruppe. Demgegenüber beinhaltet der größere Subtyp der DPLD die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), sofern eine anderweitige nachvollziehbare Ursache ausgeschlossen werden konnte [11]. Der dritte Subtyp umfasst die granulomatösen Lungenparenchymerkrankungen (zum Beispiel Sarkoidose) oder pulmonale Beteiligungen bei Kollagenosen [8] und der vierte Subtyp fasst andere Formen der DPLD wie die Lymphangioliomyomatose, die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose oder die Eosinophilen-assoziierten Lungenerkrankungen zusammen [11]. Das umfangreiche Spektrum der idiopathischen interstitiellen Pneumonien ist 2002 durch die ATS/ERS in sieben verschiedene Entitäten unterteilt und jeweils durch charakteristische diagnostische Merkmale definiert worden, welche als Goldstandard die histologische Auswertung als diagnostisches Kriterium in den Vordergrund stellten [12]. Diese Klassifizierung ist im März 2013 durch die ATS/ERS erneuert worden und verfolgt nun primär bei der Diagnosefindung und Einordnung der interstitiellen Lungenerkrankung einen multidisziplinären Ansatz [12]. Die revidierte Klassifizierung der idiopathischen interstitiellen Pneumonie umfasst aktuell drei Kategorien: Führend ist als umfangreichste Gruppe die der idiopathischen interstitiellen Pneumonie. Zu dieser Gruppe zählen die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RBILD), die nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP), die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP), die kryptogen organisierende Pneumonie (COP) oder auch Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) genannt und die akute interstitielle Pneumonie (AiP) [12]. Die zweite und jeweils dritte Gruppe setzte sich aus den seltenen idiopathischen interstitiellen Pneumonien (idiopathische lymphatische interstitielle Pneumonie und idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose) und die unklassifizierbaren idiopathischen interstitiellen Pneumonien zusammen [12].

Trotz der Vielfalt der nosologischen Entitäten weisen DPLD gemeinsame Charakteristika auf: Als Leitsymptome lassen sich eine progrediente Belastungsdyspnoe sowie eine unproduktive Hustensymptomatik beobachten. Die sorgfältige Anamnese sollte eine Berufs-/Medikamenten- und Raucheranamnese mit einbeziehen [6, 9]. Die Kombination aus klinischem Kontext, einer lungenfunktionell nachgewiesenen restriktiven Ventilationsstörung, welche häufig mit einer Hypoxämie und Einschränkung der Diffusionskapazität assoziiert ist, einem charakteristischen Muster in der bronchoalveolären Lavage sowie der Bildgebung und einem bestimmten histologischen Bild bilden die Basis in der konkreten Diagnosefindung [13].

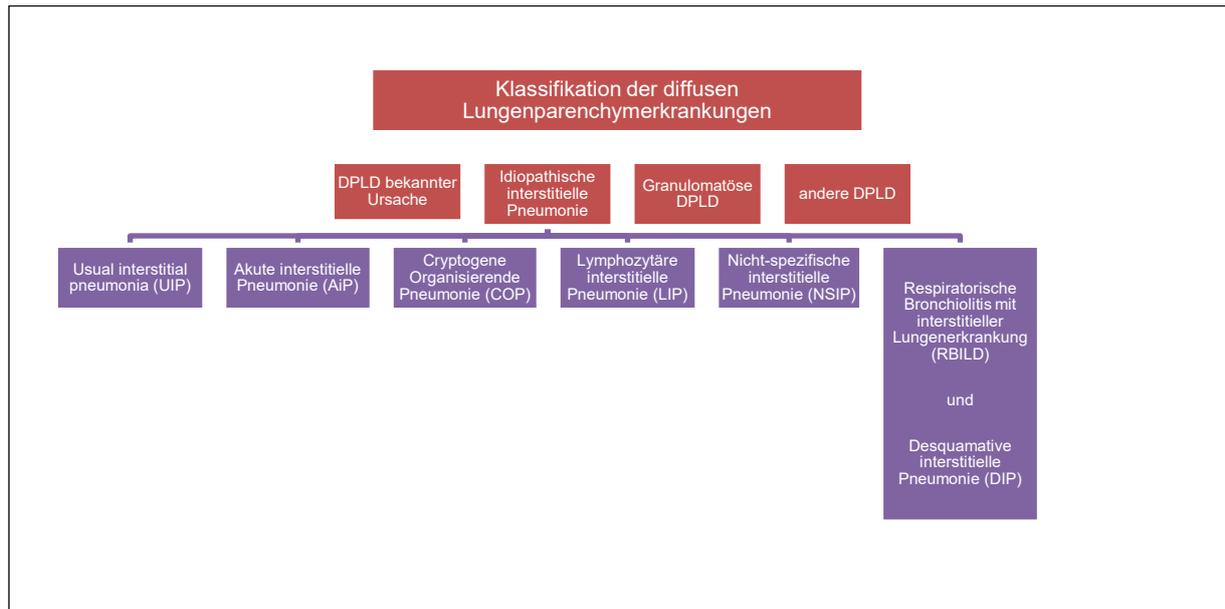


Abbildung 1: Klassifikation der diffusen Lungenparenchymerkrankungen (DPLD), modifiziert nach [14]

Ein möglicher ätiologischer Bezug der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen besteht in der Exposition gegenüber Medikamenten [6]. Dies fand insbesondere in den letzten Jahren wachsendes Interesse. Insbesondere bei steigendem Patientenalter und komplexen Komorbiditäten erhöht sich bei zunehmender Ausdehnung pharmakotherapeutischer Möglichkeiten die Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen in stoffwechselaktiven Organen wie der Lunge auftreten. Ein Kausalzusammenhang bei einer medikamenteninduzierten Lungenerkrankung lässt sich oft nur vermuten und sollte anhand eines plausiblen zeitlichen Zusammenhangs zur Exposition mit dem Medikament und eines charakteristischen Reaktionsmusters im klinischen Kontext, im radiologischen Bild, im Ergebnis der bronchoalveolären Lavage und gegebenenfalls durch ein kompatibles histopathologisches Muster geprüft werden [6]. Anderweitige Ursachen einer Lungenerkrankung (zum Beispiel Infektionen oder ein thromboembolisches Ereignis) müssen ausgeschlossen werden [6, 15]. Weiterhin kann der Effekt einer Medikamentenkarenz diagnostisch richtungsweisend sein. In den 1970er Jahren wurden in Bezug auf die iatrogene Schädigung des Lungengewebes 11 Medikamente angeführt [10], wohingegen unter der Datenbank <http://www.pneumotox.com> (letzter Zugriff am 20.06.2020) derzeit mehr als 1000 Medikamente und Substanzen mit potenziell lungenschädigender Wirkung systematisch erfasst sind. Das Einsetzen der ersten Symptome kann bereits wenige Stunden nach Therapiebeginn mit dem Medikament oder auch erst Wochen oder Jahre später auftreten [15]. Je später die klinische Symptomatik in Erscheinung tritt, desto schwieriger ist es das einzelne ursächliche Medikament als Auslöser korrekt zu identifizieren [15].

Medikamente können potenziell das Lungenparenchym, die unteren und oberen Atemwege, die pulmonalen Gefäße, die Pleura, das Mediastinum, die Lymphknoten und das neuromuskuläre System in der Lunge schädigen, wobei eine infiltrative Lungenerkrankung die häufigste Krankheitsmanifestation ist [6]. Folgende Pathomechanismen können einer arzneimittelinduzierten Lungenerkrankung zugrunde liegen: Eine oxidative Schädigung (zum Beispiel infolge einer chronischen Nitrofurantointherapie), eine direkte zytotoxische Wirkung (zum Beispiel im Rahmen einer Chemotherapie), Phospholipidablagerungen (zum Beispiel infolge einer Amiodarontherapie) und immunologisch vermittelt (zum Beispiel durch Antituberkulotika) [17, 18].

Prinzipiell können Pharmaka nahezu jedwedes Reaktionsmuster der allgemein anerkannten Klassifikation diffuser parenchymatöser Lungenerkrankungen verursachen [19, 20]. Entsprechend ist die Histopathologie medikamenteninduzierter Lungenerkrankungen unspezifisch und ähnelt anderen, etablierten histopathologischen Mustern [19]. Eine ideale Kategorisierung existiert derzeit nicht. In Berücksichtigung klinischer, radiologischer und histopathologischer Kriterien können medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen verschiedenen Formen einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie zugeordnet werden [16, 21, 22]: Eine nicht spezifische interstitielle Pneumonie, eine gewöhnliche interstitielle Pneumonie, eine desquamative interstitielle Pneumonie, ein eosinophiles Reaktionsmuster im Sinne einer eosinophilen Pneumonie (beispielsweise infolge von Bleomycin [23], Captopril [24] oder auch Amiodaron [25]), eine BOOP, eine granulomatöse interstitielle Lungenerkrankung, eine Lungenfibrose, eine diffuse alveoläre Hämorrhagie [26] oder auch ein medikamenteninduziertes Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [27]. Pneumotoxische Medikamente können für mehr als nur ein histopathologisches Muster im Lungenparenchym verantwortlich sein, so dass sich entsprechend verschiedene Subtypen interstitieller Lungenerkrankungen bei einem Patienten in der Lunge herausbilden können. Schweregrad sowie Ausprägung einer medikamenteninduzierten Lungenerkrankung variieren mit dem ursächlichen Medikament sowie dessen Einwirkungsdauer [28].

Das Problem medikamenteninduzierter Lungenerkrankungen lässt sich in der Anwendung zytotoxischer Pharmaka wie Chemotherapeutika (Busulfan, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mitomycin und andere) oder Biologicals (Rituximab, TNF-alpha-Inhibitoren) und nicht-zytotoxischer Pharmaka wie Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, all-trans-Retinolsäure, Antibiotika (zum Beispiel Nitrofurantoin) oder Antiarrhythmika (zum Beispiel Amiodaron) beobachten [29, 30, 31]. Beispielsweise berichtete eine jüngere Kasuistik über die Entwicklung einer akuten interstitiellen Lungenerkrankung infolge der Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib im Rahmen der Therapie eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einem 80-jährigen Patienten [32]. Ein anderes Beispiel

einer Pneumotoxizität infolge der Behandlung mit dem monoklonalen chimären Antikörper Infliximab zeigte folgender Fall: Eine 66-jährige Patientin mit schwerer und Methotrexat-resistenter rheumatoider Arthritis erhielt im Rahmen der Therapieausweitung Infliximab, woraufhin sie bereits nach der zweiten Infliximab-Infusion eine interstitielle Pneumonie entwickelte [33]. Ein weiteres Beispiel für eine durch einen monoklonalen Antikörper induzierte Lungenerkrankung publizierten Chua et al.: Ein 78-jähriger Patient mit pulmonal und hepatisch metastasiertem Kolonkarzinom präsentierte sich nach zweimonatiger Cetuximab-Behandlung mit Symptomen einer Bronchiolitis obliterans organisierenden Pneumonie [34]. Als Beispiel aus dem Bereich antimikrobieller Substanzen ist die Nitrofurantoininduzierte pulmonale Toxizität erwähnenswert. Nitrofurantoin wird neben Fosfomycin zur Behandlung unkomplizierter urogenitaler Infektionen eingesetzt [35]. Livanios et al. berichteten von einer Patientin, welche sich nach stattgehabter Nitrofurantoinbehandlung respiratorisch verschlechterte und deren High-Resolution-Computertomographie (HRCT) durch retikulo-noduläre Veränderungen auffiel. Die Patientin erfüllte Kriterien einer medikamenteninduzierten Lungenerkrankung (Exposition zu einem potenziell pneumotoxischen Medikament, Ausschluss anderweitiger Differentialdiagnosen, Verbesserung des klinischen Zustandes nach Absetzen des Medikaments) und profitierte schließlich vom Absetzen des Nitrofurantoin [36].

1.3 Charakterisierung des Amiodarons

Ursprünglich ist Amiodaron als antianginöses Medikament 1962 in Belgien entwickelt worden [7, 37]. Verschiedene klinische Studien Ende der 1960er Jahre griffen den koronardilatierenden Effekt auf und bestätigten dessen Erfolg in der Behandlung von pectanginösen Beschwerden [38]. Schließlich konnten über den antianginösen Effekt hinaus Studien Mitte der siebziger Jahre die antiarrhythmische Wirksamkeit Amiodarons zur Behandlung supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen bestätigen [38]. Amiodaron kann bei Patienten mit anhaltender ventrikulärer Tachykardien sowie therapierefraktärer supraventrikulärer Tachykardien bei gleichzeitiger eingeschränkter linksventrikulärer Funktion angewendet werden [39, 40] Weiterhin sollte das Antiarrhythmikum gemäß der European Resuscitation Council-Leitlinien (ERC-Leitlinien) von 2018 im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation bei primär therapierefraktären pulslosen Kammertachykardien oder Kammerflimmern nach mehr als drei erfolglosen Defibrillationsversuchen zum Einsatz kommen [41].

Um einen Wirkungseintritt zu erzielen, wird zu Beginn der Amiodarontherapie eine Aufsättigungsphase empfohlen [41]: Intravenös sollte das Medikament in fünfprozentige

Glukoselösung gemischt und initial 150 mg über die ersten 10 min verabreicht werden. Anschließend ist eine Infusion über 6 h mit 1 mg/min und später 0,5 mg/min empfehlenswert [42, 43]. Die Amiodarontherapie der Patienten, deren intravenöse Aufsättigungstherapie über zwei bis drei Wochen dauerte, konnte anschließend mit einer Erhaltungsdosis von circa 300 mg/Tag bis 400 mg/Tag fortgesetzt werden. Falls die Aufsättigungsphase weniger als eine Woche anhält, sollte die für gewöhnlich empfohlene orale Aufsättigungsdosis verabreicht werden (800 mg/Tag bis 1400 mg/Tag, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen über 10 bis 14 Tage, für weitere vier bis sechs Wochen 400 bis 600 mg/Tag, Erhaltungsdosis: 200 mg/Tag bis 300 mg/Tag) [43].

Klinisch relevant sind die pharmakokinetischen Eigenschaften, welche infolge der ausgeprägten Lipophilie des Medikaments durch ein hohes Verteilungsvolumen und eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit von 30 bis 108 Tagen gekennzeichnet sind [7]. Bei Langzeittherapie konnten höhere Konzentrationen von Amiodaron und dessen Metabolit mit relativ konstantem Niveau in Lymphknoten, Leber, Lunge und Fettgewebe gefunden werden [44, 45]. Kashima et al. belegten in einer japanischen Studie eine geringe Variabilität hinsichtlich der Pharmakokinetik bei einer Langzeitbehandlung. Die Variation des Desethylamiodaron-/Amiodaron- Quotienten im Serum sei sehr schmal und es bestehe kein wesentlicher Unterschied in Hinblick auf Alter, Dosis sowie Therapiedauer [46]. Einige Studien erstellten die Hypothese, dass eine übermäßige Akkumulation dieses Medikaments im Fettgewebe durch eine verlängerte Behandlungsdauer bedingt sei [47]. In einer 2009 publizierten Arbeit von Lafuente-Lafuente et al. konnte demgegenüber herausgefunden werden, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis bzw. der Behandlungsdauer und der Konzentration des Medikamentes im Fettgewebe besteht. Entsprechend konnten langfristige Nebenwirkungen wie beispielsweise eine Schilddrüsenfunktionsstörung nicht durch eine höhere Konzentration des Amiodarons bzw. Desethylamiodarons im Fettgewebe oder auch Plasma erklärt werden [44, 45]. Die Konzentrationen von Amiodaron und Desethylamiodaron im Plasma und Fettgewebe schienen eher mit der täglichen Erhaltungsdosis als mit der gesamten Behandlungsdauer bzw. der kumulativen Dosis zu korrelieren [45]. Weiterhin erwies sich die Konzentrationsbestimmung von Amiodaron und Desethylamiodaron im subkutanen Fettgewebe oder Plasma als nicht verlässlich, um das Einsetzen potenzieller Nebenwirkungen bei Patienten mit Langzeitbehandlung und niedrig dosierter Einnahme vorhersagen zu können [45].

Amiodaron wird hauptsächlich hepatisch durch zwei Cytochrom P450-Systeme (CYP 2C8 und CYP 3A4) zu N-Desethylamiodaron metabolisiert [44]. So erscheint eine Dosisreduktion bei schwerer Leberinsuffizienz plausibel. Amiodaron bzw. N-Desethylamiodaron nehmen Einfluss auf den hepatischen und renalen Metabolismus verschiedener Pharmaka. So erhöht

beispielsweise eine simultane Verabreichung von Amiodaron und Cumarin-Derivaten infolge einer Abbauehemmung das Risiko hämorrhagischer Komplikationen [48]. In einer prospektiven, randomisierten Studie von Becquemont et al. wurde der Einfluss von Amiodaron auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bzw. von Pravastatin untersucht und miteinander verglichen. In deren Ergebnis ist die Empfehlung formuliert worden, dass eher auf die kombinierte Gabe von Amiodaron und Pravastatin zurückgegriffen werden sollte, da bei gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron und Simvastatin die Plasmakonzentration signifikant angestiegen war und die Gefahr unerwünschter Medikamenten-Interaktionen höher gewesen wäre [49].

Die pharmakodynamischen Eigenschaften beruhen in der Verlängerung der Repolarisationsphase des myokardialen Aktionspotentials durch Blockade der Kaliumkanäle entsprechend der Klasse III-Antiarrhythmika [50]. Zusätzlich verfügt Amiodaron über elektrophysiologische Charakteristika der Klasse I-, II- und IV- Antiarrhythmika [51].

1.4 Amiodaroninduzierte Lungenerkrankungen

Erstmals ist eine amiodaroninduzierte Lungenerkrankung in den USA in den frühen 80iger Jahren beschrieben worden [6, 52]. Die Inzidenz ist dosisabhängig und beträgt 0,1 % bis 0,5 % bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 200 mg pro Tag bzw. 5 % bis 15 % bei Einnahme von 600 mg Amiodaron pro Tag [4, 70]. Die Diagnose einer APT wird durchschnittlich zwei Monate nach Einsetzen erster klinischer Symptome gestellt bzw. 18 bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn [4, 6].

Risikofaktoren für die Entwicklung einer APT tragen vor allem Patienten mit folgenden anamnestischen Merkmalen: Eine hohe kumulative Dosis, höheres Lebensalter, eine vorbestehende strukturelle Lungenerkrankung, eine stattgehabte thoraxchirurgische Operation, eine hohe inspiratorische Sauerstofffraktion und/oder nach Erhalt einer Pulmonalisangiographie [5, 54, 55, 56]. Auch eine Hochdosisaufsättigungstherapie von Amiodaron kann das Risiko einer sich frühzeitig manifestierenden Amiodaron-Pneumonitis erhöhen [6]. Die Diagnose dieser medikamenteninduzierten Lungenerkrankung darf erst nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen erfolgen [6]. In diesem Zusammenhang sind Lungenfunktionstests unerlässlich. Ein Abfall der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) um mindestens 15 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Amiodarontherapie sei hinweisgebend für eine APT [57]. Weiterhin unterstützen eine restriktive Ventilationsstörung sowie eine Hypoxämie die Diagnose [58]. Eine unveränderte DLCO im Vergleich zum Wert vor Amiodaroneinnahme gelte als negativer prädiktiver Wert für die Diagnose einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung [59].

Das klinische Erscheinungsbild kann sich mit Belastungsdyspnoe, unproduktivem Husten, Gewichtsverlust, allgemeiner Abgeschlagenheit, Fieber, Thoraxschmerzen sowie Hämoptysen präsentieren [4, 54, 60].

Costabel et al. stellten fest, dass eine medikamenteninduzierte Lungenerkrankung bzw. eine APT kein charakteristisches zytologisches Bild in der bronchoalveolären Lavage (BAL) aufweist bzw. das Zellbild sehr variabel ausfallen kann [4, 61]. Die bronchoalveoläre Lavage ist im Rahmen der Diagnostik bei vermuteter Amiodaron-Pneumonitis auch dahingehend sinnvoll, als dass eine Infektion bzw. ein malignes Zellbild weitgehend ausgeschlossen werden sollte [61]. Weiterhin sei die Gesamtzellzahl bei Patienten unter Amiodaronbehandlung im Vergleich zu unbehandelten Patienten erhöht [62]. Zusätzlich habe ein Anstieg der CD8-positiven Lymphozyten einen entsprechenden diagnostischen Wert [4]. In Zusammenschau der Literatur kann das zytologische Bild sehr variabel sein und sowohl vordergründig eine Lymphozytose, eine erhöhte Neutrophilenzahl bzw. eine Kombination beider Zellreihen aufweisen [63]. Eine Eosinophilie sei laut Camus eher ungewöhnlich [4]. Als Beweis für eine chronische Exposition des Patienten gegenüber Amiodaron gilt die Anwesenheit phospholipidhaltiger lamellarer Einschlusskörperchen in den Alveolarmakrophagen. Die Toxizität ist durch diese veränderten Alveolarmakrophagen jedoch nicht bewiesen [62].

Der hohe Jodgehalt des Amiodarons verursacht eine Dichteanhebung des Lungenparenchyms, welche durch die HRCT sichtbar wird. Diese kann Folge einer normalen Akkumulation des Amiodarons im Lungengewebe sein und sei nicht beweisend für eine Amiodaron-Pneumopathie [64]. Die APT betrifft die Alveolen bzw. das Interstitium. Entsprechend zeichnen sich in der CT des Thorax vordergründig alveoläre bzw. interstitielle bzw. gemischt alveoläre-interstitielle Veränderungen ab [4]. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel durch ein bilaterales, asymmetrisches Muster in der Lunge [29]. Die Veränderungen im Lungenparenchym treten für gewöhnlich fleckig bzw. diffus in Erscheinung [4, 7]. Weitere computertomographischen Veränderungen können Milchglatrübungen, alveoläre Verschattungen, Rundherde, ein retikuläres Muster, noduläre Veränderungen, eine Pleuraveränderung zum Beispiel im Sinne eines Pleuraergusses oder Traktionsbronchiektasen sein [6].

Nur in Einzelfällen ist eine transbronchiale und/oder offen chirurgische Gewinnung einer Lungenbiopsie erforderlich. Histopathologisch betrachtet kann die Erkrankung durch eine interstitielle Entzündung, ein interstitielles Ödem, Hämorrhagiezeichen, eine Fibrose, veränderte Kapillaren und/oder eine Alveolitis auffallen [16, 65, 66]. Amiodaron kann entweder eine direkte und zytotoxische Reaktion oder eine indirekte und immunologisch vermittelte Schädigung auf die Zellen des Lungenparenchyms verursachen [67]. Bereits 1987

schlussfolgerten Myers et al., dass für eine Exposition mit Amiodaron der histologische Nachweis von Phospholipiden und Phospholipid-Amiodaronkomplexen in Alveolarmakrophagen und Typ-II-Pneumozyten im Sinne schaumzellig transformierter Alveolarmakrophagen bezeichnend ist [66]. Weiterhin kann entsprechend der Eigenschaften einer medikamenteninduzierten Lungenerkrankung das histologische Bild auch einer DIP bzw. einer BOOP ähneln [68, 69, 70].

Es wird eine Einteilung in eine akute und potenziell foudroyant verlaufende APT und eine klassische Verlaufsform mit einer Latenz von Monaten bis Jahre einsetzend vorgenommen. Die Mortalität variiert bei Patienten mit einer manifesten Amiodaron-Pneumonitis von circa 10 % bis circa 50 % im Falle eines Amiodaron-assoziierten ARDS [7]. Das amiodaroninduzierte ARDS ist eine seltene Komplikation einer Amiodarontherapie und manifestiert sich am ehesten nach einem thoraxchirurgischen Eingriff [70].

Die betroffenen Patienten profitieren grundsätzlich von einem Absetzen des Amiodarons und in der Regel von einer Prednisolonbehandlung mit einer Dosis von 0,75 mg/kg Körpergewicht bis 1 mg/kg Körpergewicht für einen Zeitraum von sechs Monaten bis ein Jahr [4]. Da sich das Antiarrhythmikum im Lungenparenchym im Verhältnis zum Plasma 100 bis 200fach höher anreichert und somit eine lange Halbwertszeit besteht, wird eine Behandlungsdauer von einem Jahr empfohlen, um ein Rezidiv mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf zu vermeiden [4, 28].

1.5 Extrapulmonale Nebenwirkungen des Amiodarons

Der Langzeitverlauf der Amiodaronbehandlung kann auch durch schwere Nebenwirkungen außerhalb der Lunge belastet sein. Deshalb sind strenge Indikationsstellung und Kontrolluntersuchungen zur Diagnose kardialer und/oder extrakardialer Nebenwirkungen unerlässlich. Evidenzbasierte Analysen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit ergaben ein im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika geringeres Auftreten von kardialen Nebenwirkungen, insbesondere ein niedrigeres Potential proarrhythmogener Effekte [71]. Die wichtigste Limitierung in der klinischen Anwendung stellen jedoch weniger die kardiale als vielmehr die extrakardialen Nebenwirkungen dieses Medikaments dar. Die extrakardiale Toxizität kann neben der Lunge auch Haut, Augen, zentrales Nervensystem, Leber, Niere, Schilddrüse sowie den Gastrointestinaltrakt betreffen [39, 72]. Hervorzuheben ist beispielsweise die amiodaroninduzierte Hypothyreose bzw. Hyperthyreose und die amiodaroninduzierte Thyreotoxikose [73]. Amiodaron weist als zweifach iodiertes Benzofuranderivat eine strukturelle Ähnlichkeit zu den Schilddrüsenhormonen auf und hemmt die Dejodase-Aktivität

und den Schilddrüsenhormonrezeptor [74, 75]. Infolgedessen können Patienten eine akute und manifeste Schilddrüsenfunktionsstörung entwickeln. Aufgrund des beträchtlichen Jodanteils des Amiodarons (circa 6 mg Jod in einer 200 mg Tablette Amiodaron [75]) besteht eine hohe Jod-Belastung. Dadurch kann gleichzeitig ein direkt entzündlich-destruktiver Effekt auf die Schilddrüsenzellen mit Herausbildung einer amiodaroninduzierten Hypothyreose verursacht werden [73]. Demgegenüber kann sich auch eine amiodaroninduzierte Thyreotoxikose (AIT) Typ I oder Typ II entwickeln [76]. Die AIT Typ I ist durch eine manifeste und typische Hyperthyreose infolge einer vorbestehenden Autonomie der Schilddrüse oder einer nodulären Struma mit plötzlicher Verschlechterung durch die hohe Jodbelastung im Rahmen der Amiodaroneinnahme gekennzeichnet [76]. Als Ursache der AIT Typ II wird eine durch Amiodaron hervorgerufene Entzündung mit Destruktion des Schilddrüsengewebes und Freisetzung großer Mengen an Schilddrüsenhormonen angeschuldigt [77].

Weitere klinisch wichtige und extrapulmonale Nebenwirkungen sind wie in verschiedenen Fallberichten dargestellt ein Anstieg der Leberwerte [78] bzw. eine Hepatitis [79], eine Leberverfettung und Leberzirrhose [80], zentralnervöse Symptome wie Ataxie [81] und Dyskinesien [82] und insbesondere die unilaterale bzw. bilaterale Schädigung des N. opticus [83].

Amiodaron kann auch zur Schädigung der Haut führen. In diesem Zusammenhang ist eine gesteigerte Photosensitivität mit Entwicklung einer schiefergrauen, lipofuszinähnlichen Hyperpigmentation lichtexponierter Hautareale beschrieben [84].

1.6 Effektivität und Stellenwert des Amiodarons

Es existieren zahlreiche klinische Studien hinsichtlich der Effektivität in der Behandlung von supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien [85-90]. Die Studien von Kudenchuk und Dorian beschäftigten sich mit Amiodaron in der prähospitalen Phase bei Reanimation im Fall eines therapierefraktären Kammerflimmerns [91]. Die Arbeitsgruppe um Kudenchuk belegte in der ARREST-Studie (Amiodarone in Out-of-Hospital Resuscitation of Refractory Sustained Tachyarrhythmia), dass das Überleben bis zum Erreichen des Krankenhauses bei den Patienten höher gewesen war, welche prähospital intravenös Amiodaron anstelle eines Placebos erhielten [91]. Dorian et al. demonstrierte 2002 in der ALIVE-Studie (Amiodarone versus Lidocaine In pre-hospital Ventricular fibrillation Evaluation) die Überlegenheit von Amiodaron gegenüber Lidocain hinsichtlich der Überlebensrate bis zur Krankenhausaufnahme beim prähospitalen Herzstillstand [92]. In einer randomisierten Studie zur Prüfung der Effektivität von Amiodaron zur Akuttherapie von Vorhofflimmern bezog die Arbeitsgruppe um Freemantle Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Sotalol in ihre Studie ein und

bestätigten Amiodaron als das effektivste Medikament zur Konversion in den Sinusrhythmus [93]. Bei Patienten mit einem implantierten Cardioverter Defibrillator ist eine zusätzliche antiarrhythmische medikamentöse Therapie mit Amiodaron sinnvoll, um das Auftreten von Vorhofflimmern sowie anhaltenden und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien zu reduzieren [3].

Im Rahmen der EMIAT-Studie (European Myocardial Infarct Amiodaron Trial) und CAMIAT-Studie (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) von 1997 konnten zwar eine Verringerung der Arrhythmie-bedingten Todesfälle unter Amiodaron demonstriert werden, jedoch hatte die Einnahme keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Es fiel vielmehr eine überraschend hohe Rate extrakardialer Nebenwirkungen unter Amiodaron auf [94, 95]. Dies löste intensive Diskussionen und Bewertungen über das Nebenwirkungspotential von Amiodaron aus, woran sich auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beteiligte. In der CAMIAT-Studie betrug die Rate extrakardialer Nebenwirkungen in der mit Amiodaron behandelten Patientengruppe 26,1 % im Vergleich zu 12,2 % unter Placebo [95]. Das Auftreten von Lungenveränderungen und pulmonalen Komplikationen fiel insbesondere in der EMIAT-Studie im Vergleich zu anderen klinischen Studien und auch zur CAMIAT-Studie verstärkt auf. Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch sind jedoch in beiden Studien weniger manifeste Organdysfunktionen gewesen als vielmehr Veränderungen der Laborparameter, insbesondere der Schilddrüsenwerte [95, 96]. Entsprechend der Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sollten tägliche Dosen zur Erhaltungstherapie von über 300 mg vermieden werden, um das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen zu verringern [97].

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die SCD-HeFT-Studie (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial-Studie). Hier wurden Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (LV-EF \leq 35%) und klinisch manifester Herzinsuffizienz ischämischer und nicht-ischämischer Ursache ohne dokumentiertes Kammerflimmern oder anhaltende Kammertachykardie entweder mit Amiodaron, einem Placebo oder einem Ein-Kammer-ICD versorgt [98]. Interessanterweise ergab sich für Patienten mit Amiodarontherapie kein Überlebensvorteil gegenüber Patienten, welche ein Placebo erhielten [98]. Und Patienten im NYHA-Stadium III zeigten bei gleichzeitiger Amiodaroneinnahme einen Anstieg des relativen Risikos bezüglich der Mortalität im Vergleich zur Placebo-Einnahme [98].

Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen des Amiodarons ist die Suche nach einer gleichwirksamen, aber nebenwirkungsärmeren Substanz naheliegend. In der DIONYSOS-Studie (Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation) ist die Effektivität und

Sicherheit von Dronedaron gegenüber Amiodaron zur Prävention rezidivierendes Vorhofflimmern untersucht worden. Im Ergebnis ließ sich ableiten, dass die Einnahme von Dronedaron zwar nebenwirkungsärmer verläuft, Amiodaron jedoch zur Stabilisierung des Sinusrhythmus wesentlich effektiver ist [99].

In Anlehnung an die Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sollte zur frühzeitigen Erfassung möglicher Nebenwirkungen unter Amiodaron ein therapeutisches Monitoring der Patienten erfolgen. Dieses beinhaltet vor dem Beginn der Amiodarontherapie ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, eine klinische Untersuchung der Haut, die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion und der Leberwerte (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)), eine klinische neurologische Untersuchung, eine augenärztliche Untersuchung, einen Lungenfunktionstest und die Anfertigung einer konventionellen Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme. Unter Therapie wurden in einem jährlichen Intervall zur Verlaufskontrolle ein erneutes Elektrokardiogramm (EKG) sowie eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und in sechs monatlichem Intervall die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion und der Leberwerte empfohlen. Falls sich anamnestisch bzw. im Rahmen der klinischen Untersuchung entsprechende Hinweise ergeben, sollte ebenfalls eine Wiederholung der augenärztlichen bzw. neurologischen und/oder dermatologischen Befunde oder auch ein erneuter Lungenfunktionstest erfolgen [100]. Bereits 1988 hatten Magro et al. im Ergebnis einer prospektiven Studie über serielle Lungenfunktionstestungen bei Amiodaron behandelten Patienten die DLCO als Surrogatparameter für eine APT eingeschätzt [57]. In diesem Zusammenhang ist gezeigt worden, dass ein Abfall der DLCO um mindestens 15 % eine Sensitivität von 100 % bzw. Spezifität von 89 % ein Hinweis für die Diagnose einer amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität sein kann [57]. Camus et al. verdeutlichten vor diesem Hintergrund, dass ein isolierter Abfall der DLCO mit Bedacht interpretiert werden sollte und keinesfalls die Diagnose einer APT rechtfertigen könnte [4].

Basierend auf den Empfehlungen der Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft zur frühzeitigen Detektion einer amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität ein entsprechendes therapeutisches Monitoring bei Amiodaron behandelten Patienten einzusetzen, befasste sich der erste Teil dieser Arbeit mit der prospektiven Untersuchung der Diffusionskapazität von Patienten mit neu begonnener Amiodarontherapie.

2 Fragestellungen

Das Thema der vorliegenden Arbeit ist die amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität als eine wesentliche und potenziell therapielimitierende Nebenwirkung dieses Medikaments.

Im ersten Teil der Arbeit wird in Anlehnung an die Empfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [100] im Rahmen einer prospektiven Analyse die Praktikabilität der Diffusionskapazität als geeigneter Parameter zur frühzeitigen Detektion einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung bei Patienten mit neu begonnener Amiodarontherapie untersucht.

Zielsetzung ist im zweiten Teil eine retrospektive Analyse von Patienten mit bereits gesicherter amiodaroninduzierter Lungenerkrankung aus einem Zeitraum von Juli 1998 bis Januar 2010 zur näheren klinischen Beschreibung des Krankheitsbildes hinsichtlich anamnestischer und diagnostischer Merkmale sowie der Merkmale nach Therapiebeginn der Amiodaron-Pneumopathie.

1. Prospektive Analyse einer Patientengruppe unter Amiodarontherapie und deren lungenfunktionellen Änderung der Diffusionskapazität zur frühzeitigen Detektion einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung
2. Retrospektive Analyse einer Patientengruppe mit diagnostizierter amiodaroninduzierter Lungenerkrankung mit näherer Beschreibung des Krankheitsbildes und Suche nach Mustern basierend auf anamnestischen (Patientenalter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, klinische Symptomatik, Raucherstatus) und diagnostischen Merkmalen (lungenfunktionelle, zytologische, computertomographische, histopathologische Veränderungen) sowie Merkmalen, welche die Therapie der Amiodaron-Pneumopathie betreffen (Art und Dauer der Therapie und therapeutisches Ansprechen)

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Für den ersten Teil der Arbeit sind 60 Patienten der Universitätskliniken Magdeburg für Kardiologie, Angiologie und für Pneumologie hinsichtlich der Lungenfunktion, insbesondere der Diffusionskapazität, prospektiv untersucht worden. Die Patienten nahmen während des Untersuchungszeitraums Amiodaron ein. Eine amiodaroninduzierte Lungenerkrankung war bei keinem der Patienten bekannt. Es sind zu Beginn der Amiodaronbehandlung sowie nach drei und nach sechs Monaten Lungenfunktionsuntersuchungen, welche die Bestimmung der Diffusionskapazität beinhalteten, durchgeführt worden. Anhand einer möglichen Änderung der Diffusionskapazität sollten potenzielle Nebenwirkungen unter Amiodarontherapie frühzeitig detektiert werden. Entsprechend sollte die Eignung der Diffusionskapazität als möglichen Verlaufparameter eingeschätzt werden. Im Vorfeld erhielten die Patienten in einem ausführlichen Gespräch Informationen über Sinnhaftigkeit, Zielstellung und Durchführung der Untersuchungen.

Für den zweiten Teil der Arbeit erfolgte die retrospektive Analyse von Patienten mit einer bereits diagnostizierten amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität. Es sind in der Klinik für Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg, des Städtischen Klinikums Dessau sowie des Fachkrankenhauses Coswig Daten von Patienten mit bereits diagnostizierten lungenfunktionellen, zytologischen, computertomographischen, histopathologischen Veränderungen sowie Daten zur Therapie und zum therapeutischen Ansprechen dieses Krankheitsbildes erhoben worden. Ziel war eine nähere klinische Charakterisierung der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung. Weiterhin sollte untersucht werden, inwiefern sich Muster zwischen den Merkmalen abzeichnen bzw. sich eine Nähe zwischen verschiedenen diagnostischen Merkmalsgruppen aus klinischem Erscheinungsbild der Amiodaronpneumonitis, lungenfunktionellen Veränderungen, zytologischen sowie histologischen Parameter und computertomographische Ausprägungen erschließen. Die Merkmalsgruppen zur Charakterisierung des Krankheitsbildes wurden in Amiodaron-unabhängige und patientenbezogene Merkmale (Vorerkrankungen, Patientenalter, körperliche Konstitution und Nikotinkonsum) und in Amiodaron-abhängige Merkmale (Lungenfunktion, Zytologie der bronchoalveolären Lavage, Histologie der transbronchialen Lungenbiopsie, computertomographische Veränderungen) unterteilt. Diese Merkmale sind untereinander ausgewertet und in Zusammenschau zu den einflussnehmenden Parametern Dauer der Amiodarontherapie und kumulative Dosis betrachtet worden.

Zur Erhebung der retrospektiven und prospektiven Datensätze sind keine eigens für die Arbeit konzipierten Untersuchungen veranlasst worden, sondern es wurden die klinisch indizierten Untersuchungen ausgewertet.

3.2 Stellungnahme der Ethikkommission

Die Untersuchungen wurden der Ethikkommission vorgestellt. Da es sich um eine Auswertung einer Umsetzung der Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft handelte, hatte die Ethikkommission der medizinischen Fakultät keine ethischen Bedenken und sah keine Versagensgründe. Es liegt ein positives Ethikvotum vor. Weiterhin erfolgte eine anonymisierte Auswertung der Daten, die auch den aktuellen Anforderungen der EuDSGV (Europäische Datenschutzgrundverordnung) entspricht.

3.3 Patientenkollektiv

Im ersten und prospektiv untersuchten Patientengut wurden 60 Patienten (14 weiblich; 46 männlich) im Alter von 38 bis 86 Jahren, im Mittel 67 Jahre, eingeschlossen. Von 28 der anfangs 60 untersuchten Patienten ließen sich dreimalig Messwerte zur Beurteilung der Lungenfunktion erheben.

Für die retrospektiv untersuchte Patientengruppe wurden 43 Patienten für die Studie gewonnen (30 männlich; 13 weiblich), die sich im Zeitraum von Juli 1998 bis Januar 2010 aufgrund einer bereits diagnostizierten amiodaroninduzierten pulmonalen Lungenerkrankung in der Universitätsklinik für Pneumologie Magdeburg, des Städtischen Klinikum Dessaus sowie des Fachkrankenhauses Coswig in Behandlung befanden. Entsprechend der Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft orientierten sich die Diagnosekriterien nach Ausschluss anderweitiger ursächlicher Faktoren für eine manifestierte Lungenerkrankung an folgenden Kriterien: Einer Allgemeinzustandsverschlechterung einhergehend mit spezifischen oder unspezifischen pulmonalen Symptomen (zum Beispiel Husten, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen) und/oder einem positiven klinischen Untersuchungsbefund (zum Beispiel Rasselgeräusche oder Fieber), einem auffälligen Befund in der bildgebenden Diagnostik, einer Lungenfunktionsverschlechterung, einem pathologischen Zellbild in der bronchoalveolären Lavage bzw. einer pathologischen Veränderung im transbronchialen Biopsieergebnis. Zudem bewies der Nachweis von schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen die Exposition des einzelnen Patienten gegenüber dem Amiodaron und ist in der Diagnosestellung mitberücksichtigt worden.

3.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe der jeweiligen Patientenakten. Die erfassten Daten wurden unter Wahrung des Datenschutzes anonymisiert analysiert.

Anamnestische und patientenbezogene Daten sind für die retrospektive Analyse der Patienten den entsprechenden Patientenakten der stationären bzw. ambulanten Aufenthalte entnommen worden. Für den ersten Teil der Arbeit standen die Lungenfunktionsprotokolle einschließlich der Diffusionskapazität im Vordergrund. Die Diffusionsmessung beinhaltete die Bestimmung des Transferfaktors für CO durch die Single-Breath-Methode (Einatemzugmethode).

Im Rahmen der retrospektiv untersuchten Patientengruppe im zweiten Teil wurden Patientenalter, BMI, Geschlecht, Komorbiditäten, insbesondere pulmonale Begleiterkrankungen, Raucherstatus sowie Indikation der Amiodarontherapie, Erstdiagnose, Tagesdosis, Gesamtdosis und Therapiedauer des Amiodaron dokumentiert. Hinsichtlich klinischer Veränderungen standen insbesondere Symptome wie Dyspnoe, Husten, Gewichtsverlust, Fieber, Müdigkeit, Zyanose sowie der klinische Untersuchungsbefund Rasselgeräusche im Vordergrund. Im Zusammenhang mit den diagnostischen und Amiodaron-abhängigen Merkmalen wurden die Lungenfunktion (Spirometrie, Bodyplethysmographie, kapillare Blutgasanalyse und Diffusionsmessung), die Zytologie der bronchoalveolären Lavage (Gesamtzellzahl, Anzahl der Lymphozyten, Anzahl der Neutrophilen, Anzahl der Eosinophilen, CD4/CD8- Quotient), computertomographische Veränderungen und histopathologische Merkmale untersucht.

Die CT-Aufnahmen der mit Amiodaron behandelten Patienten sind hinsichtlich der Zeichen wie Lymphadenopathie, Rundherden, Pleuraveränderungen, Traktionsbronchiektasien, Fibroseerscheinungen sowie alveolären (Milchglastrübung, fleckige Veränderungen) und interstitiellen (streifige/retikuläre) und alveolär-interstitiellen Veränderungen bewertet worden. Fibrotische Lungenveränderungen wurden näher in generelle Fibrosezeichen, septalen Verdichtungen sowie Honigwabenmuster unterteilt. Veränderungen der Pleura wurden gegebenenfalls als Pleuraschwiele und uni- bzw. bilateraler Pleuraerguss beschrieben. Als praktikabel erwies sich eine dichotome Merkmalsdefinition bzw. Einteilung der Merkmale in nebengeordneten Begriffspaaren, so dass sich qualitative Merkmale bei Nichtzutreffen mit „0“ bzw. bei Zutreffen des Merkmals mit „1“ bezeichnen ließen.

Zur Auswertung ist folgendes Kodierungsschema (Darstellung in Tabelle 1) verwendet worden:

Befund in der CT		Lokalisation
Rundherde:	ja (1)/ nein (0)	fokal 1 disseminiert 2 asymmetrisch 3
Lymphadenopathie:	ja (1)/ nein (0)	fokal 1 disseminiert 2 asymmetrisch 3
Parenchymatöse Veränderungen:	alveolär (Milchglasstrübung) a interstitiell i gemischt (alveolär- interstitiell) m	fokal 1 disseminiert 2 asymmetrisch 3
Traktionsbronchiektasen:	ja (1)/ nein (0)	fokal 1 disseminiert 2 asymmetrisch 3
Pleurale Veränderungen:	keine pleuralen Veränderungen 0 Pleuraverdickung 1 Pleuraerguss 2	unilateral u bilateral b

Tabelle 1: Kodierungsschema zur Beschreibung der Veränderungen in der HRCT

Weiterhin ist in der retrospektiv untersuchten Patientengruppe studienunabhängig zur Gewinnung einer Histologie eine Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie durchgeführt worden. Die Einschätzung des Ausprägungsgrades wurde vom entsprechenden Pathologen der jeweiligen Klinik für Pneumologie vorgenommen. Die Auswertung der Histopathologie der verschiedenen Ausprägungen der Amiodaronpneumonitis bzw. die Zuordnung zu einem spezifischen histopathologischen Muster erfolgte unter Zuhilfenahme folgender Kodierungsbögen (Darstellung in Tabelle 2 bis Tabelle 9). Eine Abstufung des jeweiligen Musters erfolgte durch die Anzahl von „+“ (quantitative Graduierung) und eine Zwischenabstufung durch Klammerzeichen, zum Beispiel (+) (qualitative Graduierung), um eine Zwischenstellung für insbesondere an kleineren vorliegenden Biopsien bei nur diskreten Veränderungen zu beschreiben (zum Beispiel durch ein (+) ausgedrückt = diskret, + = gering). „Diskret“ bezeichnet in diesem Zusammenhang eher ein qualitatives Merkmal und beschreibt die Feinheit der histopathologischen Erscheinungsform. Und „gering“ steht für die quantitative Beschreibung der histologischen Veränderung.

Alveolitis		
Keine Alveolitis	-	0
Diskrete Alveolitis	(+)	1
Geringe Alveolitis	+	2
Mäßig ausgeprägte Alveolitis	+(+)	3
Deutlich ausgeprägte Alveolitis	++(+)	4
Stark ausgeprägte Alveolitis	+++	5
Sehr stark ausgeprägte Alveolitis	++++	6

Tabelle 2: Histologischer Ausprägungsgrad der Alveolitis

Charakteristik der schaumzellig-transformierten Makrophagen		
Keine typisch veränderten Makrophagen	-	0
Nicht eindeutig schaumzellig-transformierte Makrophagen	+	1
Zum Teil schaumzellig-transformierte Makrophagen	++	2
Mäßig schaumzellig-transformierte Makrophagen (Schaumzellnester)	++(+)	3
Ausgeprägt schaumzellig-transformierte Makrophagen	++++	4

Tabelle 3: Histologischer Ausprägungsgrad der schaumzellig-transformierten Alveolarmakrophagen

Interstitielle Infiltration		
Keine Infiltration	-	0
Diskret lymphozytär	1(+)	1
Gering lymphozytär	1+	2
Mäßig lymphozytär	1++(+)	3
Ausgeprägt lymphozytär	1++++	4
Diskret eosinophil	2(+)	5
Gering eosinophil	2+	6
Mäßig eosinophil	2++(+)	7
Ausgeprägt eosinophil	2++++	8

Tabelle 4: Histologischer Ausprägungsgrad und Art der interstitiellen Infiltration

Interstitielles Ödem		
Kein Ödem	-	0
Diskretes Ödem	(+)	1
Geringes Ödem	+	2
Mäßiges Ödem	++	4
Ausgeprägtes Ödem	++++	6

Tabelle 5: Histologischer Ausprägungsgrad des interstitiellen Ödems

Ausprägungsgrad der Fibrose		
Keine Fibrose	-	0
Geringe Fibrose	+	2
Mäßige Fibrose	++	4
Ausgeprägte Fibrose	++++	6

Tabelle 6: Histologischer Ausprägungsgrad der Fibrose

Hämorrhagiezeichen	
Keine Hämorrhagiezeichen	0
Intraalveoläre Siderophagen	1a
Intraalveoläre Hämorrhagie	2a
Interstitielle Siderophagen	1b
Interstitielle Hämorrhagie	2b

Tabelle 7: Histologischer Ausprägungsgrad der hämorrhagischen Veränderungen

Kapillarbeschaffenheit	
Unauffällige Kapillaren	1
Dilatierte Kapillaren	2
Kapillarläsionen	3
Kapillarnekrösen	4

Tabelle 8: Histologische Varianten der Kapillarbeschaffenheit

Anzeichen eines histologischen Musters	
Kein Hinweis auf BOOP/ DIP/ NSIP/ UIP	0
Diskreter Hinweis auf BOOP	1
Deutlicher Hinweis auf BOOP	2
Diskreter Hinweis auf DIP	3
Deutlicher Hinweis auf DIP	4
Hinweis auf NSIP	5
Hinweis auf UIP	6
Andere	7

Tabelle 9: Merkmale bzw. Hinweis eines vorbeschriebenen pathologischen Musters

Bezüglich der Beurteilung des klinischen Verlaufes nach Therapieeinleitung der APT ließen sich drei Gruppen nachvollziehen:

- 1.) Karenz des Amiodarons ohne Prednisolontherapie
- 2.) Karenz des Amiodarons mit gleichzeitiger Prednisolontherapie
- 3.) Keine Karenz/ Fortsetzung der Amiodaronbehandlung in Kombination mit Prednisolon

Der weitere Krankheitsverlauf unterlag einer klinischen Einschätzung unter Berücksichtigung einer objektivierbaren apparativen Diagnostik (Röntgen-Thorax, Lungenfunktion) und wurde in drei Kategorien unterteilt: Restitutio ad integrum, Regredienz bzw. Progredienz. Nähere Daten im Zusammenhang mit der Beurteilung der jeweiligen Verlaufsform lagen nicht vor.

3.5 Statistik

Die Daten sind nach Anonymisierung in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel Version 7.0 von Microsoft erfasst und für Berechnungen durch Statistikprogramme vorbereitet worden. Die Berechnungen und Erstellung von Graphiken wurden teilweise mit den Statistikfunktionen des Tabellenkalkulationsprogramms Excel Version 7.0 von Microsoft sowie mit den Statistikprogrammen Winstat® für Excel, SPSS (Statistic Package for the Social Sciences) Version 21 und/oder SAS (Statistical Analysis System) Version 9.2 durchgeführt. Hilfestellend

zur statistischen Analyse stand das Institut für Biometrie der Universitätsklinik Magdeburg (Leiter Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding) zur Seite.

Es wurde zunächst eine deskriptive Statistik der metrischen bzw. stetigen Merkmale aus der prospektiven Untersuchungsgruppe im ersten Teil (Wert der D_{LCO} nach 0, 3 bzw. 6 Monaten) erstellt. Anschließend erfolgte die Überprüfung auf Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test bzw. dem Chi-Quadrat-Test. In Berücksichtigung der Skizzierung der Messwerte und der extremen Abweichung der Normalverteilungskurve im Histogramm ließ sich die Art der Verteilung (schief/normalverteilt) erkennen. Da die Voraussetzung „Normalverteilung“ der gemessenen D_{LCO} nach 3 bzw. 6 Monaten nicht mehr gegeben war, sind nicht-parametrische Varianzanalysen wie die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewendet worden.

Im Zusammenhang der statistischen Auswertung der retrospektiv untersuchten Patientengruppe im zweiten Abschnitt galt es zur Strukturierung anamnestische und von der Amiodarontherapie-unabhängige (Alter, Geschlecht, BMI) sowie unmittelbar von der Amiodarontherapie abhängige Merkmale (Dauer der Amiodarontherapie, kumulative Dosis der Amiodarotherapie) zu unterscheiden. Ergänzend sind Gruppen erstellt worden, welche ausschließlich diagnostische Merkmale (Klinik, Lungenfunktion, Zytologie, Bildgebung, Histopathologie) repräsentierten. Unter Berücksichtigung der Skalierung sind die Merkmale in metrisch und qualitativ geordnet worden, wobei sich letztere in ihrer ordinalen bzw. nominalen Skalierung unterscheiden. Die Statistik umfasste ebenfalls eine Deskription sowie die Bestimmung von Häufigkeiten verschiedener Merkmalskombinationen von nominal skalierten Merkmalen (zum Beispiel Hämoptysen und Nicht-Raucher) anhand zwei- und dreidimensionaler Kontingenztafeln. Dabei ist der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der Chi-Quadrat-Koeffizient χ^2 angewandt worden. Der Likelihood-Quotient wurde alternativ zum χ^2 -Wert verwendet. Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ angenommen.

Die Auswahl statistischer Kriterien zur Bewertung univariater Zusammenhänge orientierte sich an den Charakteristika dieser Merkmale. Die Zusammenhänge zwischen zwei stetig skalierten Merkmalen (zum Beispiel Gesamtdosis des Amiodarons und Anzahl der Alveolarmakrophagen in der BAL) wurden unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten von Pearson beurteilt. Die graphisch-statistischen Darstellungen wurden mit Hilfe von SPSS-Version 21 und Winstat® für Excel erstellt.

a. Bivariate Korrelationsanalyse nach Bravais- Pearson

Die lineare Beziehung zwischen zwei metrisch skalierten Variablen wurde durch den Korrelationskoeffizienten abgebildet. Der Wert des Korrelationskoeffizienten zweier metrisch skalierten Merkmale bzw. die Stärke des linearen Zusammenhanges ist entsprechend interpretiert worden. Mit SPSS-Version erfolgte eine bivariate Korrelationsanalyse von metrischen Merkmalen auf Grundlage eines sinnvollen biologischen Zusammenhangs. In Abhängigkeit der Verteilung der Variablen die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Bei der Bewertung ging es nicht primär darum zu prüfen, ob das vorgegebene Signifikanz-Niveau überschritten wurde. In Hinblick auf die praktische Relevanz teilten wir den möglichen Zahlenbereich in vier Intervalle ein. Es ließen sich mehrere Korrelationsmatrizen abbilden, in deren Auswertung ein Korrelationswert zwischen 0,5 und 1 einen mittleren bis totalen positiven Zusammenhang beschreibt.

b. Korrelationsanalyse nominaler Merkmale

Zusammenhänge zwischen qualitativen Merkmalen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test beurteilt.

Bei kleiner Besetzung der Zellen in den zugehörigen Kontingenztafeln wurde auf den exakten Test von Fisher zurückgegriffen.

c. Korrelationsanalyse nominaler und metrischer Merkmale

Bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen stetigen und qualitativen Merkmalen wurden die qualitativen Merkmale als Gruppenvariable benutzt und je nach Anzahl der sich daraus ergebenden Gruppen wurden die Merkmalszusammenhänge mittels t-Test für unabhängige Gruppen (dichotome Gruppierungsvariable) bzw. einfaktorierter Varianzanalyse untersucht.

Unter Berücksichtigung zahlenmäßig bedeutsamer oder biologisch interessanter Korrelationspartner wurden anschließend Merkmalsgruppen als Grundlage für die Clusteranalyse zusammengestellt. In der Arbeit stand weniger die statistische Bewertung der Merkmale und Datenmatrixen im Vordergrund, sondern eher die Diskussion der Zusammenhänge und Ähnlichkeiten von Merkmalen. Soweit dazu statistische Kriterien eine Rolle spielten, basierten die Entscheidungen auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

In der folgenden schematischen Abbildung ist eine Übersicht zur Merkmalsgruppierung und zum einzelnen Skalenniveau zusammengestellt.

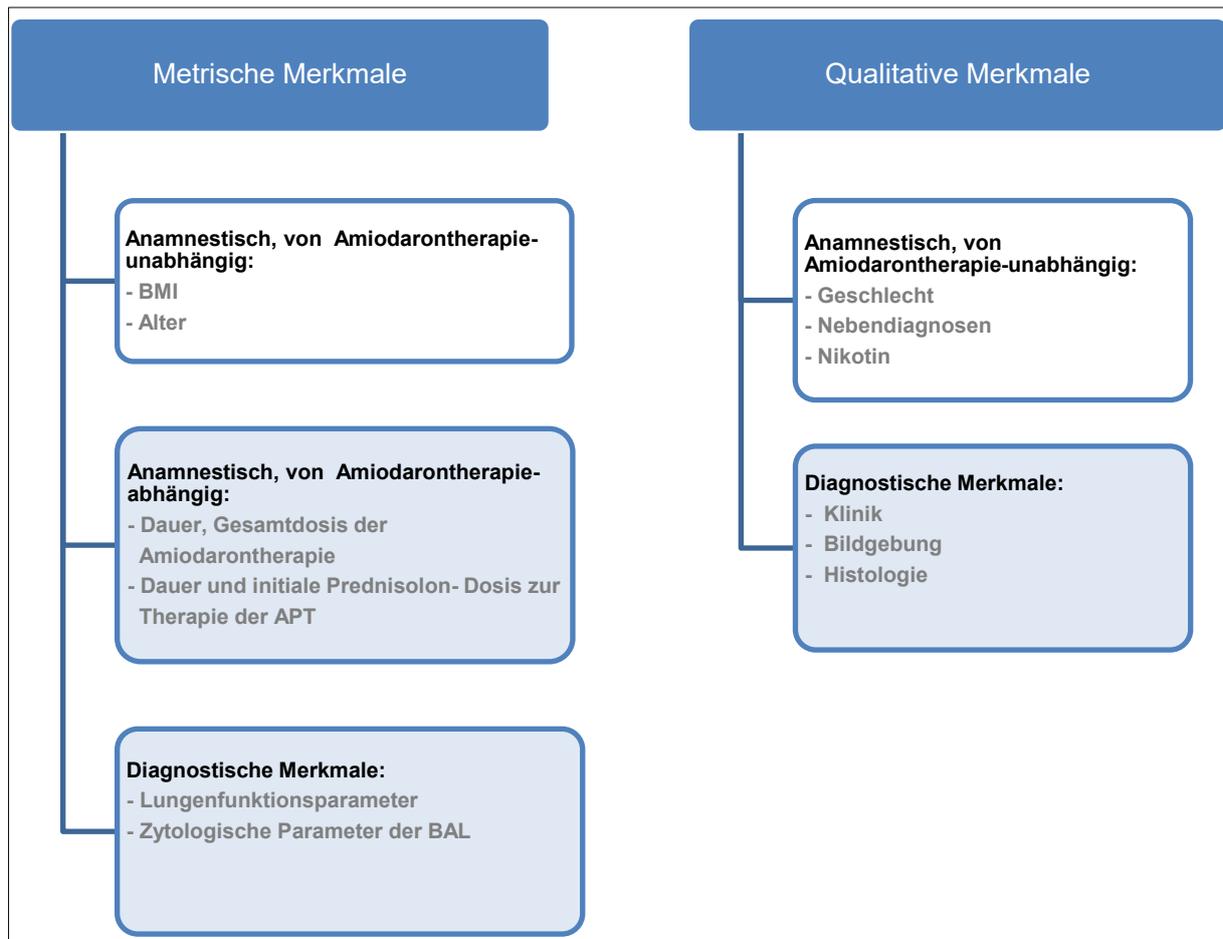


Abbildung 2: Übersicht zur Merkmalsgruppierung und zum Skalenniveau

d. Clusteranalyse

Die Statistik und insbesondere die Clusteranalyse waren in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Magdeburgs entstanden.

In Anbetracht des sehr heterogenen Datensatzes aus sowohl quantitativen als auch qualitativen Merkmalen sind als Basis der Clusteranalysen inhaltlich definierte Teilmengen von Merkmalen gebildet worden. Die Erstellung der Teilmengen bezog sich auf die im Vorfeld vorgenommene bivariate Korrelationsanalyse zwischen den Merkmalen sowie auf ein medizinisch sinnvolles und biologisch nachvollziehbares Muster. So orientierten sich einzelne Teilmengen an den Formen einer interstitiellen idiopathischen Pneumonie, dessen Kriterien in der histologischen Untersuchung der Probeentnahmen zum Teil nachweisbar gewesen sind. Entsprechend entstanden zunächst eine Auswahl von Cluster bzw. Dendrogramme, in denen Merkmale einer BOOP, eine UIP bzw. kein spezifisches histopathologisches Muster Berücksichtigung fanden. Sind die Merkmale DIP bzw. NSIP verwendet worden, konnte kein repräsentatives Dendrogramm abgebildet werden.

In univariaten Betrachtungen sind die interessanten Variablen in Bezug auf Ähnlichkeiten und wechselseitigen Zusammenhängen zwischen den Merkmalen analysiert worden. Die Grenzen in der univariaten Analyse bivariater Zusammenhänge lagen jedoch in der nur begrenzten Aussagekraft in Hinblick auf Merkmalsgruppierungen, da es sich stets um ein multifaktorielles Geschehen handelte. Die Suche nach größeren Merkmalsgruppen sollte unter Anwendung von Clusteranalysen durchgeführt werden. Da es keine Vorinformationen über die Anzahl der zu erwartenden Gruppen gab, wurden Verfahren der hierarchischen Clusteranalyse benutzt. Dabei wurden schrittweise Elemente solange in Gruppen zusammengefasst bis nur noch eine Gruppe bestand. Einmal gebildete Cluster wurden nicht wieder aufgespalten. Dieses Verfahren lieferte einen Bereich möglicher Lösungen, aus denen nach dargestellten Abständen und inhaltlichen Interpretationsmöglichkeiten das sinnvollste Ergebnis ausgewählt werden konnte. Das Ergebnis des Fusionsprozesses ist in einem sogenannten Dendrogramm graphisch veranschaulicht worden.

Der Begriff Clusteranalyse reflektierte keinen rigiden Algorithmus eines definierten Verfahrens, welches eine optimale Gruppierung garantierte, sondern fasste verschiedenste Analysestrategien zum Auffinden von Untergruppen eines Datensatzes zusammen. Das Ergebnis ist sowohl vom Abstands- bzw. Ähnlichkeitsmaß als auch von der Art und Weise, wie ein nach Fusion gebildetes neues Cluster definiert worden ist, abhängig gewesen. Die Auswahl geeigneter Ähnlichkeits- bzw. Distanzmaße musste sich dabei am Messniveau der einbezogenen Merkmale orientieren. Für die Gruppenbildung stetiger Merkmale wurde im SPSS das Ward-Verfahren mit quadratisch-euklidischen Abständen als Standard vorgeschlagen.

Dabei wurden die Cluster so gebildet, dass die Varianz innerhalb der Cluster minimiert und die Varianz zwischen den Clustern möglichst groß wurde. Um allen Merkmalen dabei ein gleiches Gewicht zu geben und die unterschiedlichen Merkmalsdimensionen (Körpergröße in cm, Körpergewicht in kg) zu berücksichtigen, wurden die stetigen Merkmale vor der Clusterbildung mittels z-Transformation standardisiert (auf $\bar{x}=0$ und $s=1$ transformiert).

Dass die Standardisierung durch z-Transformation auch einen biologisch sinnvollen Zusammenhang der Daten reflektierte, ließ sich als Beispiel aus der vergleichenden Darstellung folgender Cluster nachvollziehen (Abbildung 3).

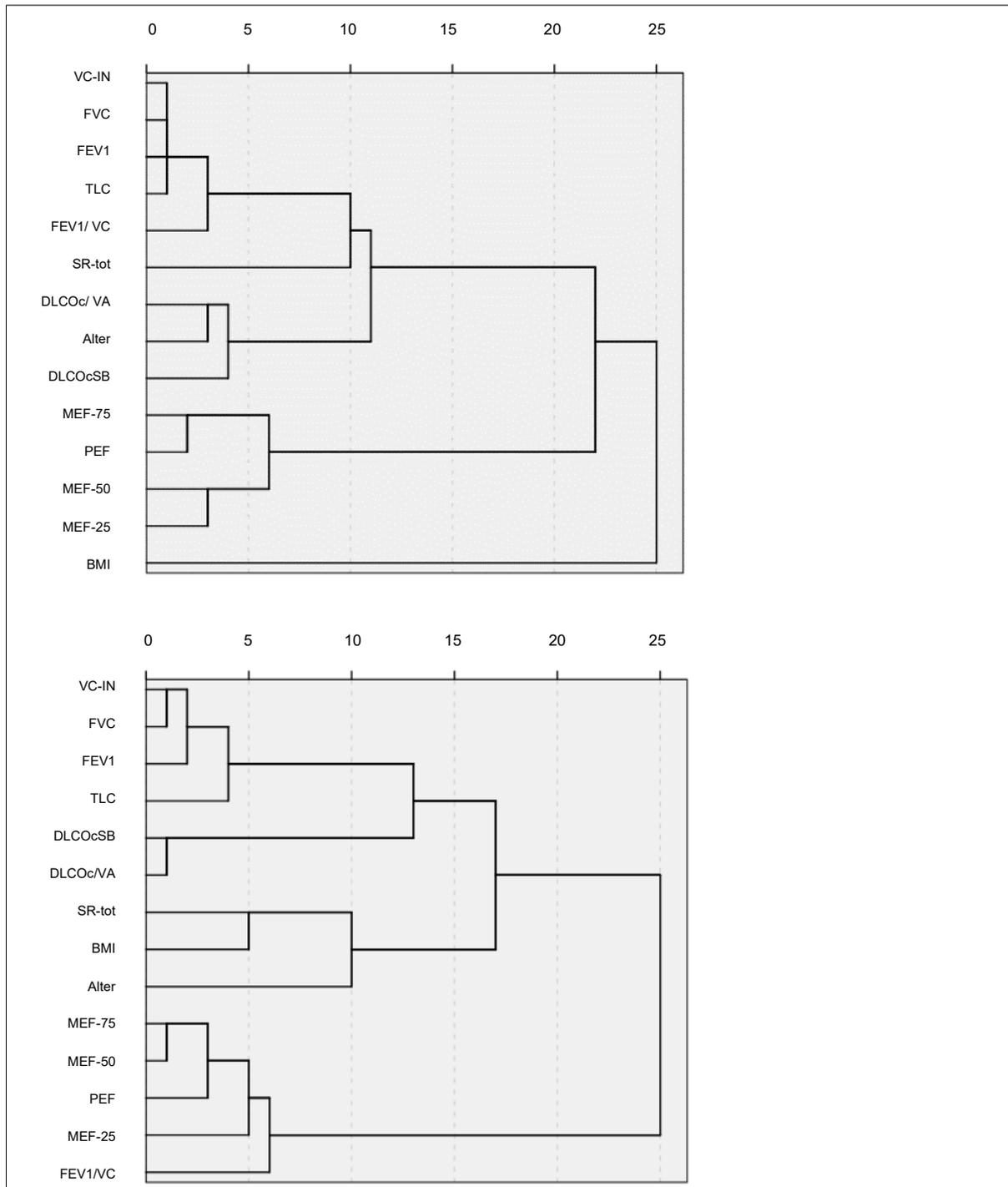


Abbildung 3: Merkmalsclusterung unter Verwendung der Lungenfunktionsparameter plus Alter und BMI unter Verwendung der Kovarianzmatrix (oben), Merkmalsclusterung nach z-Transformation (unten)

Legende:

LuFU_VC_IN - inspiratorische Vitalkapazität, LuFU_FVC - forcierte Vitalkapazität, LuFU_FEV1 - forciertes expiratorisches Volumen, LuFU_TLC - totale Lungenkapazität, LuFU_SR-tot - totaler spezifischer Atemwegswiderstand, LuFU_MEF75/50/25 - maximaler expiratorischer Fluss bei 25/ 50/ 75 % der forcierten Vitalkapazität, LUFU_PEF - maximaler Atemstrom bei der Ausatmung (Peak flow), LuFU_FEV1/VC - relative Einsekundenkapazität oder Tiffeneau-Index

Die Abbildungen zeigen, dass ohne Standardisierung der metrischen Merkmale der BMI-Wert eine vollkommen separate, randständige und eine von der Lungenfunktion scheinbar unabhängige Position einnahm. Dies ist eine Folge dessen, dass die Standardabweichung des Alters etwa doppelt so groß war wie die des BMI, wohingegen die Standardabweichungen der Lungenparameter sogar ein Mehrfaches der Standardabweichung des BMI ausmachten. Infolge der z-Transformation ließ sich ein verständlicher Zusammenhang zum Alter und auch zum totalen Atemwegwiderstand der Lunge beschreiben, so dass insgesamt die Anwendung der z-Transformation sinnvoll erschien.

Für qualitative Merkmale war das Ward-Verfahren dem Ziel nicht angemessen, da hier eher die Anzahl positiver Ereignisse als die Ähnlichkeit der Merkmale untereinander zum Tragen kamen. Qualitative Merkmale ließen sich auf Basis der Pearson-Korrelation bzw. des Cosinus als Ähnlichkeitsmaß mit dem Average-Linkage-Verfahren besser gruppieren.

Average Linkage (Durchschnitts-Methode) berechnete für je zwei Cluster den Durchschnitt aller Objektdistanzen von jedem möglichen Paar aus beiden Clustern und fusionierte die Cluster mit der kleinsten Durchschnittsdistanz.

Für dichotome Merkmale war der Korrelationskoeffizient kein gutes Maß. Wir hatten uns für den Cosinus als Abstandsmaß entschieden:

$$\text{Ähnlichkeit} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i y_i)}{\sqrt{(\sum_{i=1}^n x_i^2)(\sum_{i=1}^n y_i^2)}}$$

Dieses Maß hatte den Vorteil, dass es nach Standardisierung stetiger Merkmale dem Korrelationskoeffizienten entsprach.

Die folgende Abbildung (Abbildung 4) beinhaltet eine exemplarische Gegenüberstellung der Clusteranalyse-Ergebnisse qualitativer Merkmale (klinische Symptome) unter Anwendung der Average-Linkage-Methode auf Grundlage des Cosinus bzw. der Pearson-Korrelation als Ausgangsmaß. Es wird deutlich, dass das gewählte Ähnlichkeitsmaß das Ergebnis nicht außerordentlich beeinflusst hat.

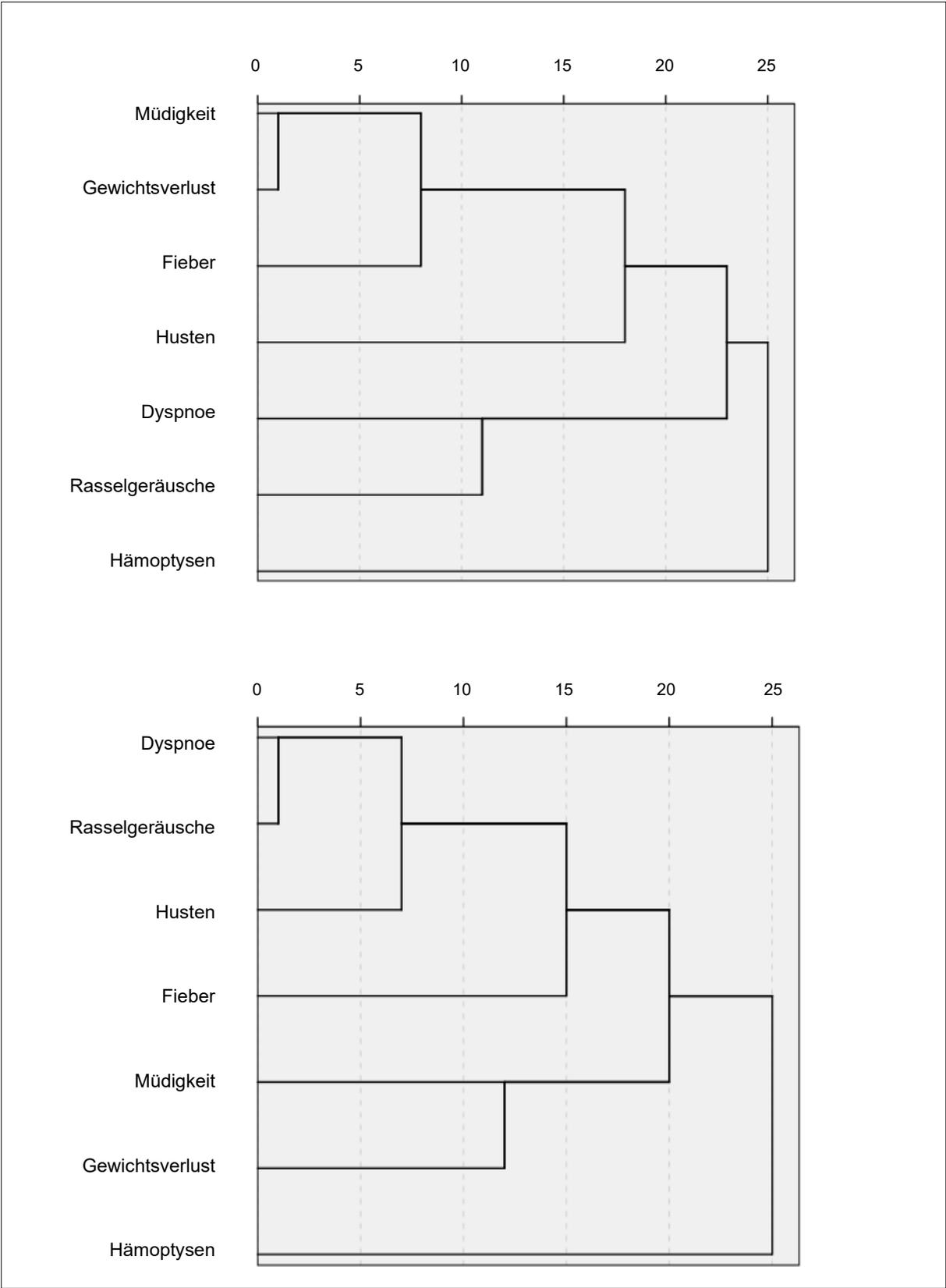


Abbildung 4: Average-Linkage-Methode auf Grundlage der Pearson-Korrelation (oben), Average-Linkage-Methode auf Grundlage des Cosinus (unten)

Die multivariaten Verfahren setzen die Vollständigkeit des Datensatzes voraus. Im vorliegenden retrospektiven Datensatz war eine vollständige Zusammenstellung der Daten nicht möglich gewesen. Für die Behandlung der Fehlwerte existierten verschiedene Verfahren: Die „Complete-case-Analyse“ bzw. das Ersetzen dieser Fehlwerte. Fehlwerte ließen sich zum Beispiel durch die Mittelwerte der Merkmale oder durch Regressionsverfahren, die die Beziehung der Merkmale untereinander ausnutzten, ersetzen. Beide Verfahren lieferten bei qualitativen Merkmalen nur unbefriedigende Resultate. Deshalb beschränkten sich die Fehlwertersetzen auf den Komplex der Lungenfunktionsparameter, da eine inhaltlich sinnvolle Beziehung untereinander ausgenutzt werden konnte. Die Fehlwerte wurden durch den Wert der Regressionsgeraden ersetzt, der aus den verbleibenden Merkmalen berechnet werden konnte. Dabei wurde entsprechend dem Fehlwertmuster hierarchisch vorgegangen, das heißt es wurde mit dem Merkmalsvektor begonnen, in dem nur ein Merkmal fehlte.

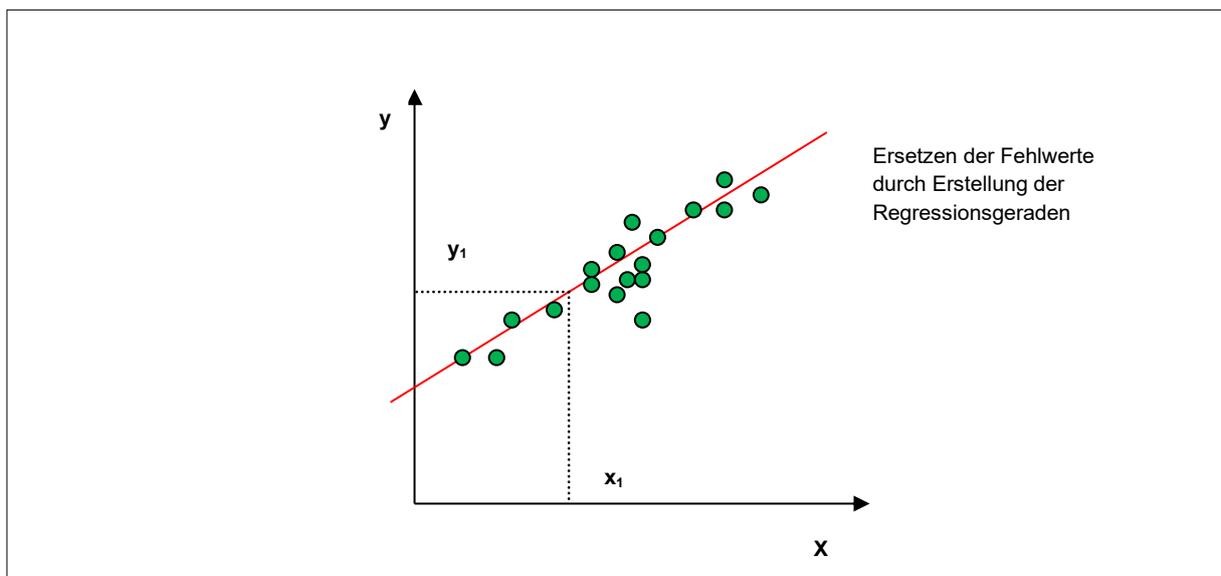


Abbildung 5: Modell zur Ermittlung von Fehlwerten durch die Regressionsgerade

4 Ergebnisse

Der Ergebnissteil ist in zwei Abschnitte gegliedert. Die Ergebnisse der prospektiv bzw. retrospektiv analysierten Patientengruppen sind getrennt dargestellt.

4.1 Prospektive Patientengruppe

4.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt konnten für die prospektive Untersuchung 60 Patienten (14 weiblich; 46 männlich) im Alter von 38 bis 86 Jahren gewonnen werden, bei denen eine Amiodarontherapie neu begonnen worden war. Die Kenndaten der Patienten sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Alter (in Jahren)	Größe (in cm)	Gewicht (in kg)	BMI (Body-Maß-Index in kg/m ²)
Mittelwert	66,9	173,3	88,6	29,3
Minimum	38	158	56	19,8
Maximum	86	194	147	45,2
Median	68	174	85	27,8

Tabelle 10: Verteilung von Alter, Größe und Gewicht

4.1.2 Veränderungen der Diffusionskapazität unter der Amiodarontherapie

Zur Beurteilung der Diffusionskapazität als geeigneten Parameter zur Kontrolle der Amiodaronbehandlung und zur frühzeitigen Detektion von Nebenwirkung bzw. einer APT erfolgte die dreimalige Beurteilung der Lungenfunktion vor Einleitung der Amiodarontherapie (0 Monate), nach dreimonatiger Amiodarontherapie (3 Monate) und nach sechsmonatiger Amiodarontherapie (6 Monate). Im Folgenden sind die gemessenen DLCO-Werte in Box-Plots veranschaulicht und in Abhängigkeit der Dauer der Amiodaronbehandlung (0, 3 und 6 Monate) dargestellt. Null Monate betrifft die DLCO vor Einleitung einer Amiodarontherapie. Entsprechend der Abbildung 6 sank die Zahl der teilnehmenden Patienten im Verlauf von 60 auf schließlich 18. Die Median-Werte in den Box-Plots deuteten einen Trend von circa 5 % bis 10 % zugunsten einer abnehmenden Diffusionskapazität an.

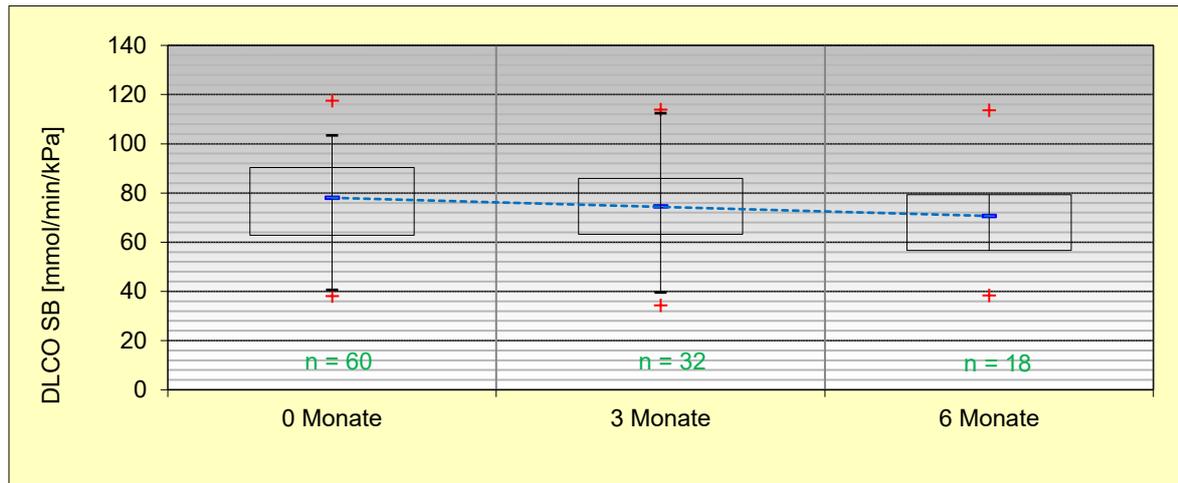


Abbildung 6: DLCO SB [mmol/min/kPa] vor Einleitung der Amiodarontherapie, nach drei- und sechsmonatiger Amiodarontherapie (n = 60 Patienten)

[Legende: + entspricht Ausreißer]

Zur statistischen Analyse ist eine Varianzanalyse mit Messwiederholung angewandt worden, um die Varianz zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten (0 Monate, 3 Monate und 6 Monate) bzw. die Varianz innerhalb der jeweiligen Gruppe zu prüfen und um letztlich einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Messvariable DLCO SB zu ermitteln. Falls sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Varianz zwischen den Untersuchungsmonaten nachvollziehen ließe, könnte ein möglicher Einfluss durch die Varianzquelle (Amiodaron) angenommen werden. Unter Anwendung des Bartlett-Tests zur Prüfung der Gleichheit der Gruppenvarianzen (Varianzhomogenität) ließ sich zwischen den einzelnen monatlichen Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen (p-Wert 0,730), so dass von homogenen Varianzen ausgegangen werden konnte, was Voraussetzung für die Varianzanalyse gewesen ist. Im Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzw. Untersuchungszeitpunkten (p-Wert 0,864). Entsprechend konnte anhand der durchgeführten Messungen nicht belegt werden, dass sich eine signifikante Änderung der DLCO zwischen den Monaten abzeichnete.

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Verteilung der DLCO bei den 18 Patienten, welche die Lungenfunktionsmessung jeweils kontinuierlich im dreimonatigen Intervall erhalten hatten.

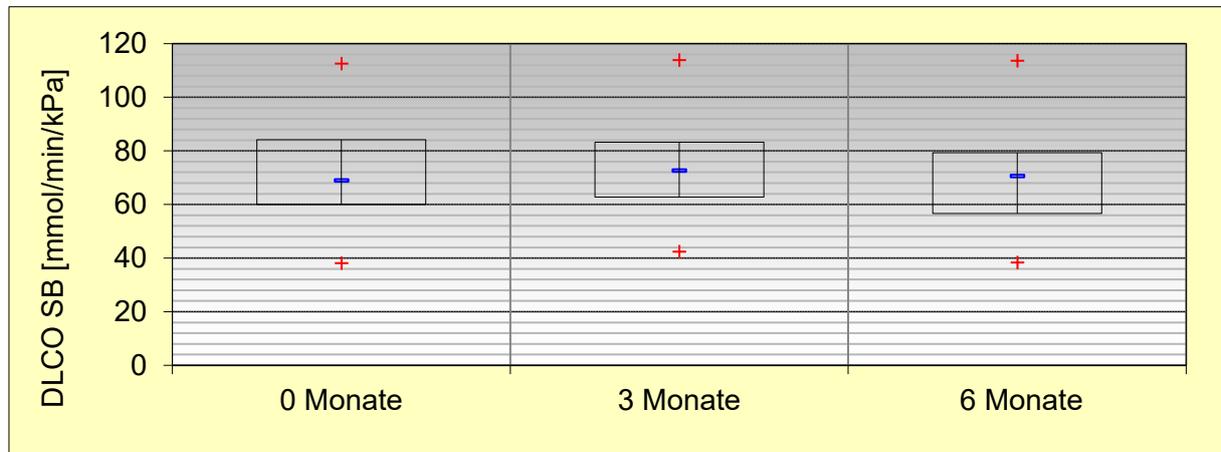


Abbildung 7: DLCO SB [mmol/min/kPa] vor Einleitung der Amiodarontherapie, nach drei- und sechsmonatiger Amiodarontherapie (n = 18 Patienten)

[Legende: + entspricht Ausreißer]

Bei einem der 18 untersuchten Patienten ergab sich ein Abfall der DLCO SB von 20,9 % und bei drei Patienten von 9 % bis 10 %.

Zusammenfassend konnte aus den vorliegenden Daten nicht nachvollzogen werden, dass sich die Diffusionskapazität nach drei bzw. sechs Monaten zum Zeitpunkt vor Einleitung der Amiodarontherapie signifikant änderte.

4.2 Retrospektive Patientengruppe

Im Folgenden wird das Patientengut mit gesicherter amiodaroninduzierter Lungenerkrankung hinsichtlich epidemiologischer und anamnestischer Parameter, welche von der Amiodaroneinnahme abhängig (therapeutische Dauer und Gesamtdosis der Amiodaronbehandlung) bzw. unabhängig und patientengegeben sind (zum Beispiel Begleiterkrankungen und/oder zurückliegende thorakale Operationen, Nikotinkonsum), beschrieben.

Diese wurden im Zusammenhang zur klinischen Manifestation der Amiodaron-Pneumonitis, lungenfunktioneller Veränderungen, den Ergebnissen der bronchoalveolären Lavage sowie charakteristischen Veränderungen in der Computertomographie dargestellt. Auf den histologischen Nachweis schaumzellig-transformierter Alveolarmakrophagen als Beweis für eine Exposition der Patienten mit Amiodaron wurde in diesem Abschnitt näher eingegangen.

4.2.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt sind 43 Patienten mit diagnostizierter Amiodaron-Pneumonitis untersucht worden.

Die von der Amiodaronbehandlung unabhängigen Parameter Altersverteilung, Nikotinkonsum, Begleiterkrankungen und Indikationsbereich des Amiodarons haben zur Charakterisierung der Untersuchungsgruppe beigetragen.

Die Geschlechtsverteilung mit jeweiligem Minimum und Maximum in der Altersgruppe ist in Tabelle 11 dargestellt. Diese Übersicht berücksichtigt auch den BMI, dessen Mittelwert sowohl bei Männern als auch Frauen erhöht gewesen ist.

	Alter [Jahre]	BMI (kg/m ²)
Frauen (n = 13) Mittelwert	72	30
Minimalwert – Maximalwert	53 - 92	21 - 43
Männer (n = 30) Mittelwert	69	27
Minimalwert – Maximalwert	47 - 82	20,5 - 35,2

Tabelle 11: Altersstruktur und Geschlechtsverteilung der Patientengruppe

Die folgende Abbildung beinhaltet eine Übersicht zur Alters- und Häufigkeitsverteilung der Frauen und Männer der Patienten (Abbildung 8). Es sind insgesamt 43 Patienten im Alter von 47 bis 92 Jahren, im Mittel von 70 Jahren untersucht worden. Davon sind 30 (69,8 %) männlich und 13 (30,2 %) weiblich. Bei 3 Patienten belief sich das Alter auf einen äußerst jungen bzw. äußerst hohen Wert. Die Männer (n = 30) überwogen mit einem nahezu dreifach höheren Anteil an der Untersuchungsgruppe gegenüber den Frauen (n = 13). Der Altersmittelwert des gesamten Patientenkollektivs betrug $70 \pm 8,6$ Jahre mit einem minimalen Alter von 47 und einem maximalen Alter von 92 Jahren.

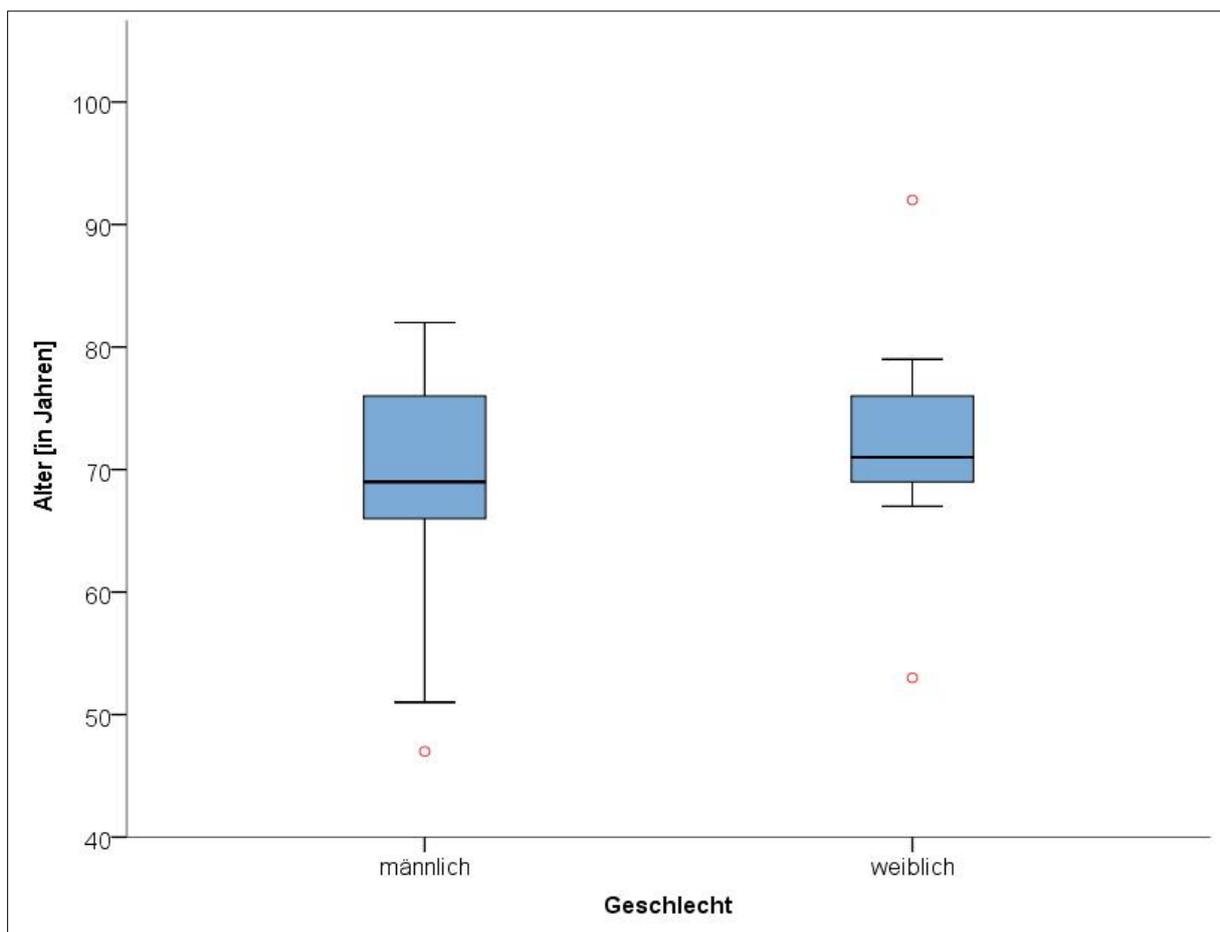


Abbildung 8: Geschlechtsabhängige Altersverteilung innerhalb der Patientengruppe

[Legende: ◦ entspricht Ausreißer]

Die BMI-Werte der Patienten beliefen sich im Mittel auf 27,6 und zeigten insgesamt ein Minimum von 20,5 und ein Maximum von 43,0. Bei den Frauen ließen sich im Vergleich zu den Männern eine größere Streuung sowie ein im Mittel höherer Körpermasse-Index abbilden.

Die Anamnese berücksichtigte auch Fragen zum Nikotinkonsum. Abbildung 9 veranschaulicht, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten (40 %) einen Nikotinkonsum verneinte. 19 % der Patienten berichteten von einem Ex-Nikotinkonsum und 16 % der Patienten gaben an zu rauchen, wobei sich 20 bis 50 packyears dokumentieren ließen.

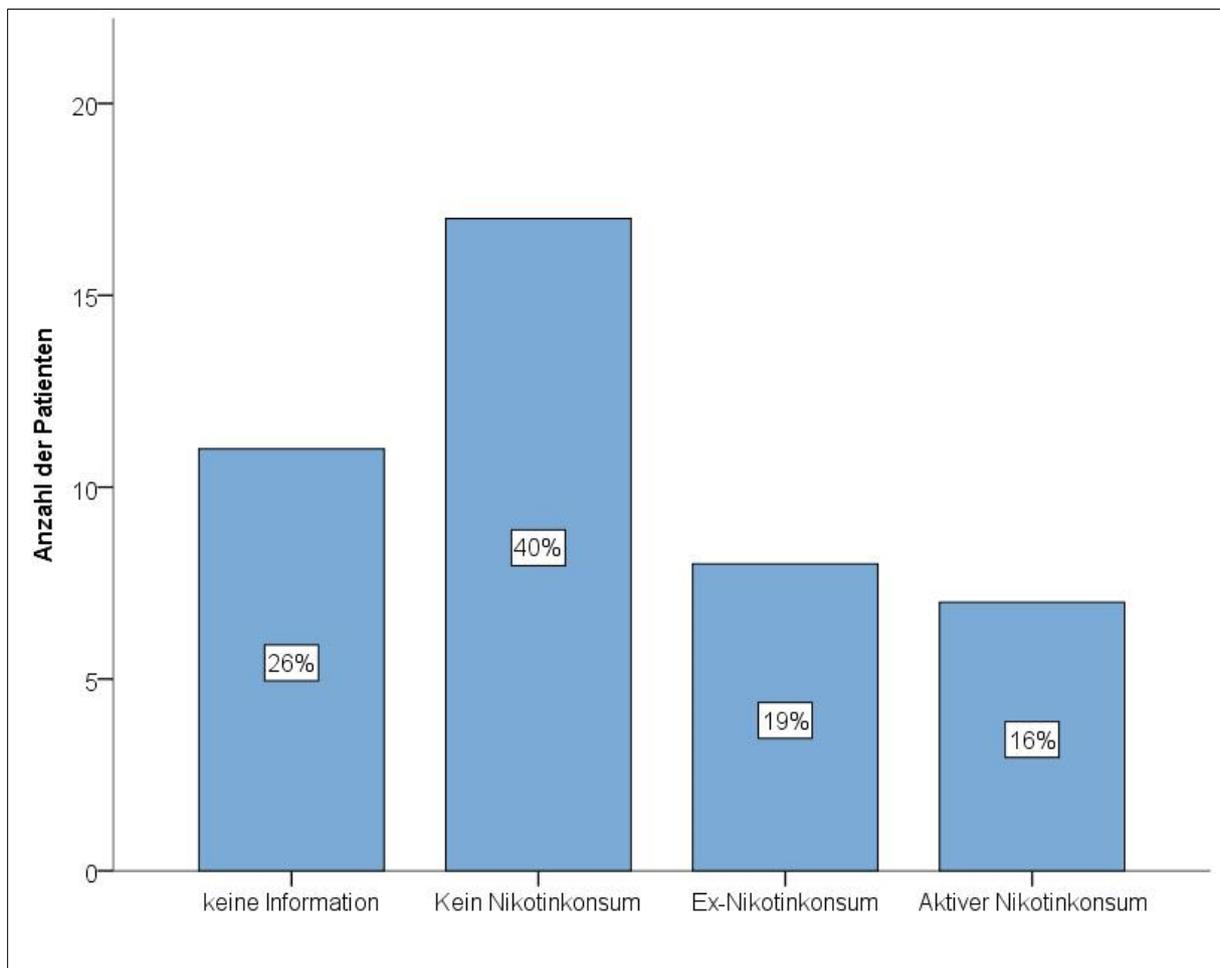


Abbildung 9: Nikotinkonsum der Patienten

Eine Übersicht zu den absoluten und relativen Häufigkeiten der Begleiterkrankungen der Patienten ist in Abbildung 10 dargestellt. Als häufigste Begleiterkrankung wiesen 54 % Patienten eine arterielle Hypertonie auf. An zweithäufigster Stelle standen zu jeweils 40 % die koronare Herzerkrankung sowie unter der Kategorie „andere, extrapulmonale Erkrankungen“ (40 %) Malignome, chronische Niereninsuffizienz, cerebraler Insult und das Parkinson-Syndrom zusammengefasst. Im Zusammenhang mit der Ausbildung einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung war auch das Auftreten von begleitenden pulmonalen Erkrankungen wie COPD, Zustand nach abszedierender Bronchopneumonie und/oder Zustand nach Langzeitbeatmung oder thorakalen operativen Eingriffen interessant. Weiterhin konnten bei 23 % der Patienten eine hypertensive Herzerkrankung oder eine Herzinsuffizienz nachvollzogen werden.

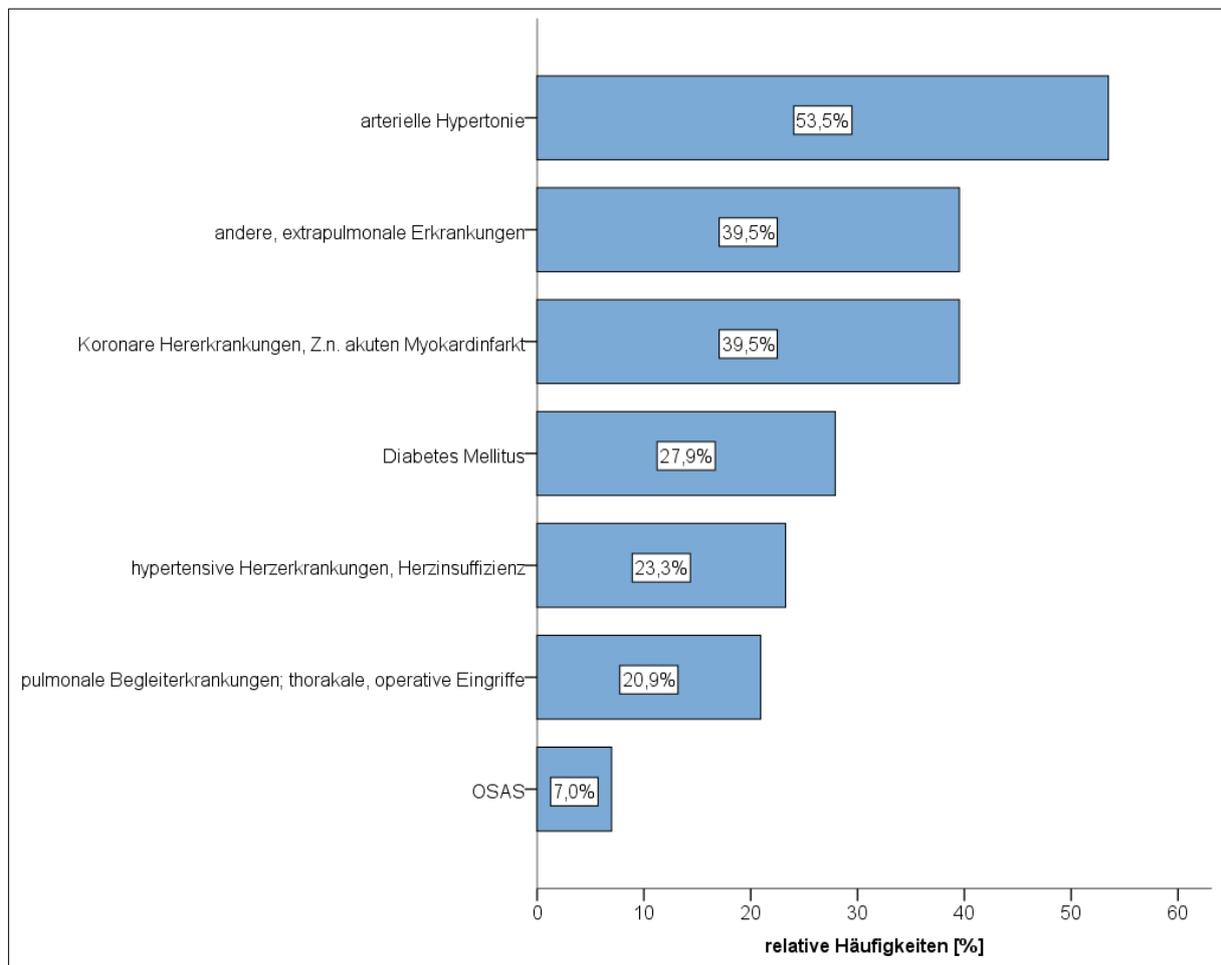


Abbildung 10: Übersicht zu den Begleiterkrankungen

Eine Indikation zur Anwendung des Amiodarons ist in 20 % der Fälle aufgrund ventrikulärer Rhythmusstörungen gestellt worden, wohingegen sich bei 80 % der Patienten die Indikation infolge therapierefraktärer supraventrikulärer Tachykardien ergab.

4.2.2 Klinische Manifestationen der Amiodaron-Pneumopathie

Die vorherrschenden Symptome bzw. die klinischen Untersuchungsbefunde (Abbildung 11), mit denen die Patienten bei der klinischen Erstuntersuchung bzw. im Verlauf auffielen, umfassten als führendes Symptom bzw. Untersuchungsbefund am häufigsten und in 86 % der Fälle Dyspnoe, gefolgt von Husten (54 %) sowie pulmonalen Rasselgeräuschen (54 %). Klinische Symptome wie Gewichtsverlust, Hämoptysen, Müdigkeit bzw. Fieber ließen sich nur bei wenigen Patienten anamnestisch erheben.

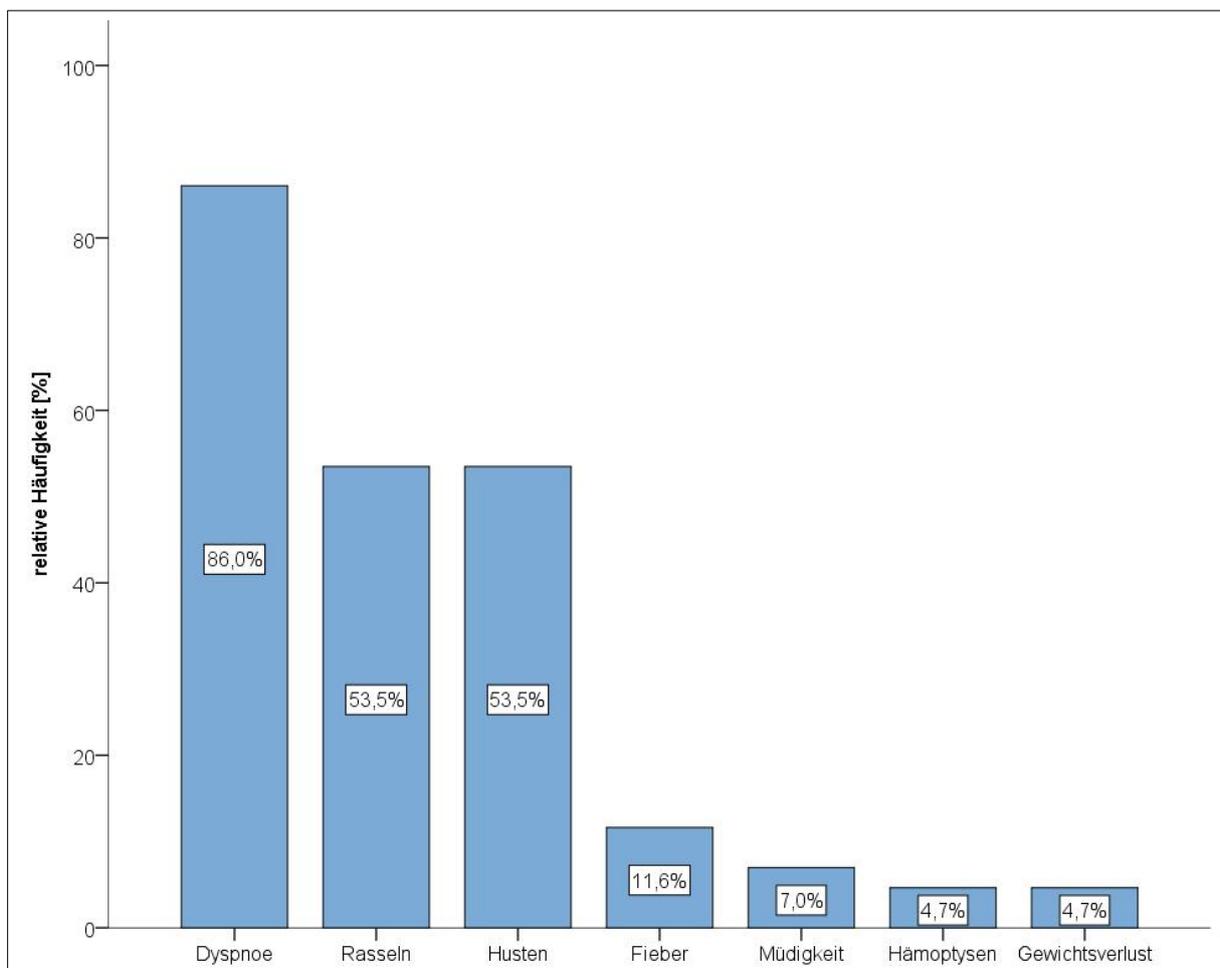


Abbildung 11: Klinische Manifestation der Amiodaron-Pneumopathie

4.2.3 Dauer und kumulative Dosis der Amiodarontherapie

Für die kumulative Dosis des Amiodarons ist anhand folgender Formel ein Schätzwert ermittelt worden: $200 \text{ mg} \times 22 \text{ d} \times \text{Monatsanzahl}$. Mit Ausnahme eines Patienten (Tagesdosis von 600 mg, 200 mg 1 – 1 – 1) ließ sich bei jedem eine Tagesdosis von 200 mg nachvollziehen. Diese ergab bei Multiplikation mit 22 (22 Therapietage pro Monat in Berücksichtigung einer insgesamt achttägigen Therapiepause am Wochenende) die Dauer der Amiodarontherapie in Monaten.

Die Verteilungen der Dauer der Amiodarontherapie bzw. die Therapiedauer bis zum Einsetzen der Symptome bzw. Krankheitsbeginn der Amiodaron-Pneumopathie sind in Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellt. Die mediane Therapiedauer betrug 19,5 Monate, während 50 % der Patienten zwischen 0 Monate und 23,9 Monaten mit Amiodaron therapiert worden sind. Die maximale Therapiedauer belief sich auf 107 Monate bzw. 8 Jahre und 11 Monate und die minimale Therapiedauer auf 2 Wochen. In 50 % der Fälle kam es innerhalb der ersten zwei Jahre nach Therapiebeginn zur Manifestation von klinischen Beschwerden wie Dyspnoe, Husten, Fieber und Müdigkeit und Diagnosestellung der Amiodaron-Pneumopathie zum Therapieabbruch.

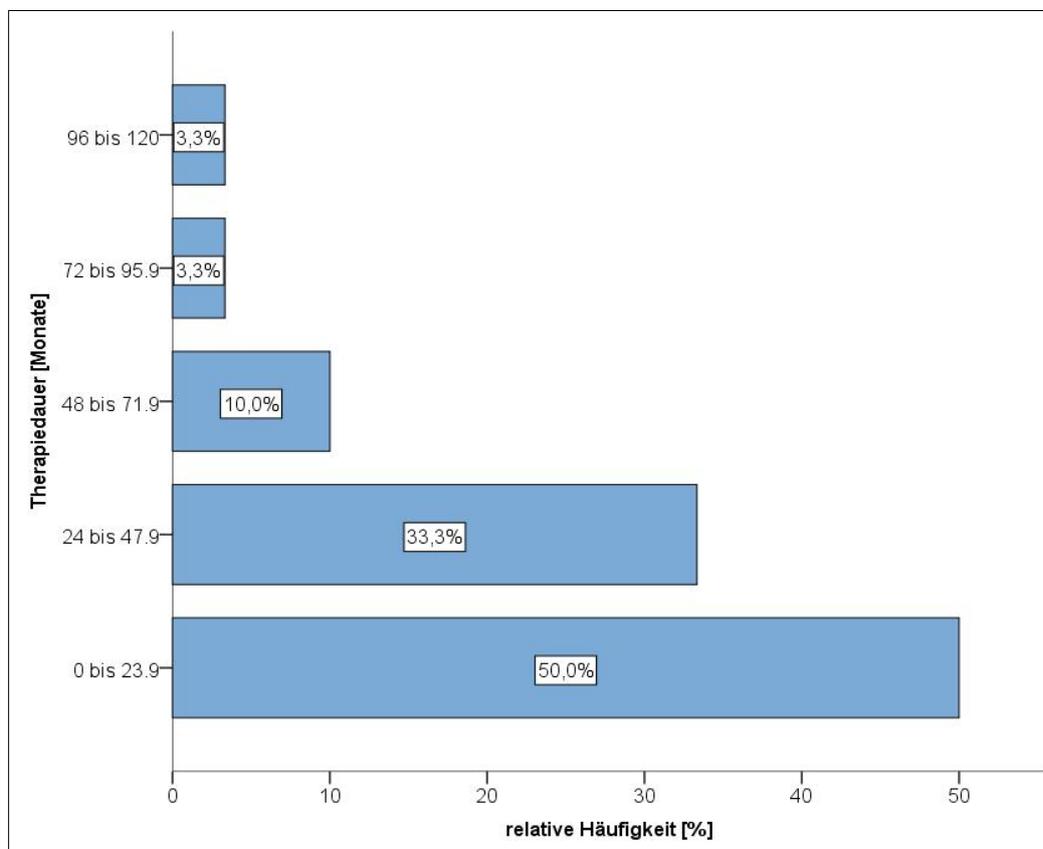


Abbildung 12: Therapiedauer [in Monate]

Entsprechend des unteren Boxplots in Abbildung 13 erhielten 50 % der Patienten eine kumulative Dosis zwischen 42 g und 182 g bei einer Tagesdosis von 200 mg als Einzelgabe. Nur bei 2 der 43 Patienten wich mit einer täglichen Einnahme von 400 mg (200 mg 1 – 0 – 1) bzw. 600 mg (200 mg 1 – 1 – 1) die übliche Tagesdosis ab. Insgesamt beliefen sich die Gesamtdosen von minimal 3 g auf maximal 465 g.

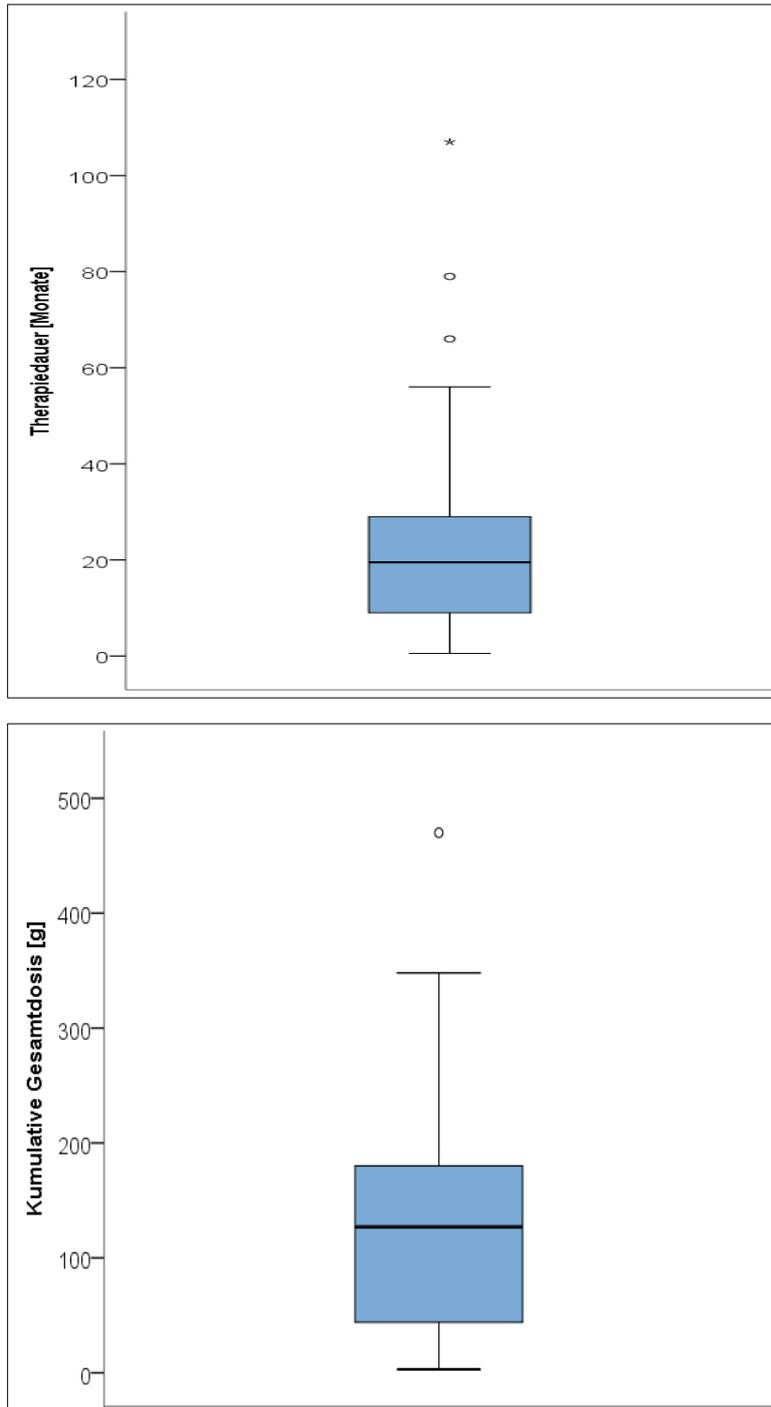


Abbildung 13: Therapiedauer und kumulative Dosis des Amiodarons [g].

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

4.2.4 Lungenfunktion zum Diagnosezeitpunkt einer Amiodaron-Pneumopathie

a. Ergebnisse der kapillaren Blutgasanalyse

In dem Patientenkollektiv (n = 43) sind insgesamt 60 kapillare Blutgasanalysen in Ruhe und ohne Sauerstoffapplikation dokumentiert worden. Zur Beurteilung der Einschränkung des Sauerstoffpartialdrucks wurde sich an folgender Kategorisierung orientiert:

Einteilung des Sauerstoffpartialdruckes	Kapillare Werte des Sauerstoffpartialdruckes
Keine Einschränkung	75 - 95 mmHg bzw. 10,0 kPa - 12,6 kPa
Leichtgradig	74 - 65 mmHg bzw. 9,8 - 8,6 kPa
Moderat	64 - 55 mmHg bzw. 8,5 kPa - 7,3 kPa
Mittelgradig	54 - 40 mmHg bzw. 7,2 kPa - 5,3 kPa
Schwergradig	< 40 mmHg bzw. < 5,3 kPa

Tabelle 12: Kategorisierung des Sauerstoffpartialdruckes

Zum Diagnosezeitpunkt der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung konnte die Dokumentation von 30 (n = 30) kapillaren Blutgasanalysen mit konkret nachvollziehbarer Dauer der jeweiligen Amiodarontherapie erfasst werden. Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Boxplots bzw. des entsprechenden Ausmaßes der Sauerstoffpartialdruckeinschränkung wie in Abbildung 14 dargestellt nicht. In den Abbildungen 15 bis 17 sind die spirometrischen und bodyplethysmographischen Messwerte sowie die Verteilung der Diffusionskapazität dargestellt.

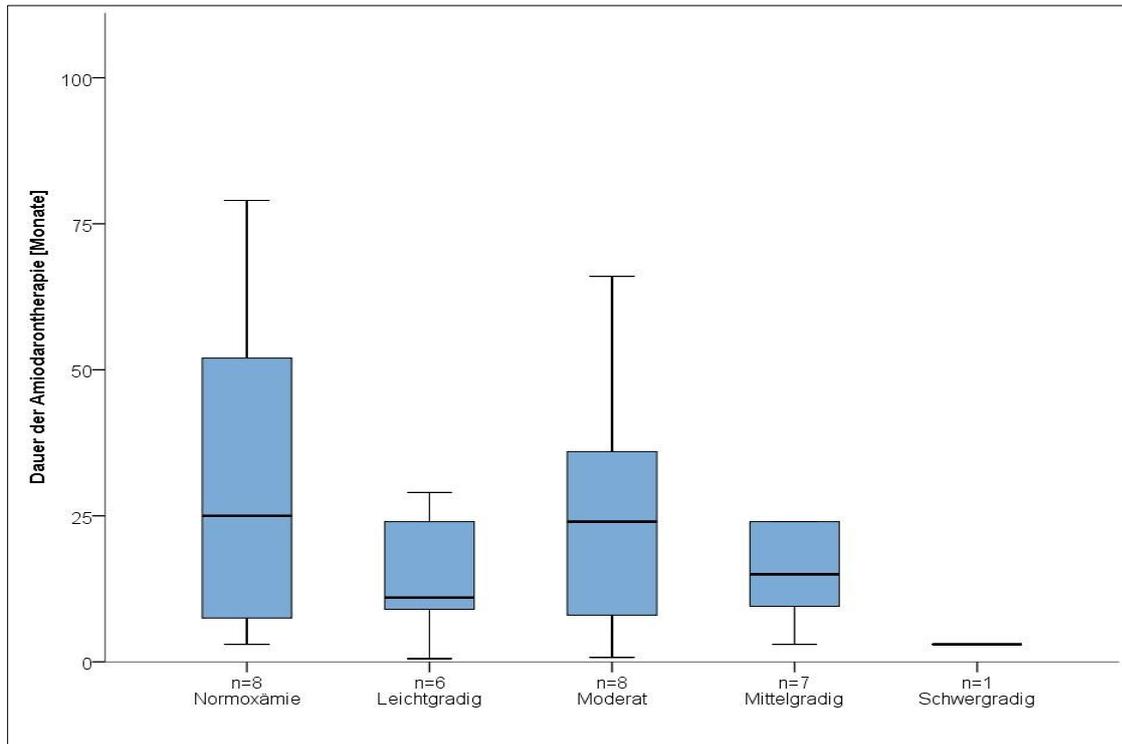


Abbildung 14: Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit von der Dauer der Amiodaronthherapie

b. Spirometrische und bodyplethysmographische Messwerte

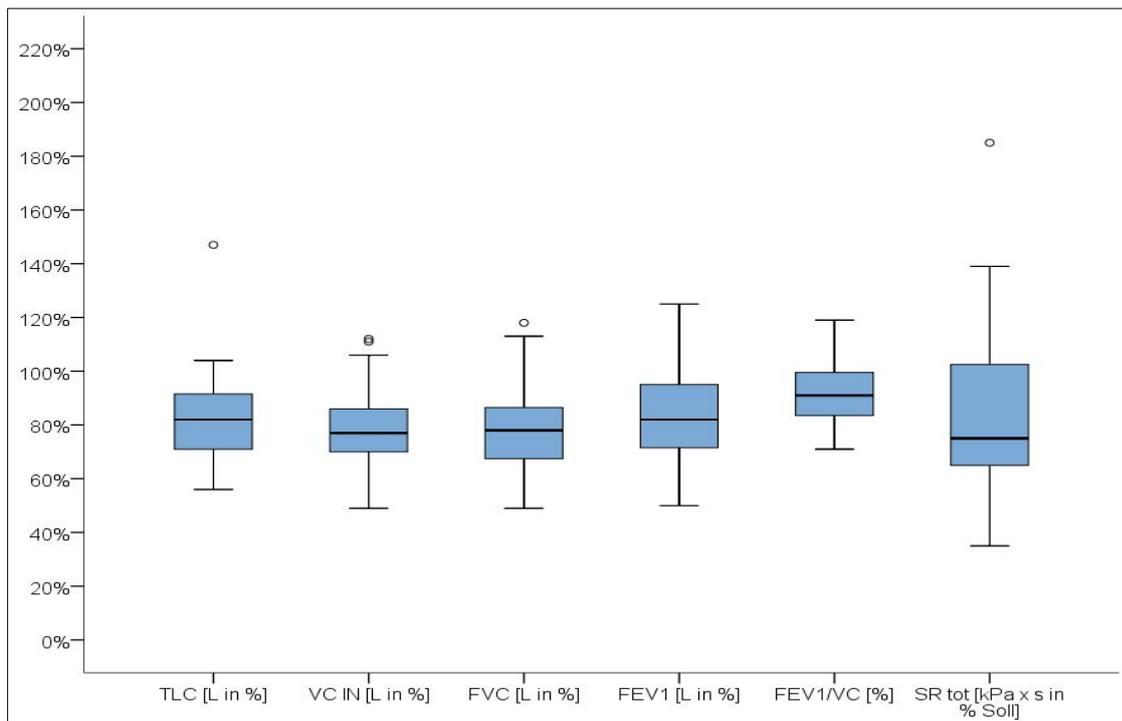


Abbildung 15: Spirometrische und bodyplethysmographische Messwerte, [Legende: ° entspricht Ausreißer]

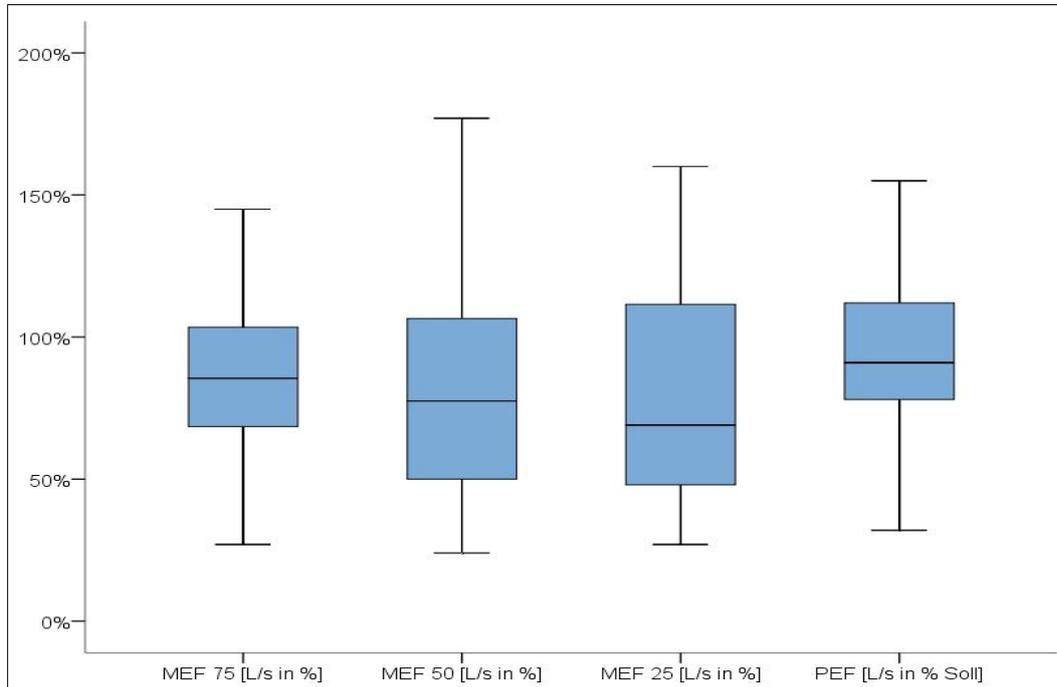
c. Messwerte der maximalen expiratorischen Flüsse (MEF)

Abbildung 16: Maximale expiratorische Flusstärke

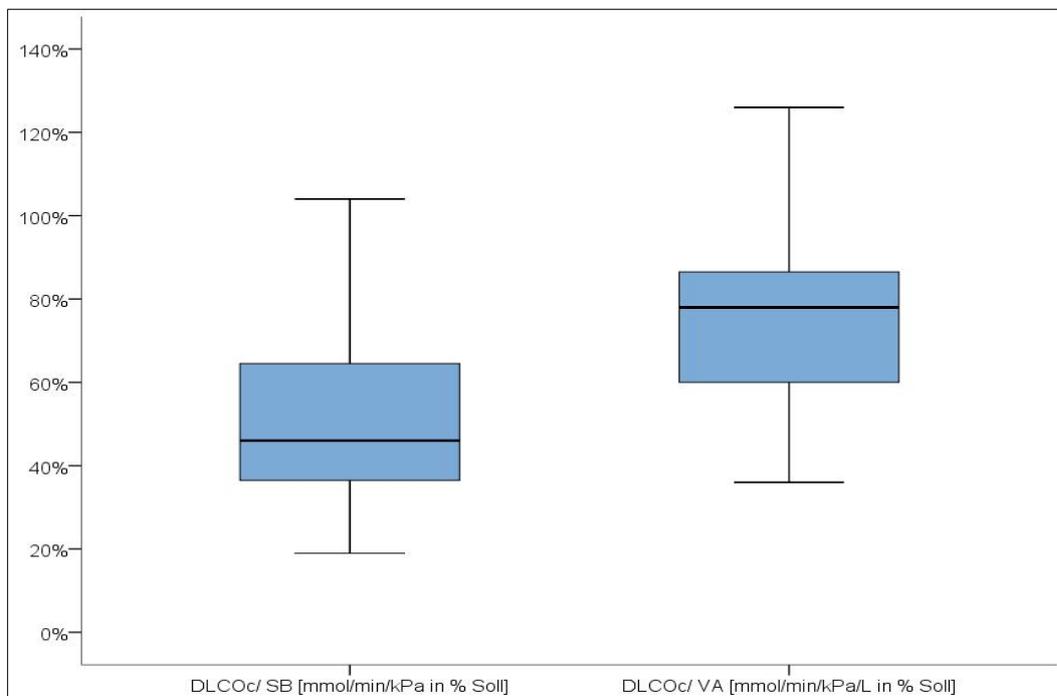
d. Messgrößen der Diffusionskapazität

Abbildung 17: Verteilung der Diffusionskapazität, DLCOc SB = Diffusionskapazität im CO-Einatemzug-Test, DLCOc/VA = Krogh-Index oder Transferkoeffizient (VA = ventiliertes Alveolarvolumen)

4.2.5 Darstellung der Veränderungen in der thorakalen Computertomographie

Die Interpretation der radiologischen Befunde erfolgte unter Vorlage der CT-Bilder. Zur Beschreibung sind Schwerpunkte auf Symmetrie/Asymmetrie, Dissemination und fokales Auftreten der Konsolidierung sowie die Auswertung hinsichtlich interstitieller (morphologisch als retikulär/streifig in Erscheinung tretend), alveolärer (morphologisch fleckig imponierend) oder als Mischung alveolär-interstitieller Veränderungen in der CT gesetzt worden.

a. Allgemeine morphologische Veränderungen der Amiodaron-Pneumopathie

In Zusammenschau der morphologischen Veränderungen in der thorakalen CT überwogen mit 73 % retikuläre Veränderungen im Sinne eines interstitiellen Zeichnungsmusters. Den retikulären Veränderungen schloss sich eine Fibrose als zweithäufigste Erscheinungsform in der CT an (58 %). Gemischte Konsolidierungen ließen sich in insgesamt 50 % der Fälle und dritthäufigste Veränderung in der CT erkennen. Bei 23 % der Patienten fiel eine mediastinale Lymphadenopathie auf. Der betroffene Lymphknoten ist als auffällig vergrößert beschrieben worden, sofern der Querdurchmesser des jeweiligen Lymphknotens 1 cm überschritt. Noduläre Veränderungen sowie Rundherde fielen in 10 % bzw. 8 % und somit am seltensten auf.

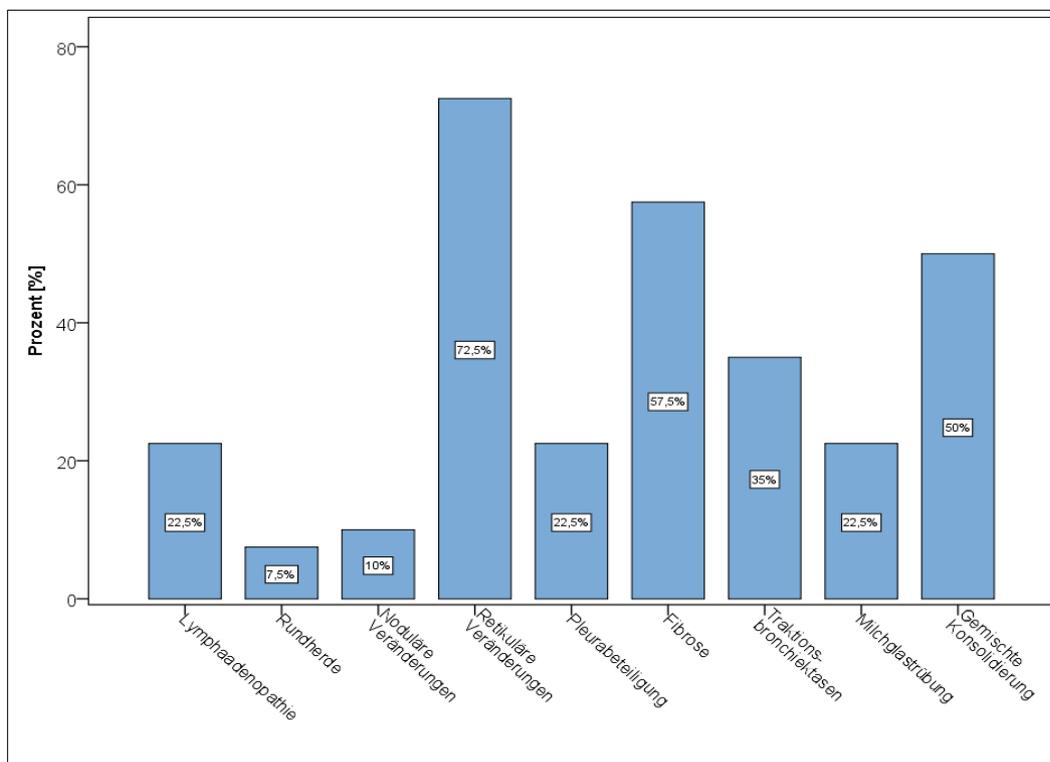


Abbildung 18: Morphologische Veränderungen in der CT-Thorax

b. Pleurale Veränderungen der Amiodaron-Pneumopathie

Als pathologische Veränderungen der Pleura wurden eine Verbreiterung der Pleura parietalis, auch Pleuraschwiele, sowie ein Pleuraerguss, uni- oder bilateral auftretend, unterschieden. Bei der Mehrzahl der Patienten fiel keine Pleuraveränderung auf (78 %). Bei 4 % der Patienten konnte eine Pleuraschwiele erfasst werden. Zu jeweils 9 % traten Patienten mit unilateralem bzw. bilateralem Pleuraerguss auf.

Abbildung 19 stellt im geringeren Fall des Auftretens eines Pleuraergusses dessen Lokalisation in Abhängigkeit des Patientenalters dar. Die Mehrzahl der Patienten wies keinen Pleuraerguss auf. Vier Patienten mit bilateralem Pleuraerguss sind im Median älter als Patienten mit unilateralem Pleuraerguss gewesen, wobei sich ein signifikanter Unterschied nicht nachweisen ließ.

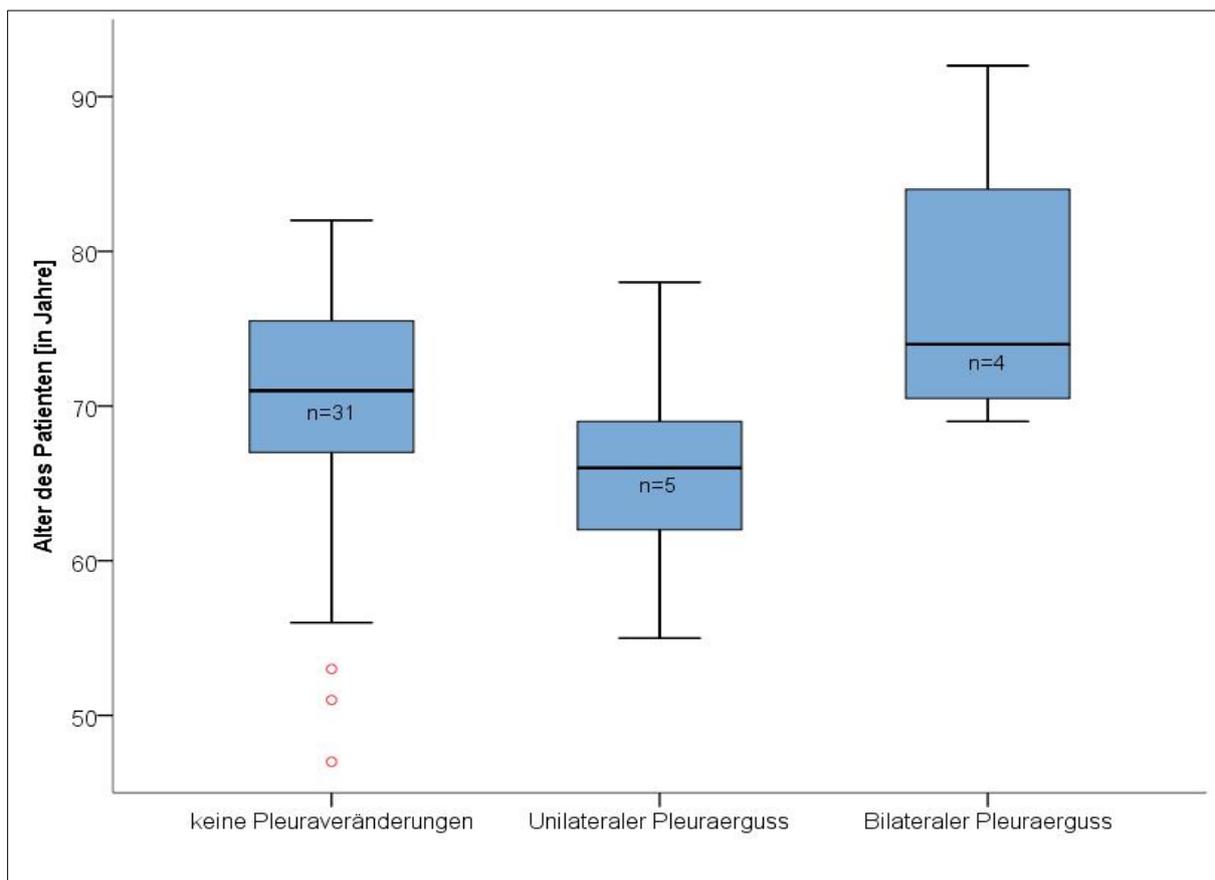


Abbildung 19: Ausprägung der Pleuraveränderungen in Abhängigkeit vom Patientenalter

[Legende: ◦ entspricht Ausreißer]

c. Spezifische bildgebende Veränderungen der Amiodaron-Pneumopathie

Abbildung 20 veranschaulicht die vorbeschriebenen Kategorien (alveoläre bzw. interstitiell bzw. gemischt alveolär/interstitiell) der pulmonalen Veränderungen in der Computertomographie in Abhängigkeit von der Dauer der Amiodarontherapie. Die graphische Darstellung dieser Merkmale zur kumulativen Dosis des Amiodarons verhielt sich analog zu dieser, so dass auf eine entsprechende Abbildung verzichtet worden ist. Zwischen der Kategorie „fleckige/alveoläre Veränderungen“ und „streifige/retikuläre Veränderungen“ bestand ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,045) hinsichtlich der Dauer der Amiodarontherapie.

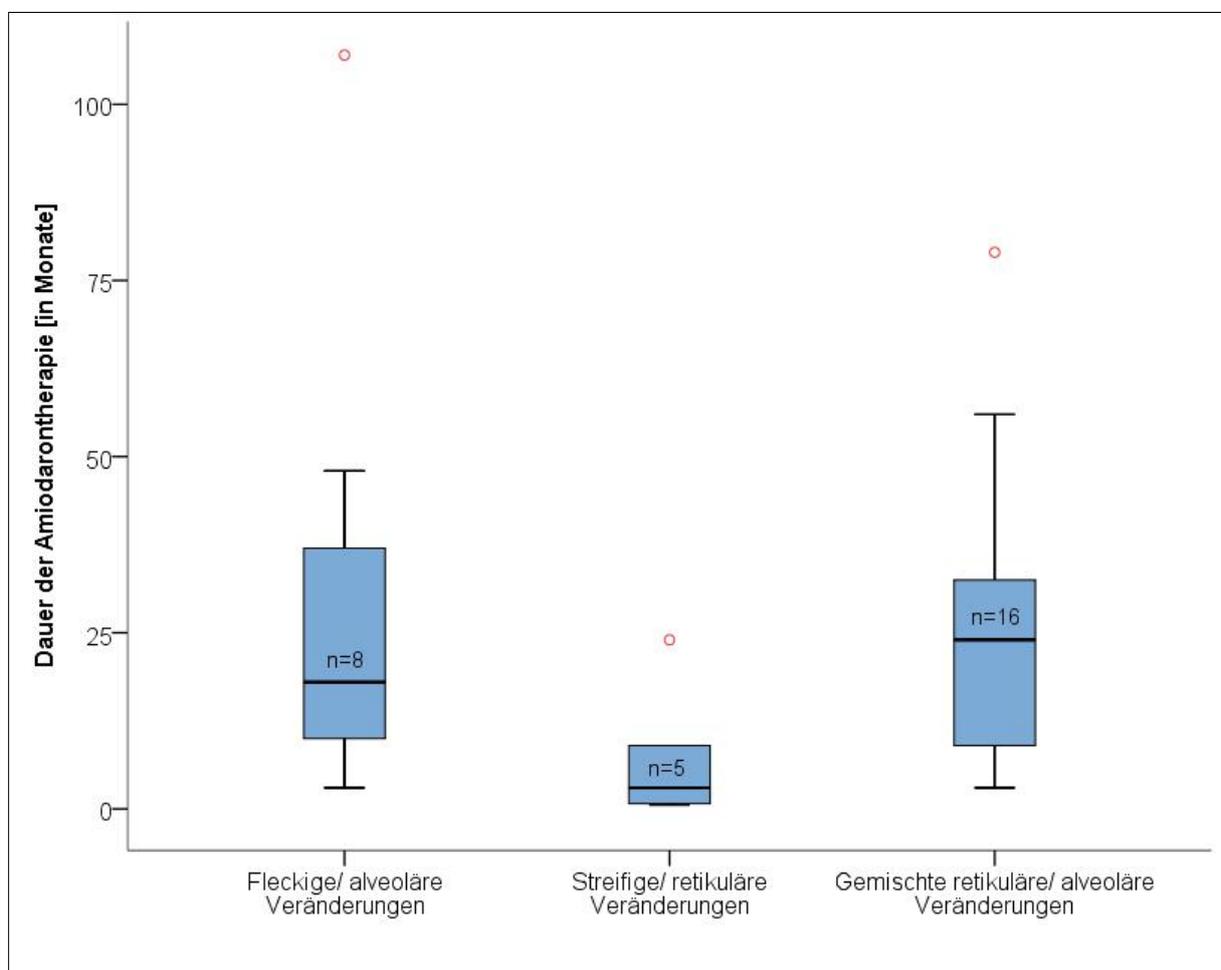


Abbildung 20: Radiologische Veränderungen in Abhängigkeit von der Dauer der Amiodarontherapie,

[Legende: ◦ entspricht Ausreißer]

In Abbildung 21 wurde das Auftreten eines alveolären Musters bzw. einer interstitiellen oder gemischt interstitiell-alveolären Veränderung in der CT in Abhängigkeit des Patientenalters dargestellt. Zwischen der Kategorie alveoläre Veränderungen und gemischte interstitiell-alveoläre Veränderungen konnte im Zusammenhang mit dem Patientenalter ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,006) festgestellt werden.

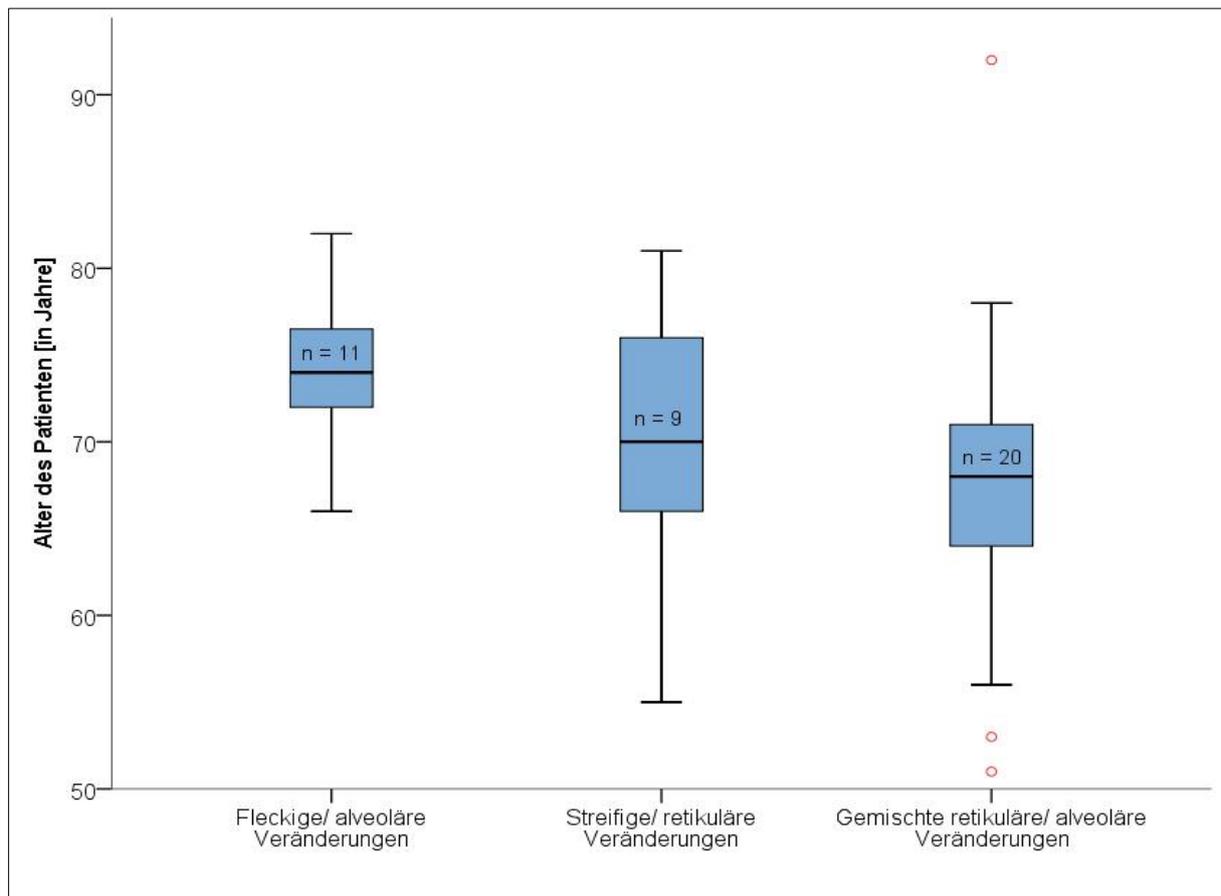


Abbildung 21: Radiologische Veränderungen in Abhängigkeit vom Patientenalter

[Legende: ◦ entspricht Ausreißer]

d. Symmetrieverhalten der Veränderungen in der CT in Abhängigkeit der Amiodarontherapie

Die in Abbildung 22 dargestellten vergleichenden Graphiken beschreiben den Zusammenhang zwischen dem Symmetrieverhalten und zur Dauer bzw. Gesamtdosis des Amiodarons. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen dem Symmetrieverhalten und der Dauer der Amiodaroneinnahme (p-Wert 0,085) bzw. zur kumulativen Dosis der Amiodarontherapie (p-Wert 0,068) nicht.

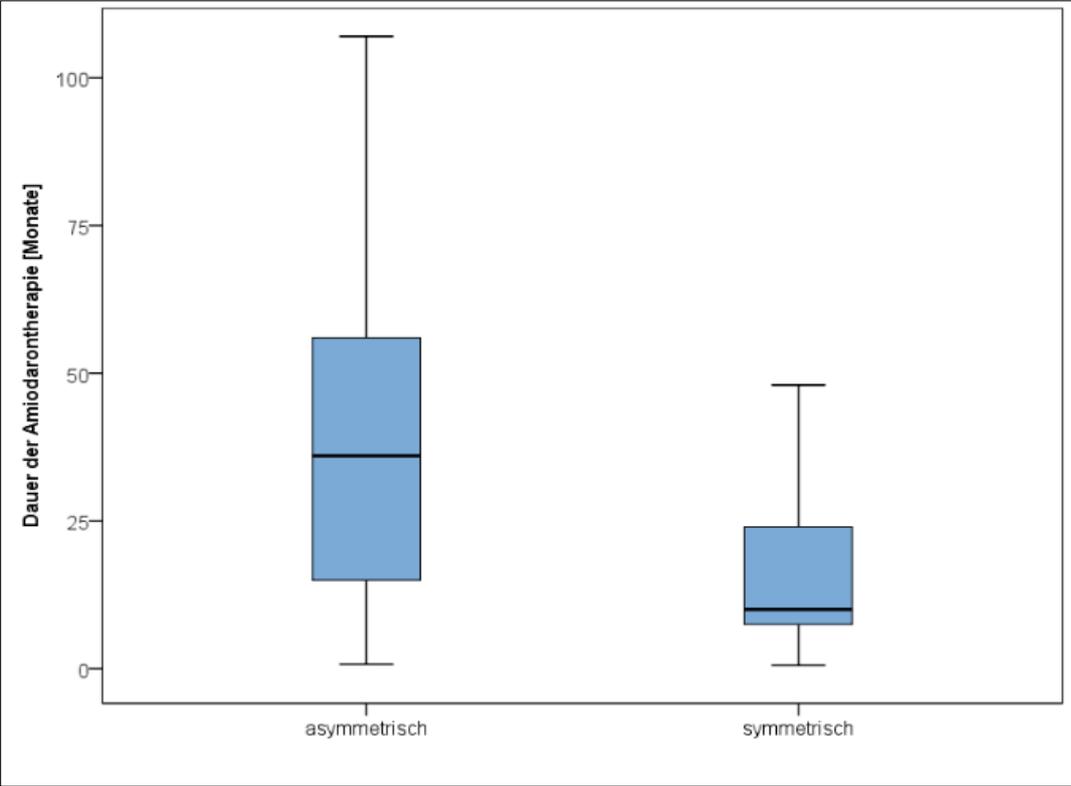
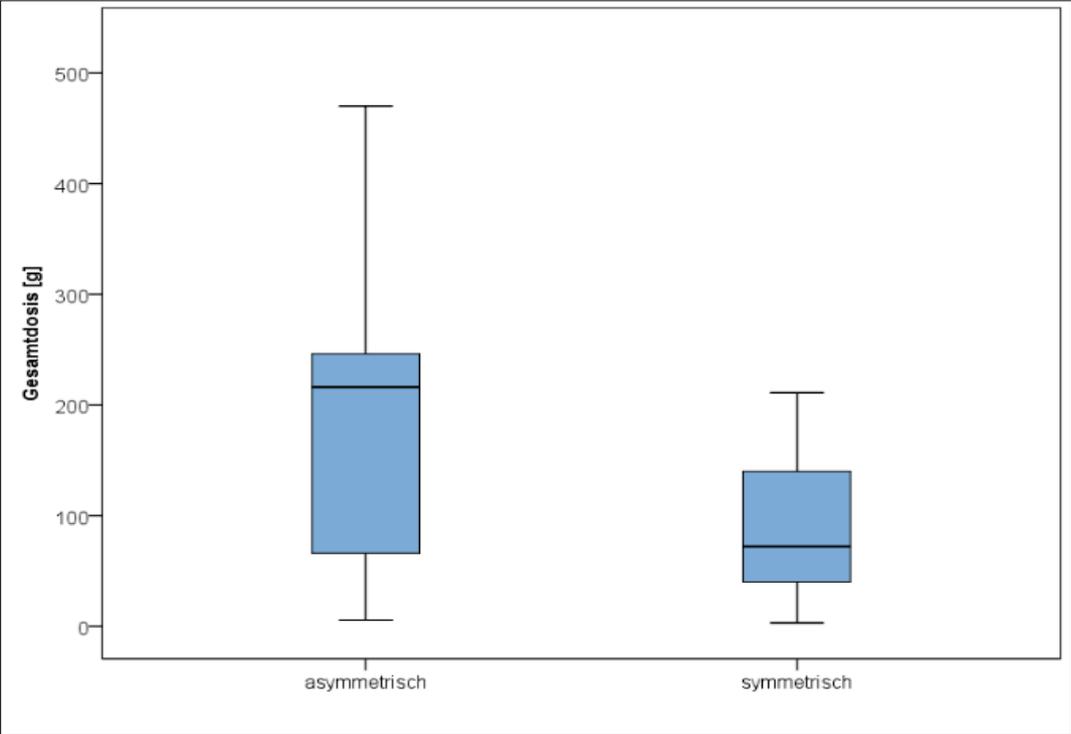


Abbildung 22: Symmetrieverhalten der Veränderung (interstitiell/alveolär/gemischt) in Abhängigkeit der Gesamtdosis bzw. der Dauer der Amiodaronthherapie

e. Ausdehnung der Konsolidierung in der CT in Abhängigkeit der Dauer der Amiodaroneinnahme

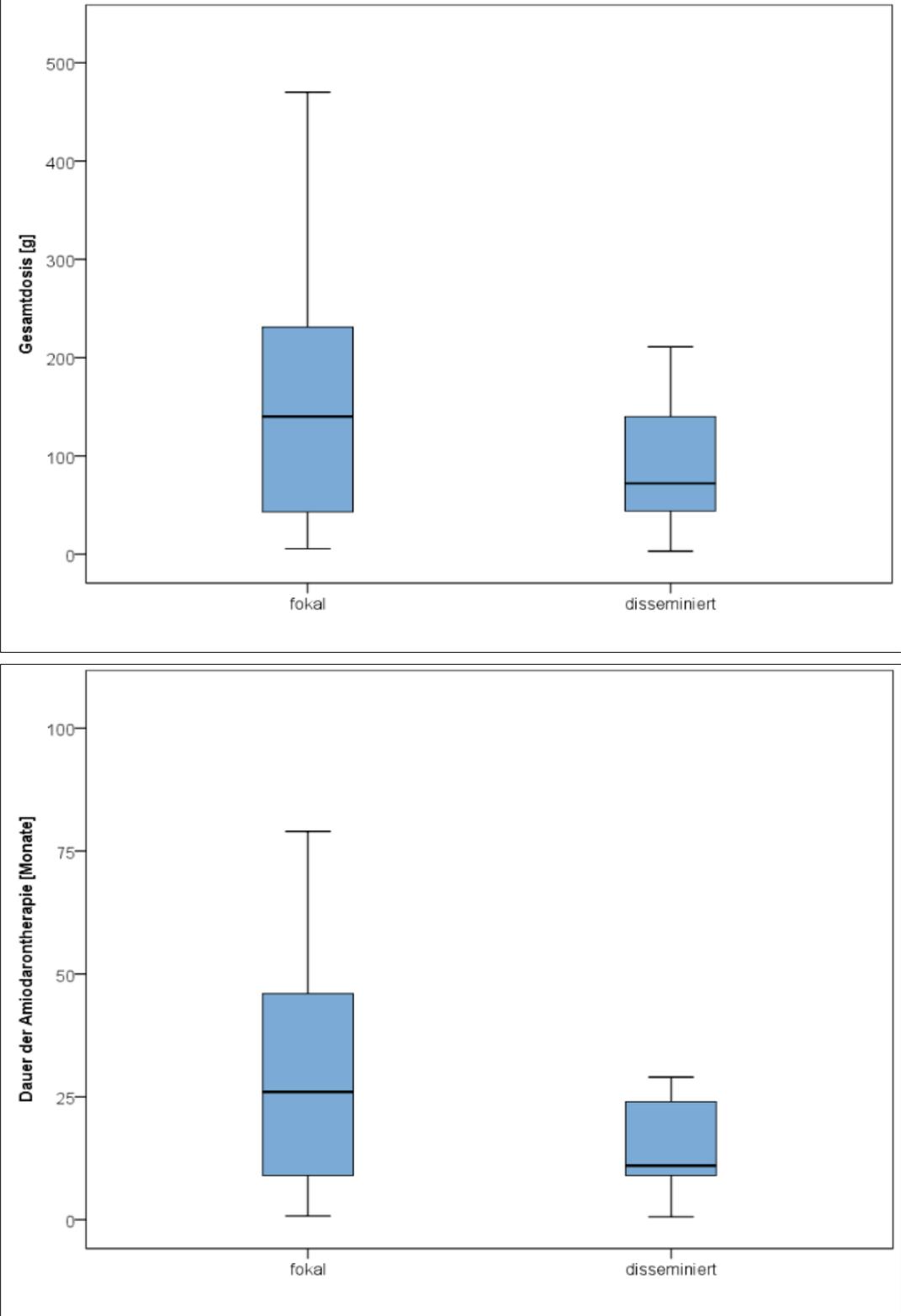


Abbildung 23: Ausdehnung der Konsolidierung in Abhängigkeit der Gesamtdosis bzw. der Dauer der Amiodaronthherapie

Abbildung 23 zeigt die Ausdehnung der Konsolidierung (fokal/disseminiert) in Abhängigkeit der Gesamtdosis bzw. der Dauer der Amiodarontherapie. Ein signifikanter Unterschied in der vergleichenden Betrachtung von fokal gegenüber disseminiert bestand weder hinsichtlich der Dauer noch in Hinblick auf die kumulative Dosis der Amiodaronbehandlung.

4.2.6 Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage

Es bestand ein schwacher, positiver Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer bzw. der Gesamtdosis von Amiodaron und zur Anzahl der Alveolarmakrophagen bzw. zur Gesamtzellzahl in der Lavage. In Zusammenschau der untersuchten Zellgruppen (Gesamtzellzahl und Alveolarmakrophagen) und deren Beeinflussung durch die Amiodarontherapie ließ sich generell eine stärkere Einflussnahme durch die Dauer der Amiodarontherapie im Vergleich zur Gesamtdosis des Amiodarons erkennen.

Unter Anwendung der Korrelation nach Pearson und Testung auf Signifikanz zeigte sich eine signifikante Korrelation auf dem Niveau von 1 % (p-Wert 0,007) zwischen der Dauer der Amiodaronbehandlung und der Gesamtzellzahl der Alveolarmakrophagen in der bronchoalveolären Lavage.

Die Korrelation zwischen der kumulativen Gesamtdosis des Amiodarons und der Gesamtzellzahl in der Lavage war ebenfalls signifikant (p-Wert 0,035) gewesen.

4.2.7 Schaumzellig transformierte Alveolarmakrophagen

In Abbildung 24 wird die prozentuale Verteilung der verschiedenen Ausprägungsgrade der amiodaroninduzierten und schaumzellig transformierten Makrophagen beschrieben. Am häufigsten (43,75 %) zeigten sich die Alveolarmakrophagen zum Teil schaumzellig transformiert.

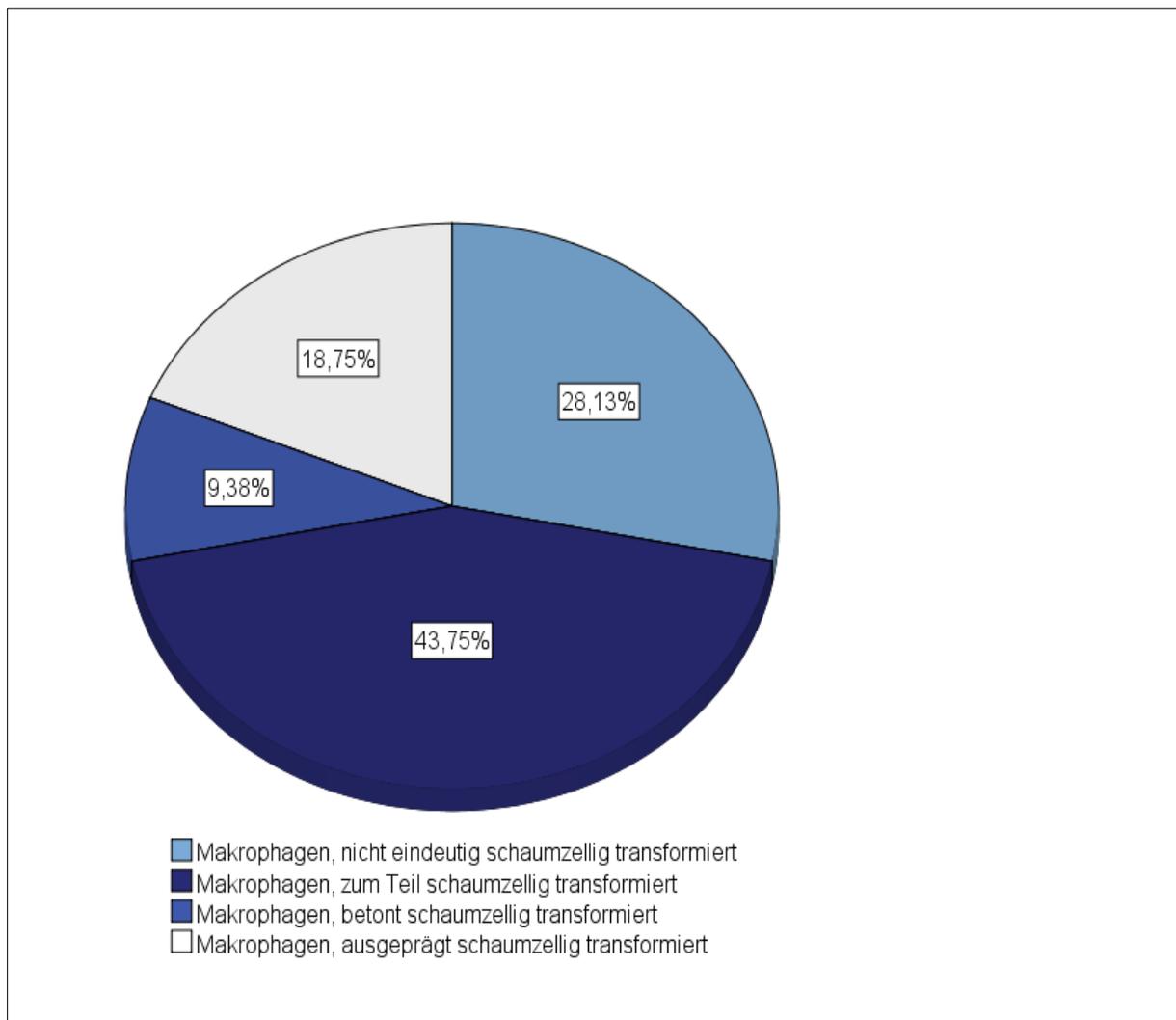


Abbildung 24: Ausprägungsgrade der amiodaroninduzierten und schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen

Die Symptome Dyspnoe und Husten bzw. der klinische Befund Rasselgeräusche ließen sich bei jedem Ausprägungsgrad der amiodaroninduzierten, schaumzellig transformierten Makrophagen nachvollziehen: nicht eindeutig schaumzellig transformierte Makrophagen (Kategorie 1), zum Teil schaumzellig transformierte Makrophagen (Kategorie 2), betont schaumzellig transformierte Makrophagen (Kategorie 3) sowie ausgeprägt schaumzellig veränderte Makrophagen (Kategorie 4). In Zusammenschau der vier beschriebenen Kategorien dominierte das Symptom Dyspnoe. Hämoptysen traten nur in Kategorie 4 (Makrophagen, ausgeprägt schaumzellig) auf (Abbildung 25).

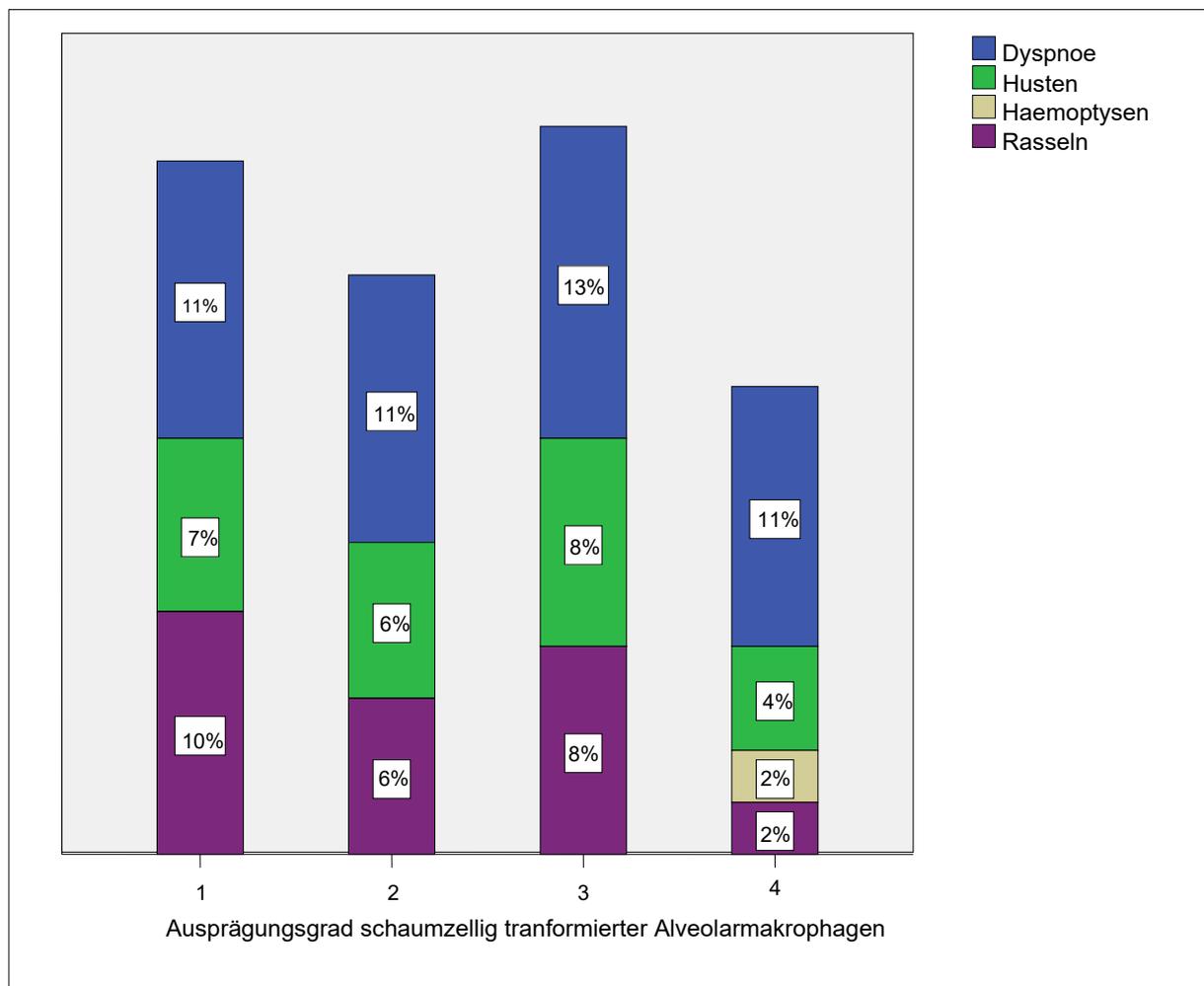


Abbildung 25: Klinisches Erscheinungsbild in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der amiodaroninduzierten und schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen

Legende:

- 1 - Makrophagen, nicht eindeutig schaumzellig transformiert
- 2 - Makrophagen, zum Teil schaumzellig transformiert
- 3 - Makrophagen, betont schaumzellig
- 4 - Makrophagen, ausgeprägt schaumzellig

In Abbildung 26 wird die jeweilige Nikotinanamnese in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig veränderten Alveolarmakrophagen dargestellt. In der Mehrheit der Fälle (21 %) entwickelten Nicht-Raucher und Ex-Raucher nicht eindeutig schaumzellig transformierte (Kategorie 1) bzw. zum Teil schaumzellig transformierte Makrophagen (Kategorie 2). In der histologischen Auswertung der Biopsien von aktiven Rauchern ließen sich zum Teil schaumzellig transformierte (Kategorie 2) und betont schaumzellig veränderte Makrophagen (Kategorie 3) nachweisen. Ausgeprägt schaumzellig transformierte Makrophagen („Schaumzellnester/Lipidinseln“) (Kategorie 4) zeigten 7 % der Patienten, welche ausschließlich Nicht-Raucher gewesen sind.

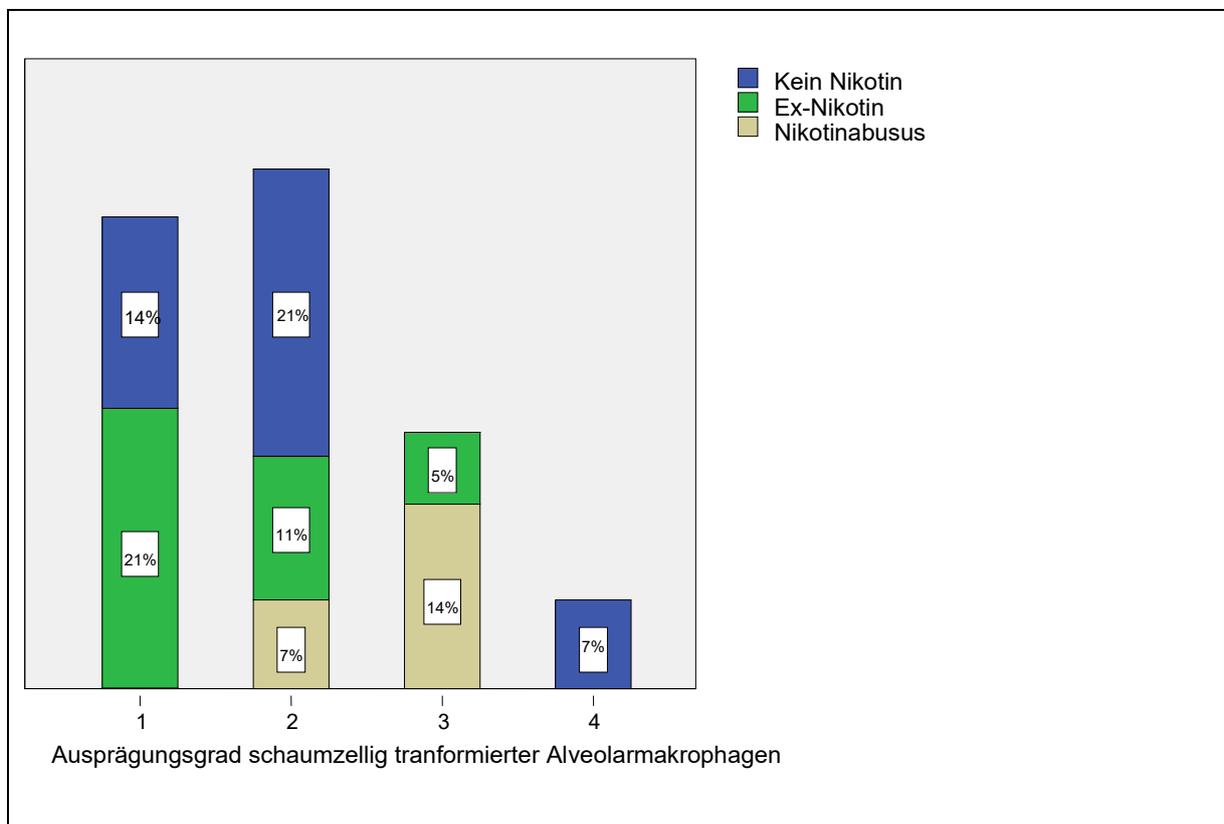


Abbildung 26: Nikotinanamnese in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen in der Histologie

Legende:

- 1 - Makrophagen, nicht eindeutig schaumzellig transformiert
- 2 - Makrophagen, zum Teil schaumzellig transformiert
- 3 - Makrophagen, betont schaumzellig
- 4 - Makrophagen, ausgeprägt schaumzellig

In Abbildung 27 werden die vier Kategorien des unterschiedlichen Ausprägungsgrades der schaumzellig-transformierten Makrophagen in Abhängigkeit zur Dauer (in Monate) der Amiodaroneinwirkung dargestellt. Unter Anwendung eines nicht-parametrischen Testverfahren zum Vergleich von n-Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,037) zwischen der Kategorie 2 (Makrophagen, zum Teil schaumzellig transformiert) und Kategorie 4 (Makrophagen, ausgeprägt schaumzellig transformiert) in Abhängigkeit der Dauer der Amiodarotherapie nachvollzogen werden.

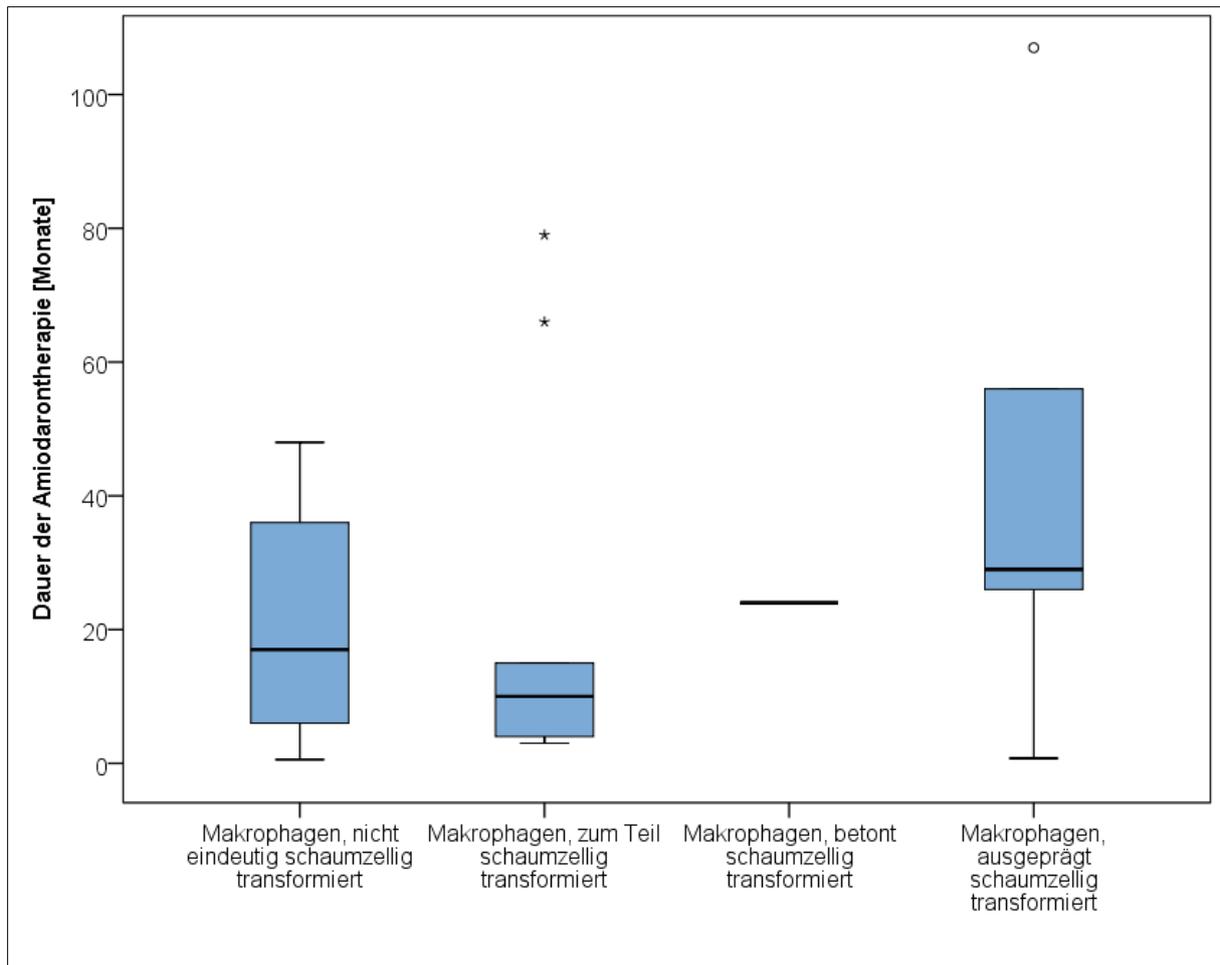


Abbildung 27: Dauer der Amiodarotherapie [Monate] in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen in der Histologie

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

In Abbildung 28 werden die vier Kategorien der verschiedenen Ausprägungsgrade der infolge der Amiodaroneinwirkung veränderten Alveolarmakrophagen in Abhängigkeit zur kumulativen Dosis des Amiodaron dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien des unterschiedlichen Ausprägungsgraden ließ sich nicht nachweisen.

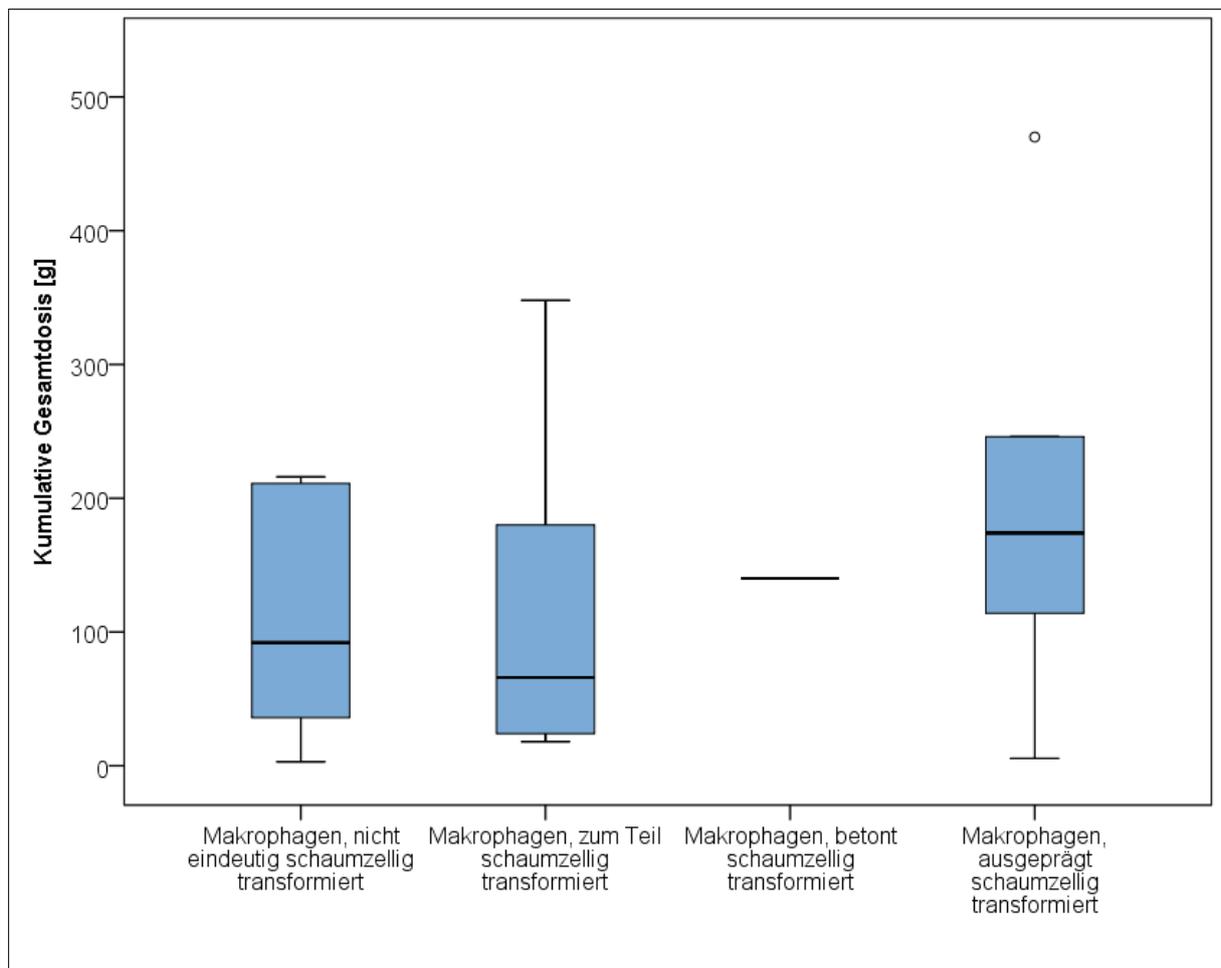


Abbildung 28: Gesamtdosis der Amiodarontherapie [g] in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen in der Histologie

[Legende: ° entspricht Ausreißer)

Abbildung 29 zeigt vergleichbar zu den vorherigen Graphiken die vier ordinalskalierten Kategorien der unterschiedlich transformierten Alveolarmakrophagen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert 0,038 zwischen Kategorie 3 (Makrophagen, betont schaumzellig transformiert) und Kategorie 4 (Makrophagen, ausgeprägt schaumzellig transformiert). Ein signifikanter Unterschied zwischen den anderen Kategorien ließ sich nicht nachweisen.

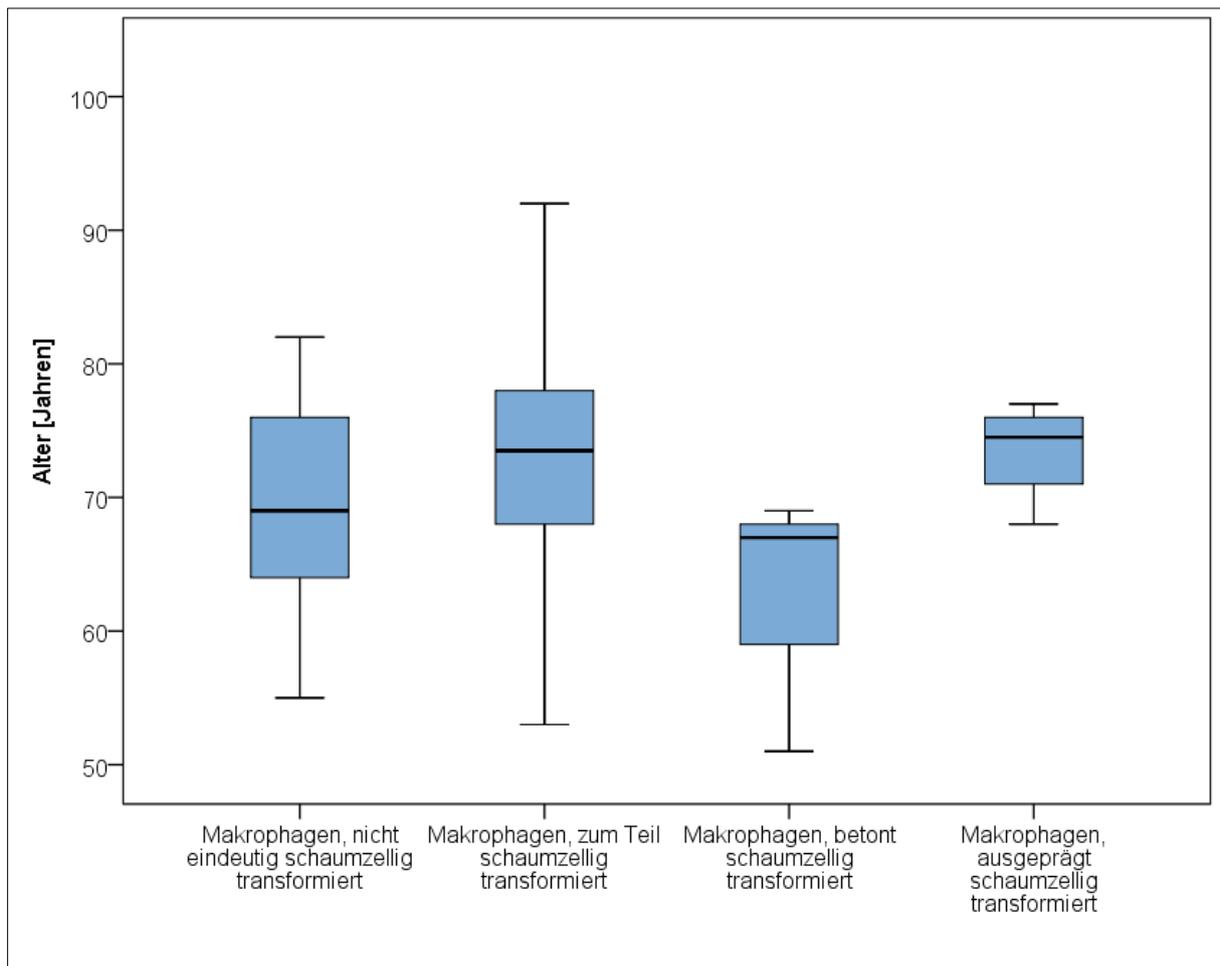


Abbildung 29: Patientenalter in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen in der Histologie

Die folgende graphische Darstellung (Abbildung 30) veranschaulicht den Zusammenhang zwischen dem CO-Transferkoeffizienten und dem jeweiligen Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Makrophagen. Signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den Kategorien nicht nachweisen.

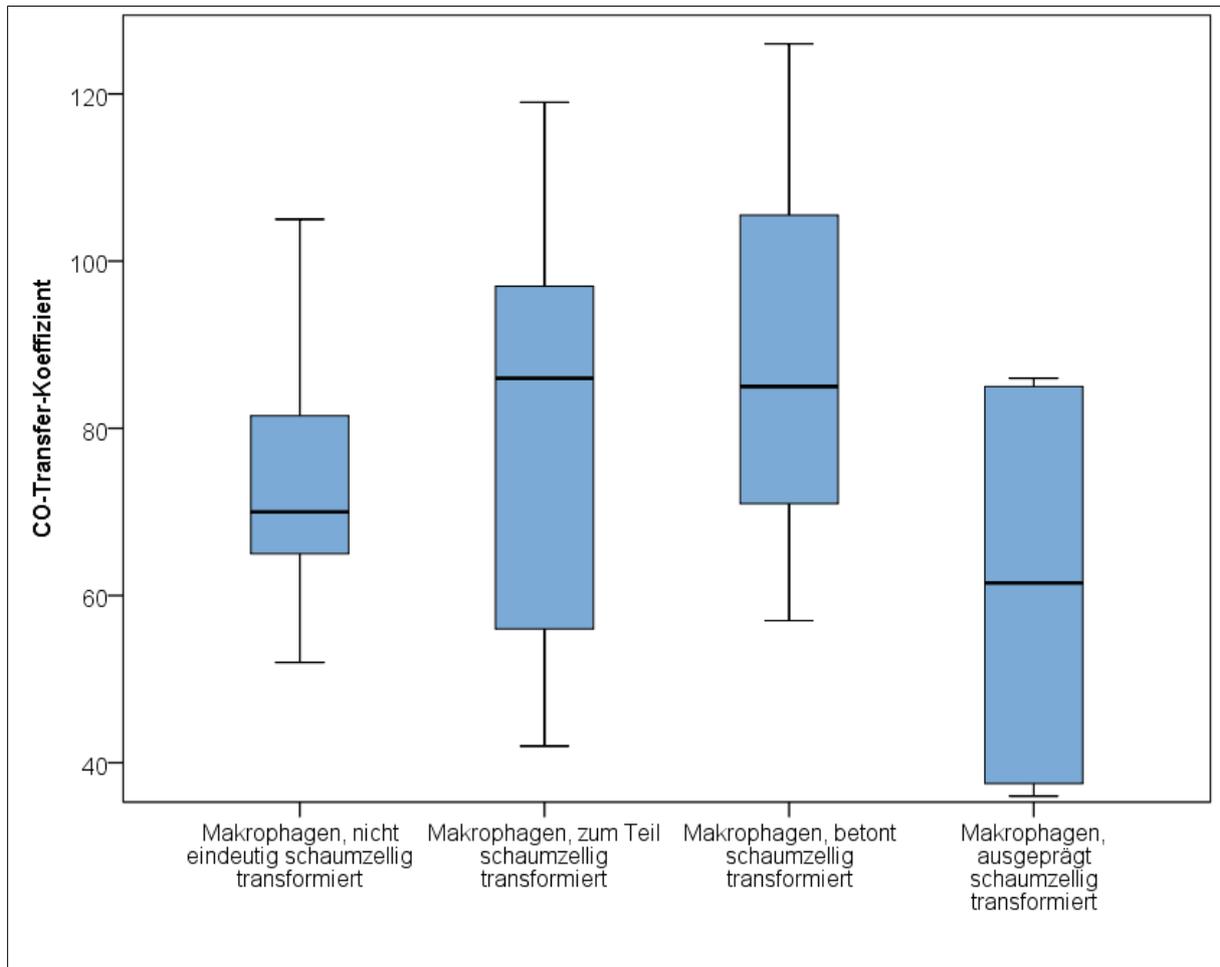


Abbildung 30: Diffusionskapazität in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Makrophagen in der Histologie

4.2.8 Darstellung histopathologischer Veränderungen der transbronchialen Lungenbiopsie

a. Nachweis von Merkmalen und Muster vorbeschriebener parenchymatöser Lungenerkrankungen

Die Abbildung 31 zeigt, dass jüngere Patienten eher Hinweise einer BOOP im Ergebnis der histologischen Auswertung ihrer Probeentnahme zeigten als ältere Patienten. Unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Test ließ sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,031) zwischen den Patienten mit BOOP und denen ohne BOOP hinsichtlich ihres Alters nachweisen.

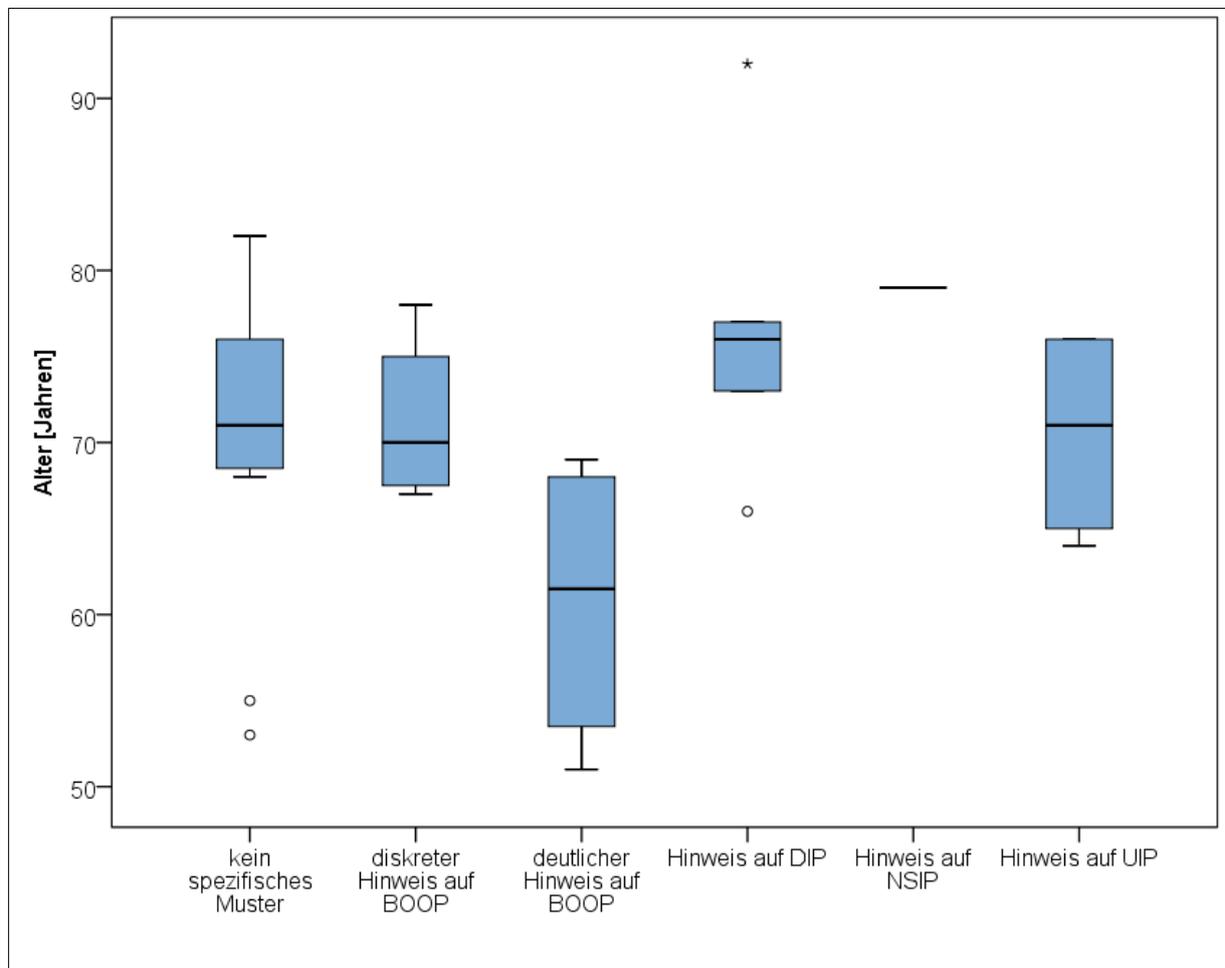


Abbildung 31: Altersabhängige Verteilung des histologischen Musters

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

b. Merkmalsgruppe der fibrotischen Veränderungen der Amiodaron-Pneumopathie

Es ließ sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,026) hinsichtlich des Patientenalters zwischen der Patientengruppe, deren histologisches Präparat fibrotische Veränderungen aufwies und älter gewesen sind, und den Patienten, die keine Zeichen einer Fibrose im histologischen Ergebnis zeigten und zu den jüngeren zählten, nachweisen.

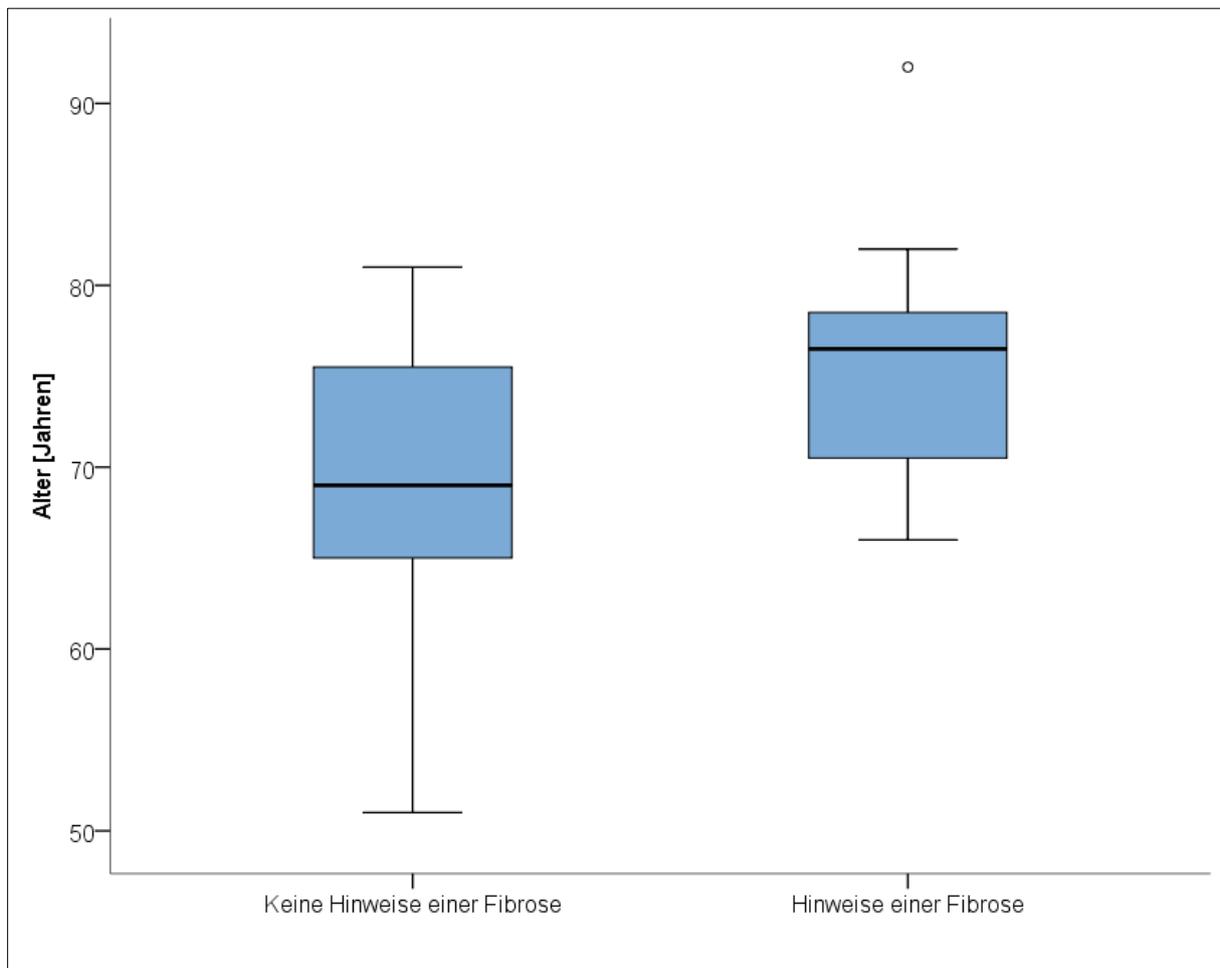


Abbildung 32: Übersicht zum Vorhandensein einer Fibrose im histologischen Ergebnis in Abhängigkeit vom Alter des Patienten

[Legende: ° entspricht Ausreißer]

c. **Zusammenschau von zytologischen und histopathologischen Merkmalsgruppen der Amiodaron-Pneumopathie**

Es bestand ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,008) zwischen den Patienten mit dem Nachweis eines DIP-Musters in der Histologie hinsichtlich ihres Anteils an Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage zu den Patienten ohne Nachweis von Hinweisen einer DIP. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zeichen einer BOOP und den Lymphozyten-Anteil in der Lavage ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht belegen.

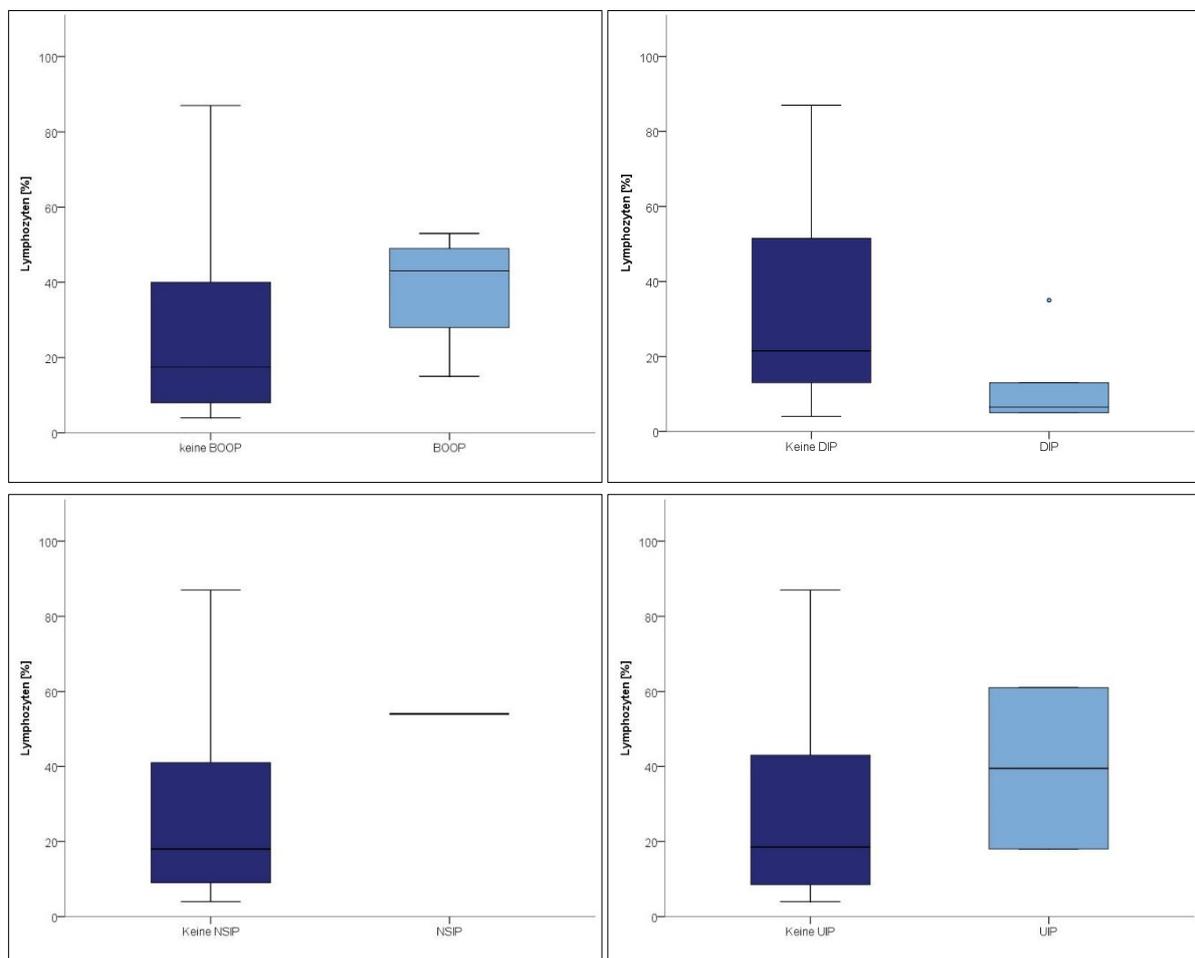


Abbildung 33: Ausbildung eines spezifischen histologischen Musters in Abhängigkeit des Lymphozytenanteils in der Lavage (in Prozent),

[Legende: ° entspricht Ausreißer]

Zwischen dem Fehlen bzw. dem Vorhandensein eines spezifischen histopathologischen Musters bestand hinsichtlich des prozentualen Anteils an Neutrophilen in der Lavage kein signifikanter Zusammenhang.

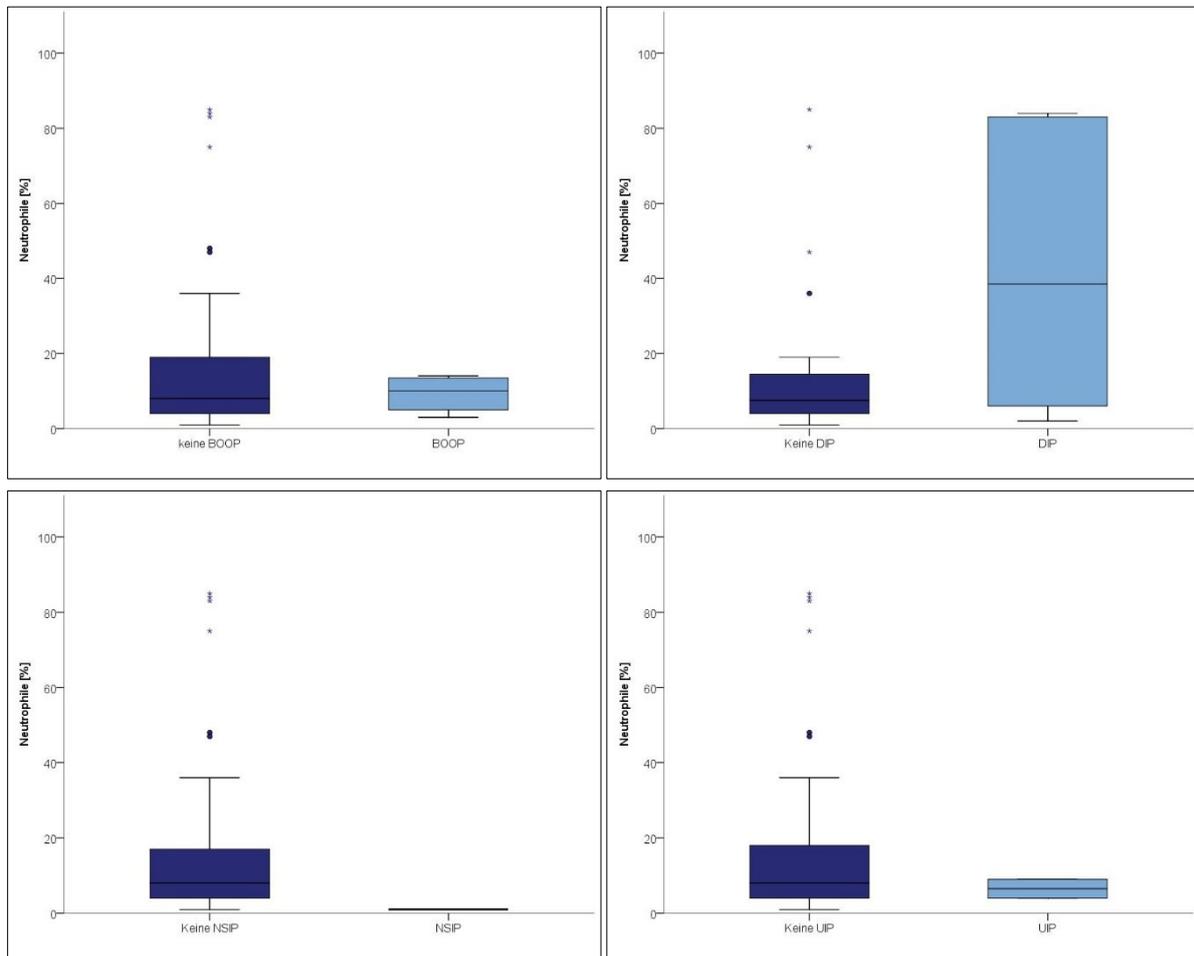


Abbildung 34: Ausbildung eines spezifischen histologischen Musters in Abhängigkeit des Neutrophilenanteils in der Lavage (in Prozent),

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

Die Abbildung 35 stellt den Zusammenhang zwischen der Gesamtzellzahl in der Lavage und dem jeweiligen histologischen Muster dar. Es bestand zwischen den Patienten, die Zeichen einer BOOP ausbildeten und denen, in deren Präparaten keine Zeichen einer BOOP auftraten, ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,022) in Bezug auf die Gesamtzellzahl in der Lavage.

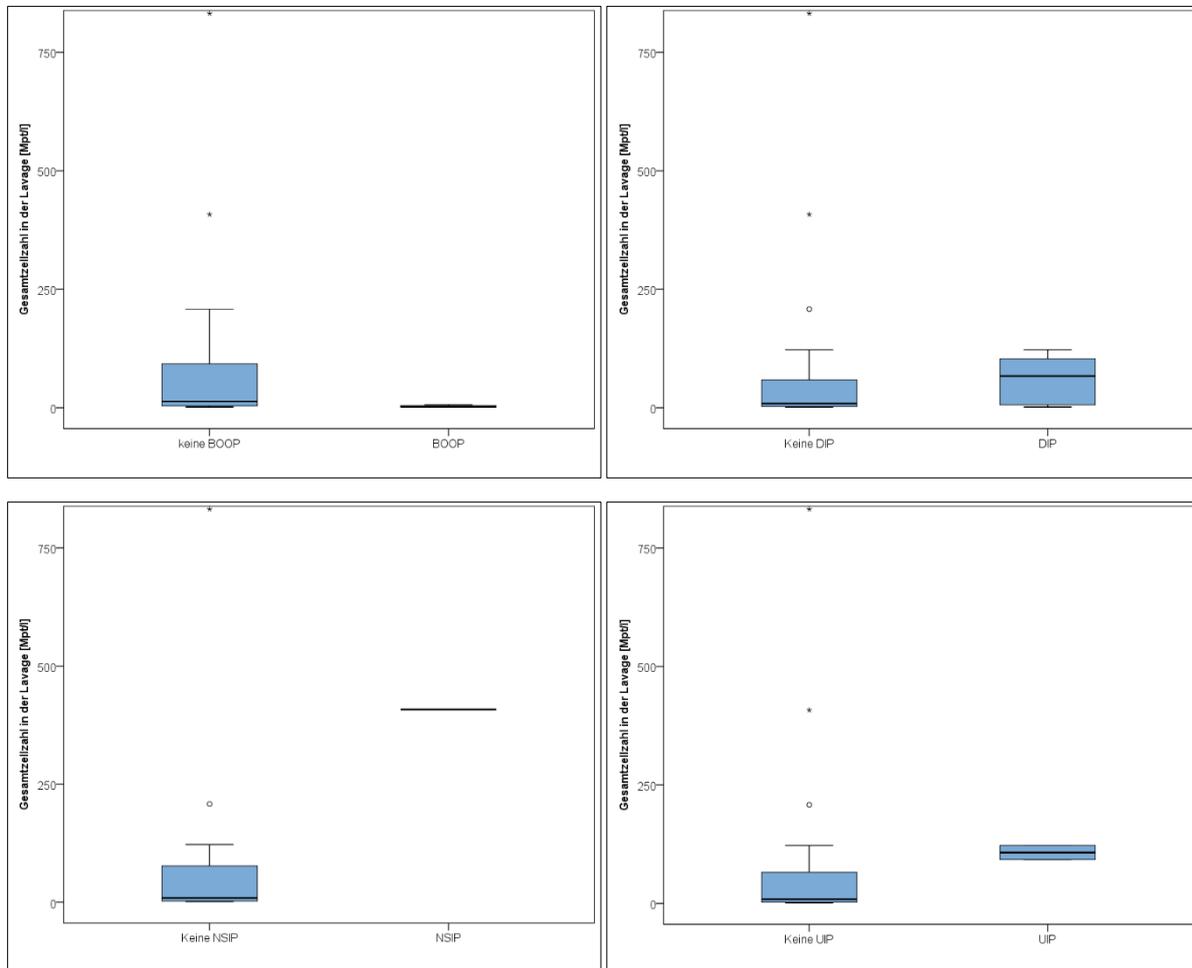


Abbildung 35: Ausbildung eines spezifischen histologischen Musters in Abhängigkeit von der Gesamtzellzahl in der Lavage (Mpt/L)

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

4.2.9 Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie

Wie im folgendem Kreisdiagramm veranschaulicht, beinhaltete das therapeutische Vorgehen bei diagnostizierter Amiodaron-Pneumonitis folgende Optionen: Eine Karenz des Amiodarons ohne Steroidbehandlung (12,8 %) oder eine Karenz mit Steroidbehandlung (25,6 %), keine Karenz (61,5%) und somit die Fortsetzung der Amiodarongabe mit kombinierter Steroidtherapie in variabler Dosis und Dauer.

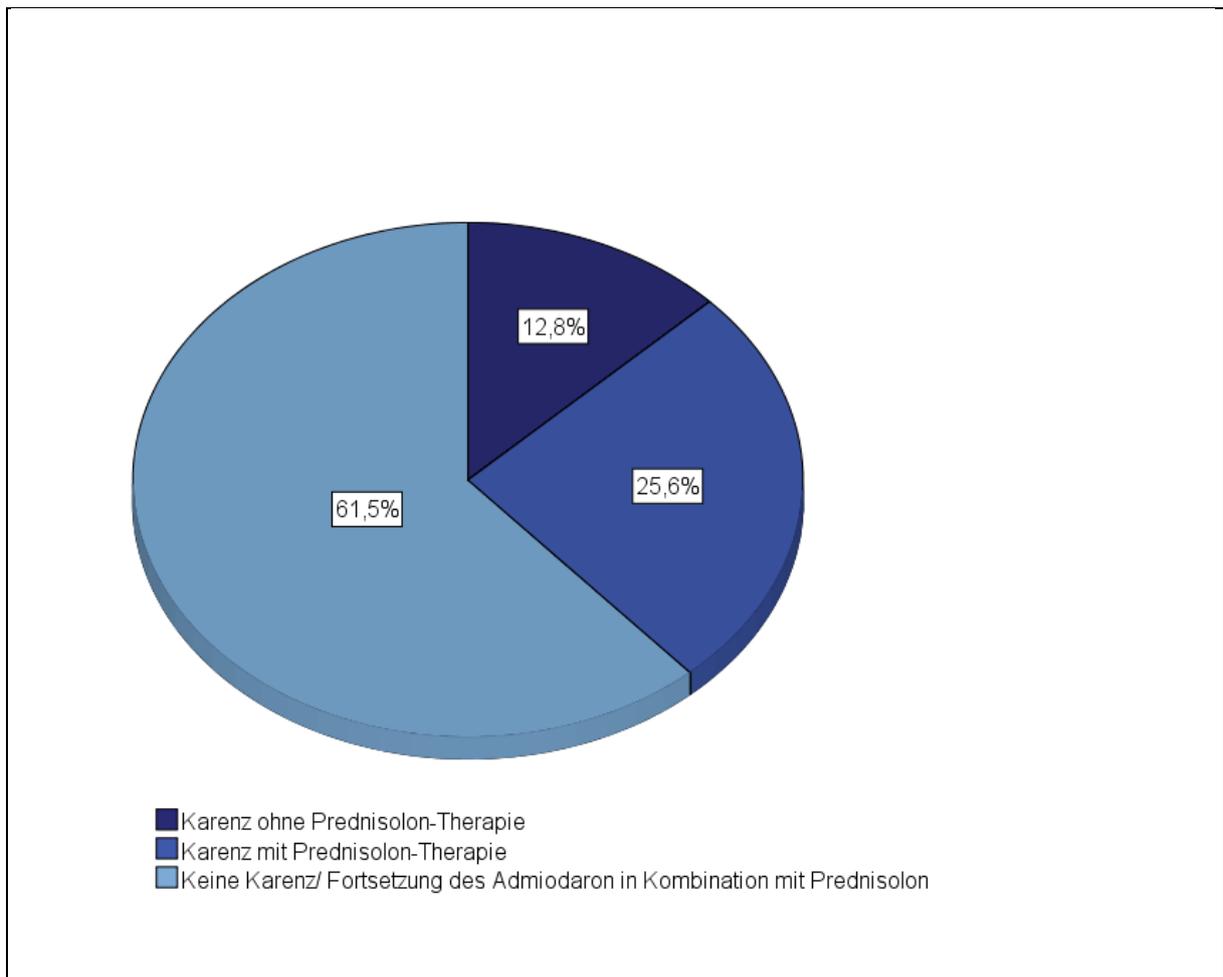


Abbildung 36: Unterschiedliche Therapieoptionen der Amiodaron-Pneumopathie

Die folgenden Graphiken veranschaulichen die Verteilung zur Dauer der Prednisolonbehandlung und Höhe der initialen Dosis des Prednisolons. Die Dosis betrug in den häufigsten Fällen 40 mg pro Tag über 6 oder auch 9 Monate, wobei eine Reduktion der Prednisolondosis bereits nach vier Wochen erfolgte. Im Einzelfall ließ sich die Höhe der gesamten Dosis des Steroids nicht ausreichend sicher nachvollziehen.

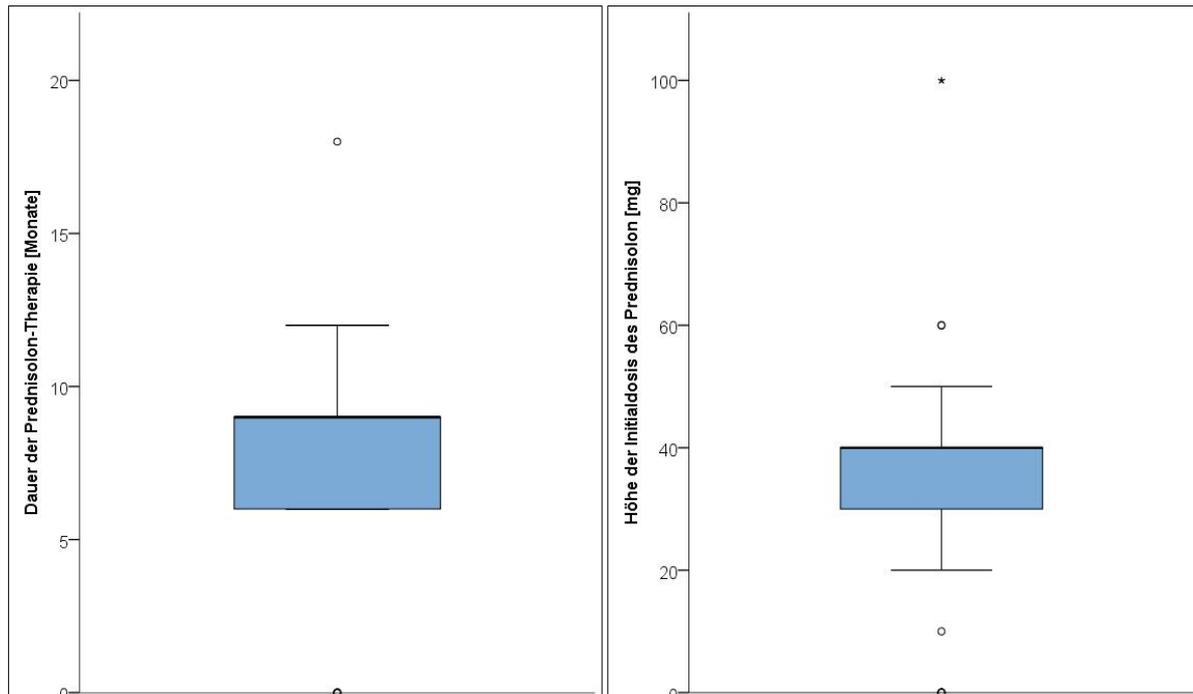


Abbildung 37: Dauer der Prednisolontherapie [in Monate] bzw. Höhe der Initialdosis des Prednisolon [in mg] nach Diagnosestellung der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung,

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

Bei 39 Patienten ließen sich die Dauer der Prednisolonbehandlung nach Diagnosestellung der Amiodaron-Pneumonitis nachvollziehen. Die maximale Dauer belief sich auf 18 Monate, wobei der Median bei 9 Monaten bzw. der Durchschnitt bei 7,5 Monaten lag.

Von 41 Patienten lagen Informationen zur Höhe der Initialdosis des Prednisolons zur Behandlung der Amiodaron-Pneumopathie vor. Der Median lag bei 40 mg Prednisolon (54 % der Patienten), das Minimum bei 0 mg (16,3 % der Patienten), das Maximum bei 100 mg Prednisolon (5 % der Patienten) und der Mittelwert bei 34,4 mg Prednisolon.

Nach abgeschlossener Behandlung der Amiodaron-Pneumonitis wurde zwischen drei verschiedenen Zuständen unterschieden: Restitutio ad integrum, Regredienz und Progredienz.

Das Kreisdiagramm in Abbildung 38 veranschaulicht, dass die Mehrheit der Patienten (63,6 %) eine Regredienz ihrer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung nach Therapieeinleitung aufwies. Bei nahezu einem Drittel der Patienten (30,3 %) stellte sich eine vollständige Ausheilung des medikamenteninduzierten Krankheitsbildes ein und in 6,1 % der Fälle ließ sich ein progredienter Verlauf trotz Therapie beobachten.

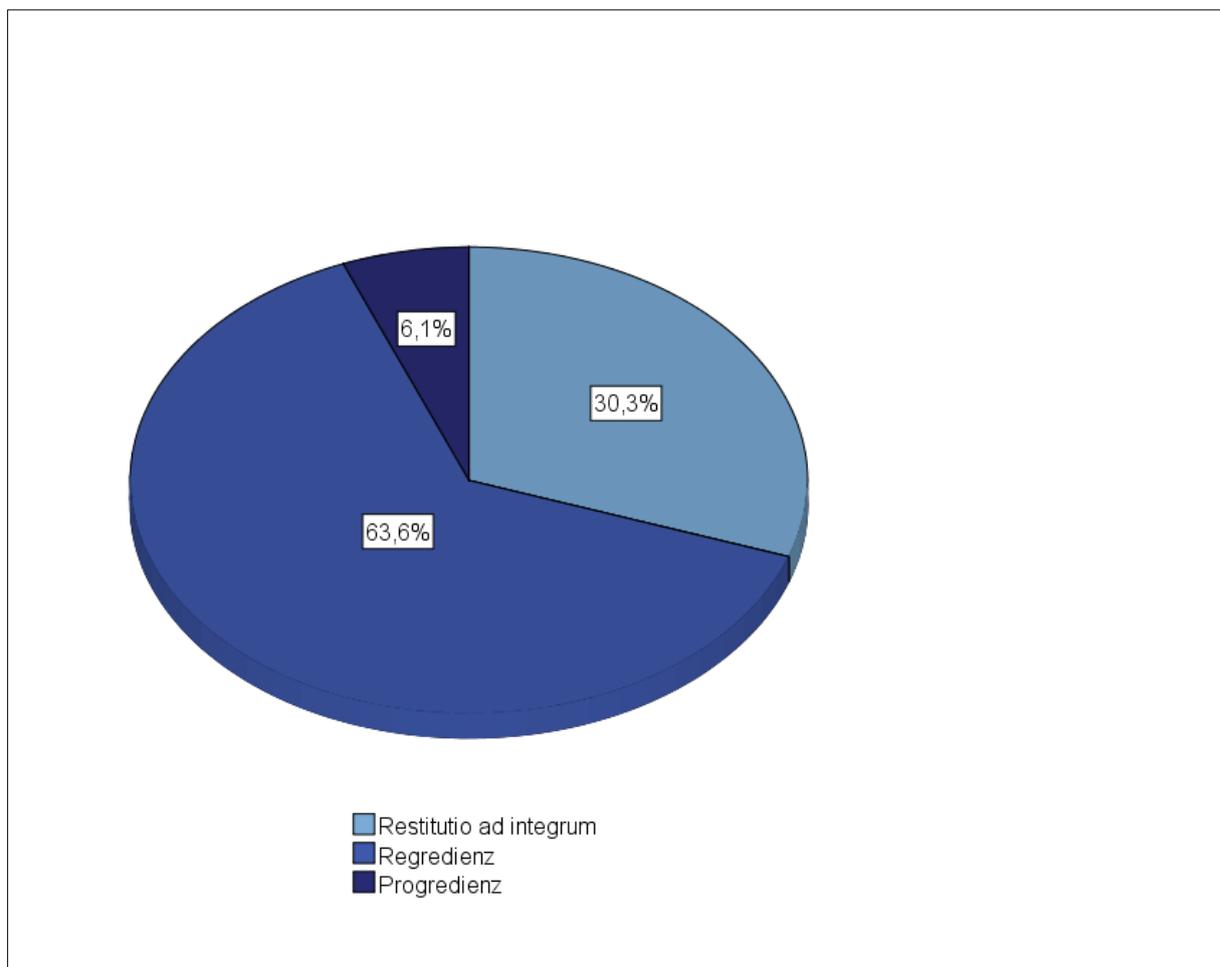


Abbildung 38: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapieeinleitung

Es ließ sich zwischen der Patientengruppe mit einem progredient verlaufenden Krankheitsbild und den Patienten mit dem Nachweis einer Regredienz nach Therapieeinleitung ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,016) hinsichtlich des Patientenalters nachweisen. Die Patienten mit einem progredienten Krankheitsverlauf sind signifikant älter gewesen als die Patienten mit Nachweis einer Regredienz. Zwischen den Patienten mit einer progredienten Amiodaron-Pneumopathie und denen, welche einen regredienten Verlauf aufwiesen, bestand kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,086).

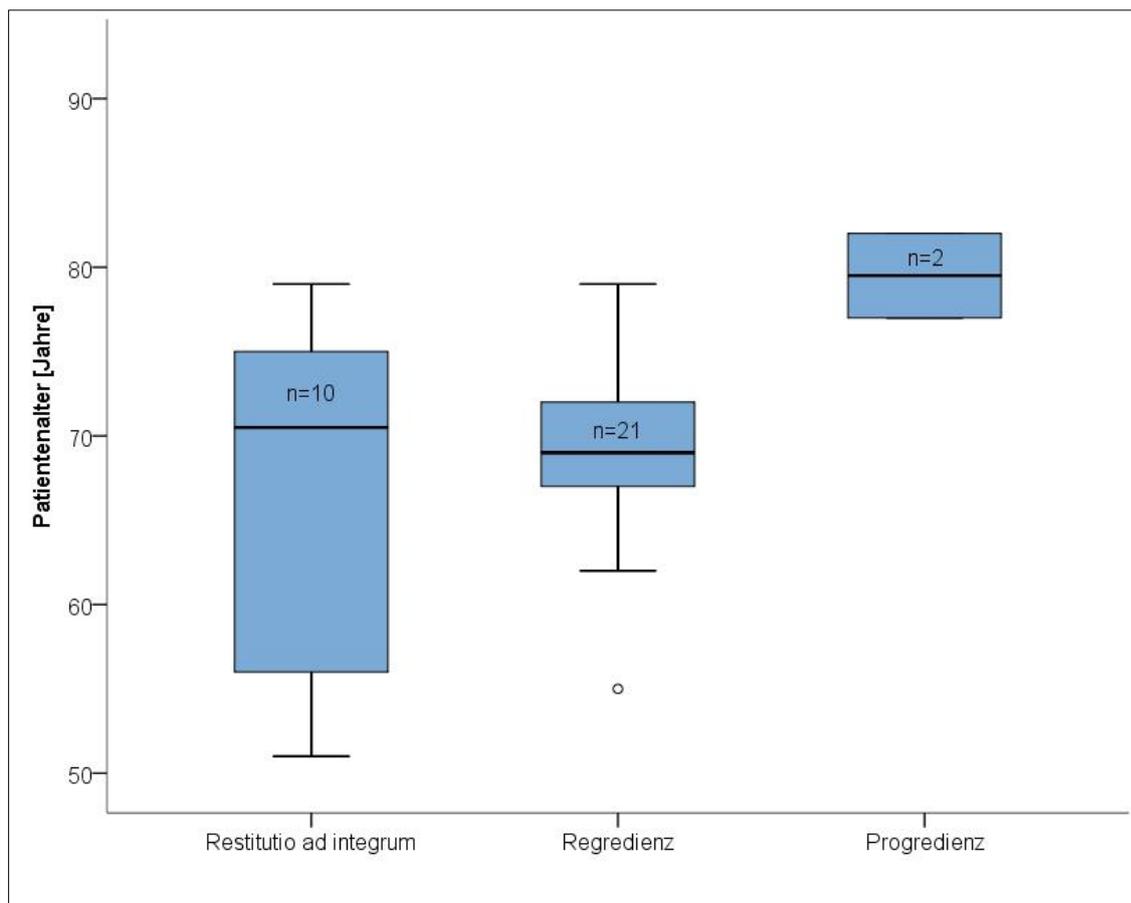


Abbildung 39: Altersabhängige und vergleichende Darstellung des Verlaufes nach Therapie der Amiodaron-Pneumopathie

[Legende: ° entspricht Ausreißer]

Es ließ sich bei Patienten mit Ausbildung einer Restitutio ad integrum im Verlauf zu den Patienten, welche eine Regredienz ihres Krankheitsbildes zeigten, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer der Prednisolontherapie (in Monate) nachweisen. Der p-Wert für die Berechnung auf einem Signifikanzniveau von 5 % lag bei 0,022. Im Zusammenhang mit der Höhe der Initialdosis des Prednisolons zum Behandlungsbeginn der Amiodaron-Pneumonitis ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen Restitutio ad integrum bzw. Regredienz bzw. Progredienz.

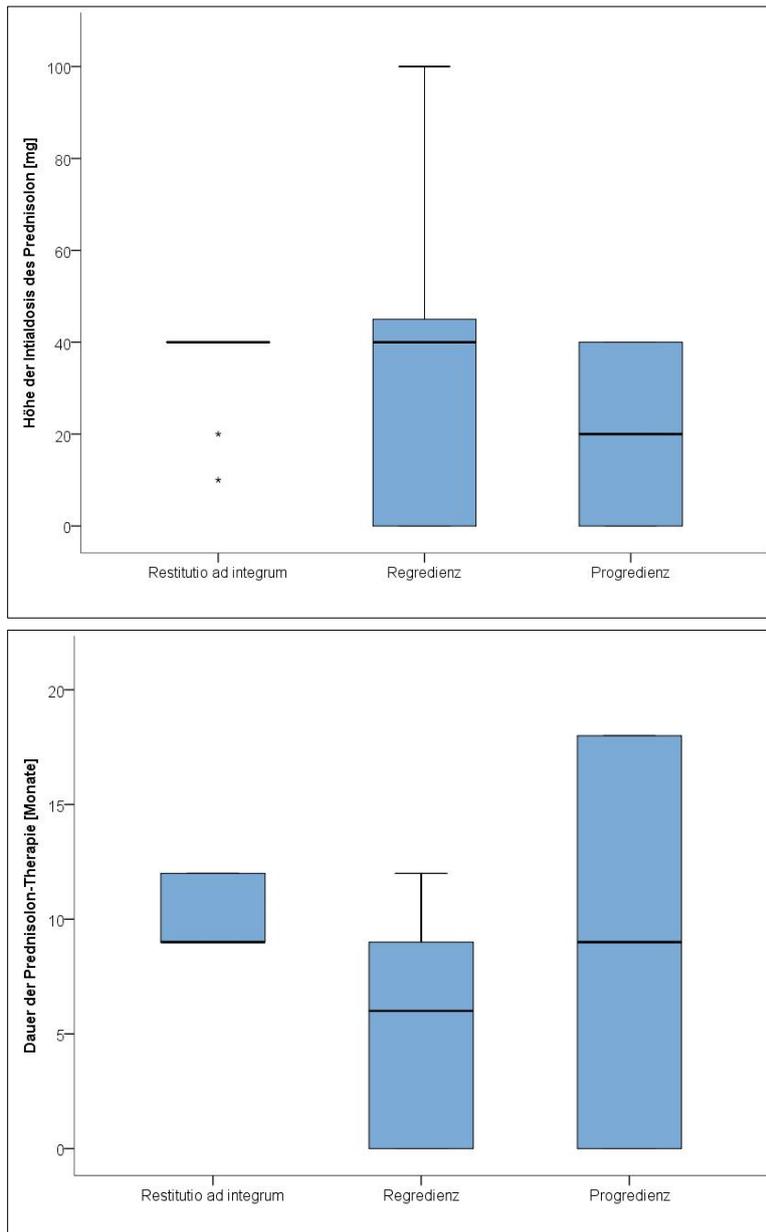


Abbildung 40: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie in Abhängigkeit von der therapeutischen Dauer des Prednisolons [in Monate] bzw. der Höhe der Initialdosis des Prednisolons [mg]

[Legende: * entspricht Extremwert]

Im Zusammenhang mit der Anzahl der Alveolarmakrophagen in der Lavage zeigten Patienten mit einem progredienten Krankheitsverlauf eine signifikant (p -Wert 0,005) höhere Anzahl an Alveolarmakrophagen als Patienten mit einer Regredienz.

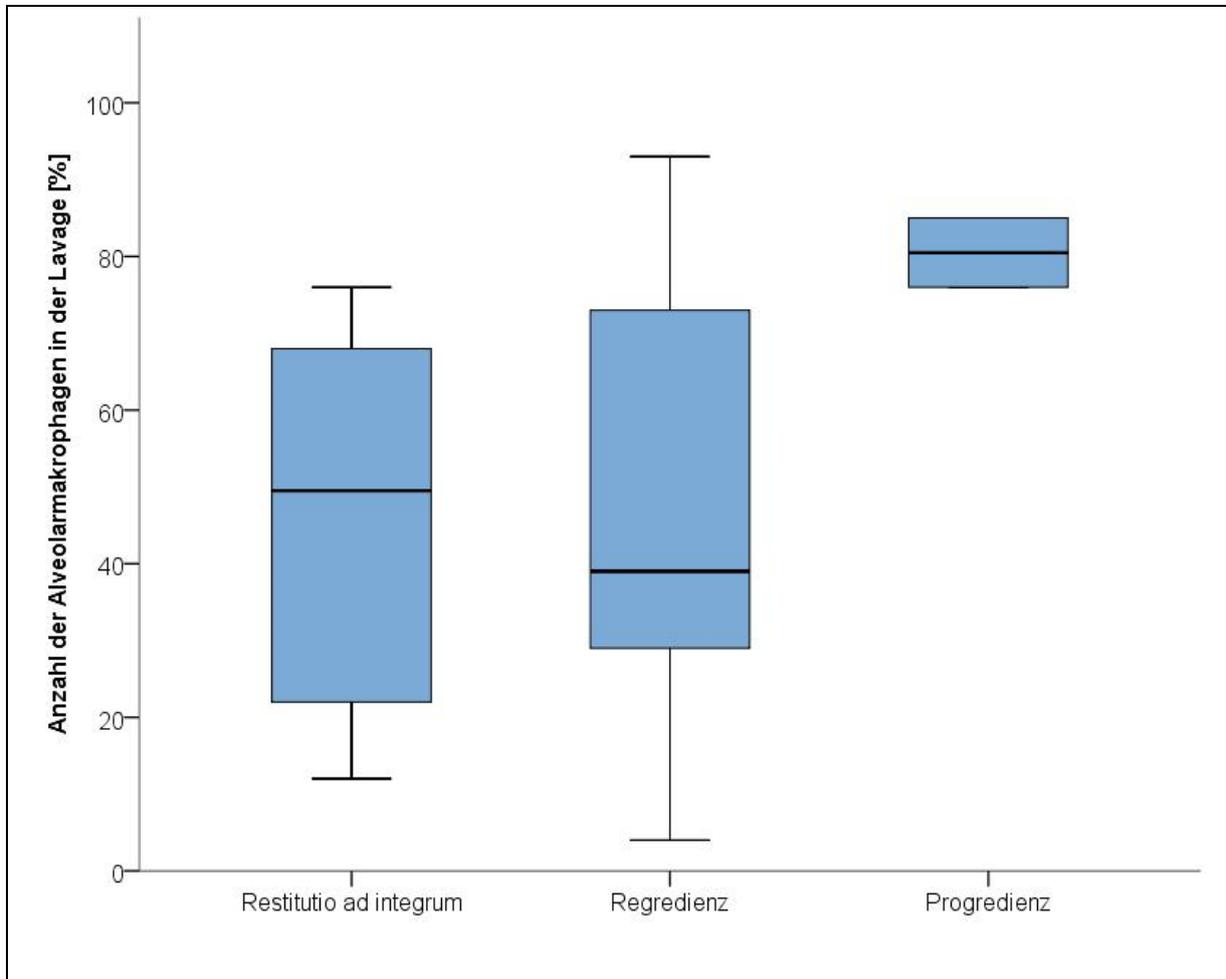


Abbildung 41: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl der Alveolarmakrophagen in der Lavage [in %]

Entsprechend der Abbildung 42 ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem regredienten Krankheitsverlauf und denen, mit einem progredienten Krankheitsverlauf der Amiodaronpneumonitis hinsichtlich der Anzahl der Neutrophilen in der ursprünglich durchgeführten Lavage nachvollziehen (p-Wert 0,031). Demnach zeigten Patienten mit einer höheren Anzahl an Neutrophilen in der bronchoalveolären Lavage signifikant häufiger eine Regredienz.

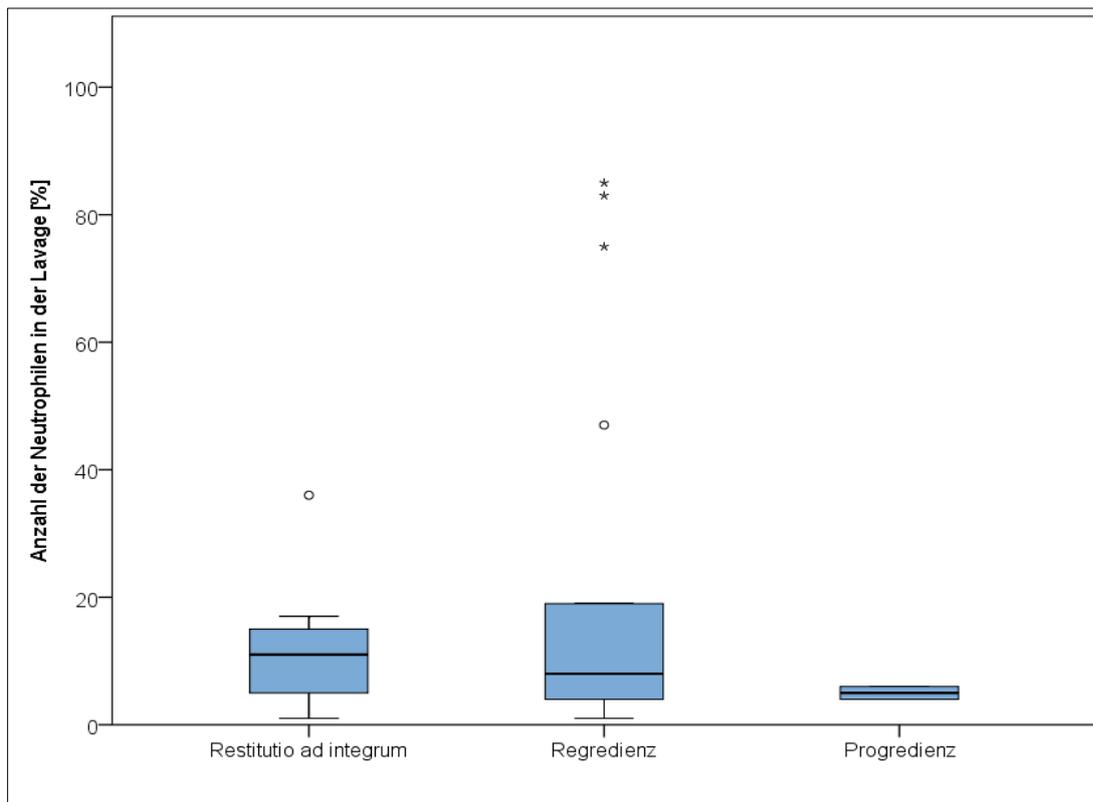


Abbildung 42: Verlauf der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl der Neutrophilen in der Lavage [in %]

[Legende: ° entspricht Ausreißer, * entspricht Extremwert]

Bei der Mehrzahl der Patienten ließ sich im Zusammenhang mit dem initialen Nachweis von gemischten Veränderungen in der CT-Thorax eine Restitutio ad integrum (50 % der Fälle) bzw. eine Regredienz (61 % der Fälle) der Amiodaron-Pneumopathie beobachten. Fleckig/alveoläre Veränderungen sind in einem Fünftel der Fälle mit einer Restitutio ad integrum verbunden gewesen. Eine progrediente Amiodaron-Pneumopathie ließ sich entsprechend ausschließlich bei Patienten mit retikulär/streifigen Veränderungen in der CT beobachten.

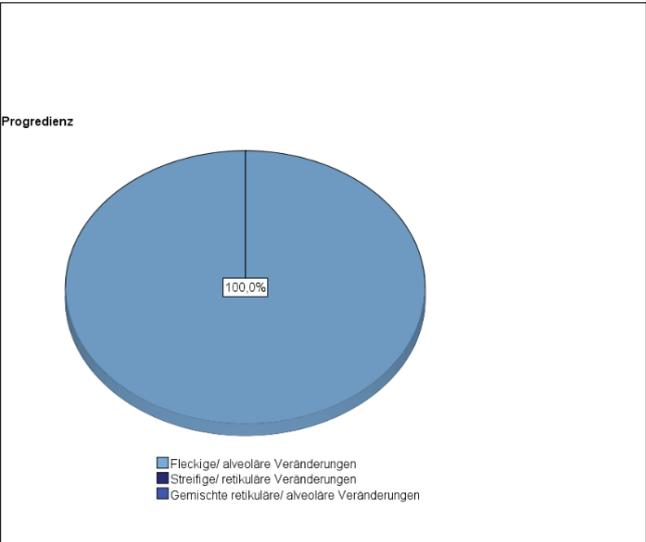
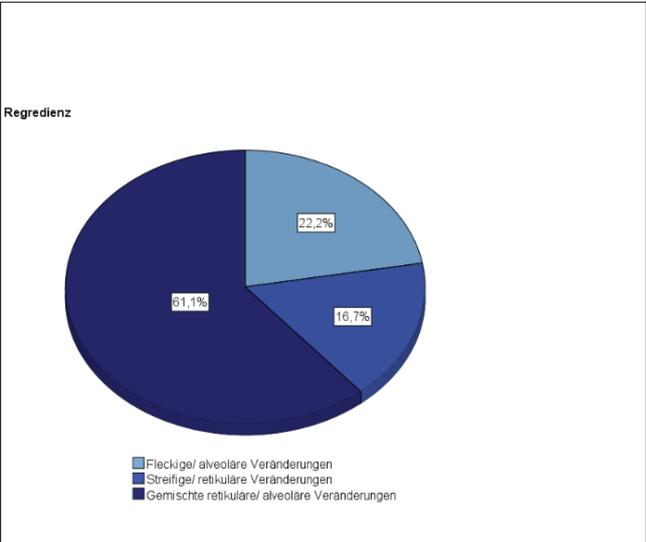
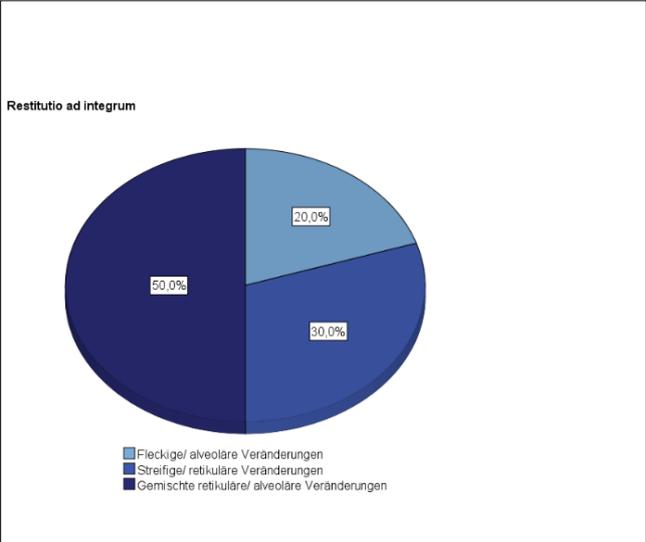


Abbildung 43: Vergleichende Betrachtung des Verlaufes der Amiodaron-Pneumopathie nach Therapie-Einleitung in Abhängigkeit von computertomographischen Merkmalen

4.2.10 Clusteranalyse

Die folgenden Abbildungen präsentieren eine Auswahl an Dendrogrammen als Ergebnis inhaltlich interessanter Verknüpfungen zwischen den einzelnen mit der APT zusammenhängender Merkmale bzw. Merkmalsgruppen. In den folgenden Abbildungen sind Merkmale am etablierten Muster interstitieller Lungenerkrankungen einer BOOP insofern orientiert, als dass in jeder Darstellung der Nachweis einer BOOP Berücksichtigung fand und inhaltlich sinnvolle und an den Korrelationskoeffizienten ausgerichtete Gruppierungen erstellt worden sind.

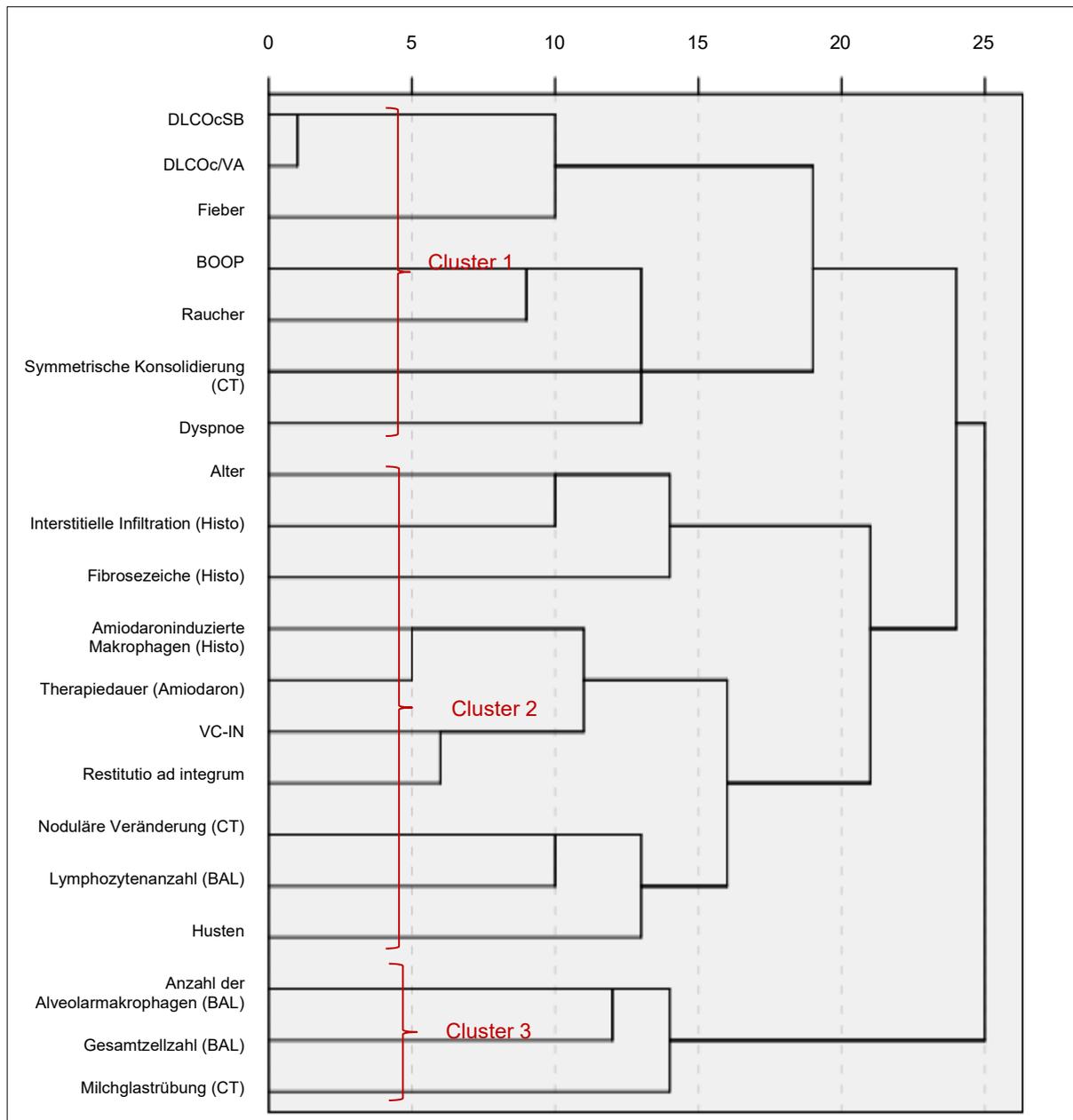


Abbildung 44: Merkmalsgruppierung unter Berücksichtigung der Kriterien einer BOOP

In Abbildung 44 orientierte sich die Auswahl der Merkmale (- aufgelistet im linken Bereich der Abbildung -) unter anderem an den Kriterien Lymphozytose in der bronchoalveolären Lavage, das Alter, Milchglastrübungen sowie an den Hinweisen einer histologisch nachweisbaren Fibrose sowie an eine BOOP als interstitielle Lungenerkrankung. Im Dendrogramm ist aus der schrittweisen Vereinigung der zwei ähnlichsten Gruppen ein hierarchisches System erzeugt worden. Die Skala am oberen Rand der Grafik gab die skalierten Abstände zwischen dem Cluster wieder. Es wurden insgesamt drei Cluster gebildet. Die Parameter der Diffusionskapazität waren das einander ähnlichste Paar, die als erste zum kleinsten Fusionswert (- ablesbar nach rechts in waagerechter Richtung -) gruppiert wurden. Cluster zwei enthielt den nächstgrößeren Abstand bzw. Fusionswert und zeigte die Nähe zwischen dem histologischen Ausprägungsgrad der amiodaroninduzierten schaumzellig transformierten Makrophagen und der Dauer der Amiodarontherapie. Zusammenfassend zeichneten sich in den drei Clustern jeweils folgende Merkmale ab:

- Cluster 1: Diffusionskapazität nach der Einatemzugmethode und (Volumen- korrigierte) Diffusionskapazität
Fieber
Dyspnoe
BOOP
Raucher
Symmetrie der Konsolidierung
- Cluster 2: Alter
Interstitielle Infiltration (Histologie)
Dauer der Amiodarontherapie
Husten
Inspiratorische Vitalkapazität
Noduläre Veränderungen (CT)
Lymphozytose in der Lavage
Fibrose im histologischen Präparat
Histologischer Ausprägungsgrad der schaumzelligen transformierten Makrophagen
Verlauf der Amiodaronpneumonitis: Restitutio ad integrum
- Cluster 3: Gesamtzellzahl in der Lavage
Alveolarmakrophagen in der Lavage
Milchglastrübung in der CT- Thorax

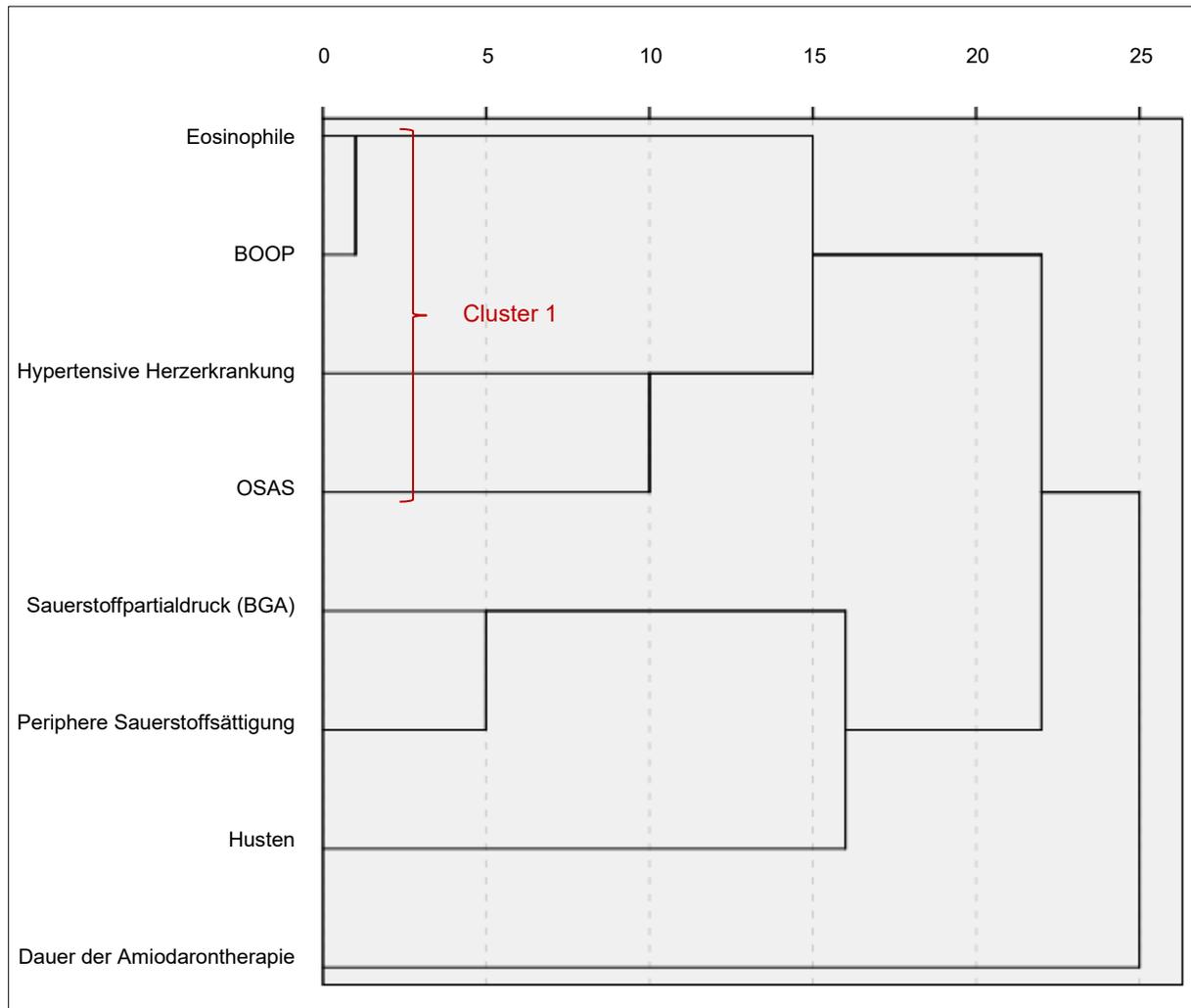


Abbildung 45: Merkmalsgruppierung unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen dem Anteil der Eosinophilen in der BAL und dem histologischen Nachweis einer BOOP

Erwähnenswert war in Abbildung 45 das geringe Abstandsmaß zwischen dem histologischen Nachweis einer BOOP und dem Anteil der Eosinophilen in der BAL. Es wurden folgendes Cluster gebildet:

Cluster 1: Anzahl der Eosinophilen in der BAL
BOOP
Hypertensive Herzerkrankung
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Im Dendrogramm in Abbildung 46 ließen sich vier große Cluster beschreiben, wobei einzelne Gruppen, die als Cluster interpretierbar sind, selbst Clusterstrukturen aufwiesen. Sowohl die Mastzellen in der Lavage als auch die Symmetrie der Konsolidierung in der CT-Thorax separierten sich ohne eindeutige Zugehörigkeit zu einem bestimmten Cluster.

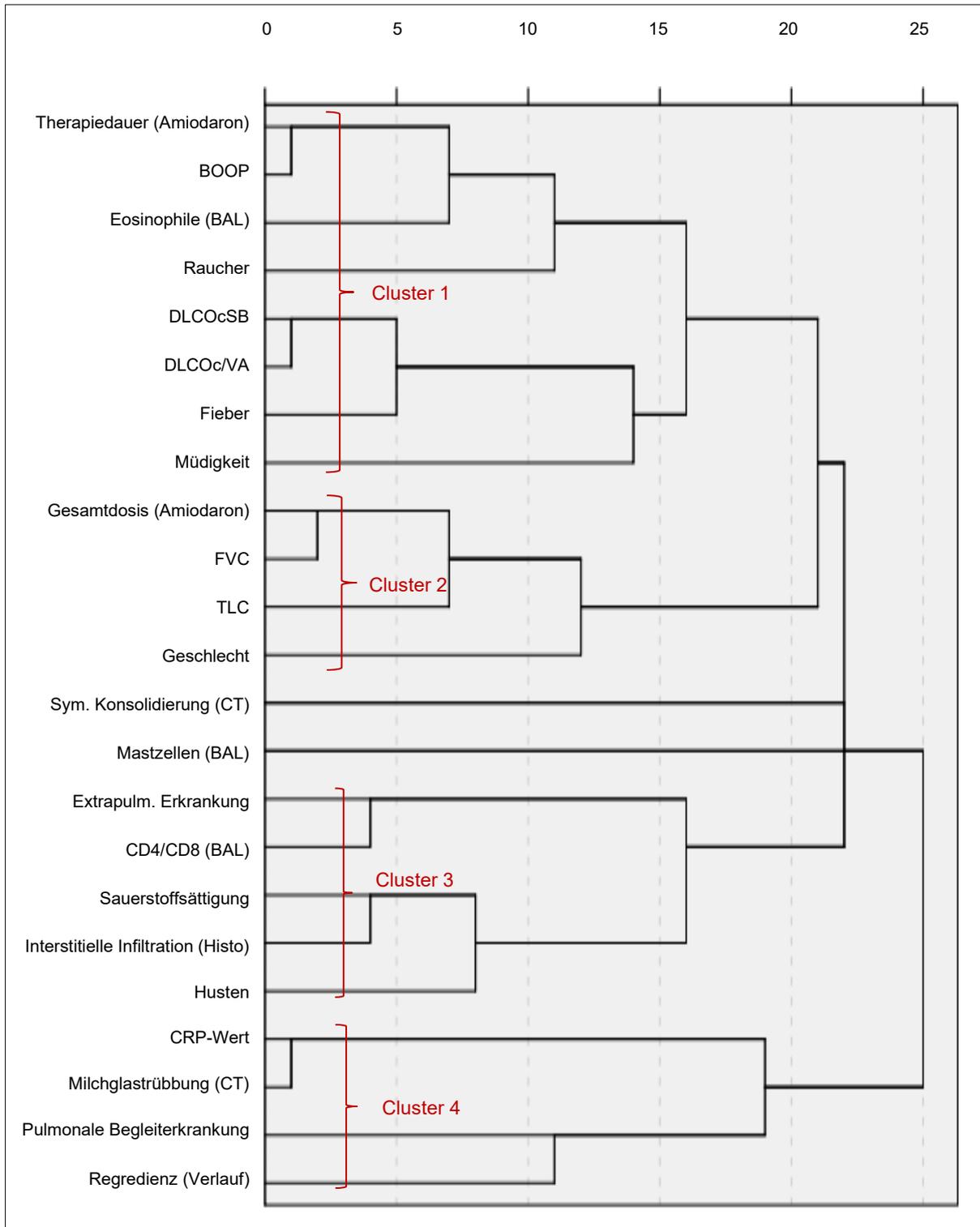


Abbildung 46: Merkmalsgruppierung um das histologische Merkmal einer BOOP

- Cluster 1: Dauer der Amiodarontherapie
BOOP
Eosinophilenzahl in der Lavage
Raucher
Diffusionskapazität nach der Einatemzugmethode und (Volumen- korrigierte) Diffusionskapazität
Fieber und Müdigkeit
- Cluster 2: Geschlecht
Funktionelle Vitalkapazität und totale Lungenkapazität
Kumulative Gesamtdosis
- Cluster 3: Husten
Extrapulmonale Nebenerkrankungen
CD4/CD8- Ratio
Sauerstoffsättigung
Interstitielle Infiltration in der Histologie
- Cluster 4: C-reaktives Protein im Labor
Milchglatrübungen im CT-Thorax
Pulmonale Begleiterkrankungen
Verlauf der Amiodaronpneumonitis: Regredienz

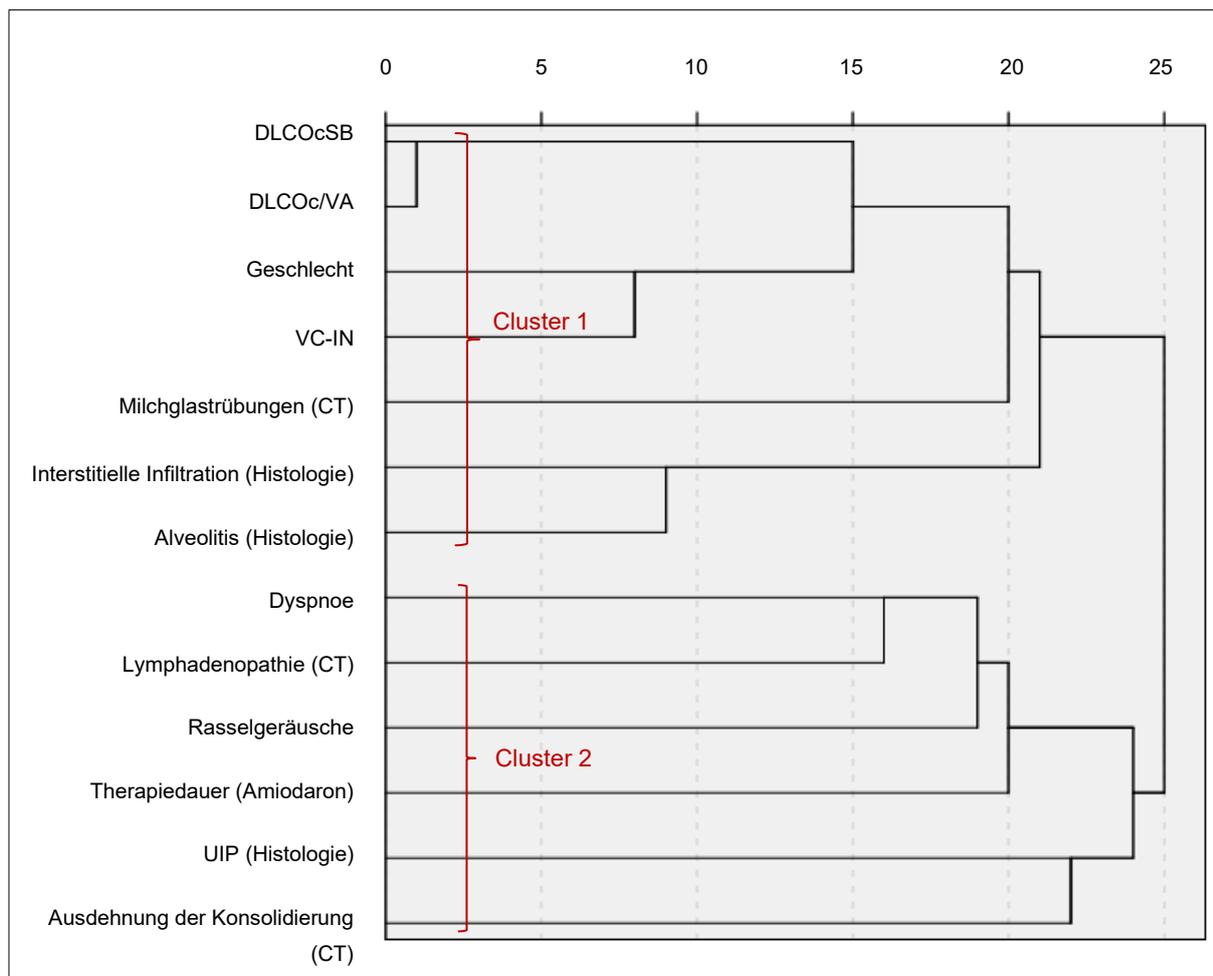


Abbildung 47: Merkmalsgruppierung unter Berücksichtigung der Kriterien einer UIP

- Cluster 1: Geschlecht
Diffusionskapazität nach der Einatemzugmethode und
(Volumen- korrigierte) Diffusionskapazität
Inspiratorische Vitalkapazität
Milchglatrübung
Histologischer Nachweis einer interstitiellen Infiltration
Histologische Merkmale einer Alveolitis
- Cluster 2: Dyspnoe
Rasselgeräusche
Lymphadenopathie
Dauer der Amiodarontherapie
UIP
Ausdehnung der Konsolidierung (CT)

Es sind im Dendrogramm in Abbildung 47 zwei große Cluster entstanden, wobei das zweite Cluster ausgeprägt hohe Fusionswerte aufweist.

5 Diskussion

5.1 Prospektiv untersuchte Patientengruppe

Diese Untersuchungen veranschaulichen in Abhängigkeit des Zeitverlaufs vom Beginn der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung bis drei und sechs Monate nach Behandlungsbeginn eine variierende Diffusionskapazität. Es wird eine prospektive Analyse der Patientengruppe im mehrmonatigen Verlauf dargestellt, um so die Eignung der Diffusionskapazität zur frühzeitigen Erkennung einer APT zu diskutieren. In der Patientengruppe sind nur 18 von ursprünglich 60 Patienten nach drei und sechs Monaten nochmals zur Testung erschienen. Die Graphik zeigt zwar zusammenfassend eine diskret fallende Tendenz der Diffusionskapazität von circa 5 % bis 10 % nach drei bzw. sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Zeitpunkt vom Therapiebeginn mit Amiodaron), nur ließ sich im Ergebnis der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten (0 Monate, 3 Monate und 6 Monate) nachweisen. Entsprechend konnte anhand der durchgeführten Messungen nicht belegt werden, dass sich eine signifikante Änderung der DLCO zwischen den Monaten abzeichnete und sich die DLCO als Parameter zur Kontrolle der Amiodaronbehandlung eignete. Bei den untersuchten Patienten hatte sich im weiteren Verlauf keine APT entwickelt, so dass mitunter aus diesem Grund eine relevante Änderung der DLCO ausblieb. Kritisch ist eventuell das zu kurz gefasste Intervall von sechs Monaten zu bewerten, da sich eine etwaige pulmonale Toxizität infolge des Amiodarons mitunter erst später und sich im Durchschnitt nach 12 bis 18 Monaten entwickelt, was möglicherweise auch dann erst eine Änderung der Diffusionskapazität bedingt hätte [4]. Weiterhin fiel innerhalb des Patientenkollektivs in der jeweiligen Gruppe hinsichtlich ihrer Diffusionskapazität eine hohe Variabilität auf, welche sich als größer im Vergleich zur Variabilität bzw. Varianz zwischen den Gruppen herausstellte, was den fehlenden signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsmonaten erklären könnte.

Dass die Patientenzahl im Verlauf von ursprünglich 60 auf 18 gesunken ist, reflektiert möglicherweise die eher geringere Praktikabilität der DLCO als validen Parameter für die Erkennung einer Amiodaron-Pneumopathie. Seitens der einbezogenen Patienten ließ sich nur bei einer geringen Anzahl eine entsprechende Bereitschaft beobachten, diese Lungenfunktionsuntersuchung wahrzunehmen. Demgegenüber ist es manchen Patienten mutmaßlich aus anderen Gründen nicht möglich gewesen zum konkret vergebenen Termin zu erscheinen. Lediglich in einem Einzelfall kam es nach sechs Monaten zu einem deutlichen Abfall der Diffusionskapazität um 21 %, wohingegen bei einem anderen Patienten sich keine Änderung der Diffusionskapazität im sechsmonatigen Intervall ergab und sich bei 5 von 18

Patienten sogar eine diskrete Verbesserung der Diffusionskapazität nachvollziehen ließ. Die Einnahme von Amiodaron als alleinige Ursache für den deutlichen Abfall der DLCO anzuschuldigen, ist sicherlich nicht möglich. Dieser Abfall könnte aber durchaus die Prüfung eines möglicherweise bestehenden ursächlichen Zusammenhangs angeregt haben. Die in der Untersuchungsgruppe aufgetretene Verbesserung der Diffusionskapazität ließe sich am ehesten nicht durch die direkte Wirkung des Amiodarons an sich, sondern gegebenenfalls auch durch eine zwischenzeitlich rekompensierte Herzinsuffizienz erklären. Demgegenüber erschien eine anfänglich deutliche Einschränkung der Diffusionskapazität (38 %) mit Steigerung dieser (78 %) nach sechsmonatiger Einnahme von Amiodaron nicht plausibel.

Eine retrospektive Studie der Medical University of South Carolina, die sich an die Richtlinien und Empfehlungen in Bezug auf Früherkennung einer Amiodaron-Pneumopathie orientierte, untersuchte in der Zeit von November 2003 bis März 2004 die Adhärenz an den Guidelines der North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) für die Einnahme von Amiodaron [101]. Die NASPE beinhaltet zum Monitoring eine konventionelle Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme, Schilddrüsen- sowie Leberwerte und einen Lungenfunktionstest (einschließlich der Diffusionsmessung). Die Studie schloss 277 Patienten ein, von denen bei 45 (16 %) eine langfristige Amiodarontherapie initiiert werden sollte. Mit Ausnahme der Lungenfunktionsuntersuchung bei Amiodaroneinnahme ließ sich bei allen anderen verfügbaren Tests des Basismonitoring eine 75%ige bis 95%ige Befolgung dokumentieren. In Hinblick auf die Lungenfunktionsuntersuchung lag die Adhärenz an den Guidelines bei unter 30 % [101]. Dass gerade eine Lungenfunktionsuntersuchung auf geringere Bereitschaft stößt diese wahrzunehmen, könnte am höheren und aus Sicht des Patienten eventuell nicht vertretbaren Untersuchungsaufwand hinsichtlich einer Eigenbeteiligung am Untersuchungsablauf und der Dauer der Untersuchung liegen. Serielle Lungenfunktionstestungen führten in einer prospektiven Arbeit von Reingardene et al. ebenfalls zu keiner Detektion pulmonaler Nebenwirkungen. Schlussfolgernd wurde vermutet, dass möglicherweise eine vergleichbare geringe Erhaltungsdosis des Amiodarons für die Patienten als sicher einzustufen ist [102].

Laborchemische Testverfahren spielten zur frühzeitigen Erkennung einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung bislang eine ergänzende Rolle ein und umfassten die Bestimmung der Leukozyten, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Lactatdehydrogenase [7]. Weiterhin wurde das KL-6, ein von den Typ-II-Pneumozyten sezerniertes Glycoprotein, als möglicher Serummarker zur Detektion und Evaluation einer APT untersucht und diskutiert [7, 103]. Jedoch stellte sich heraus, dass sich das KL-6 als nicht charakteristisch für eine amiodaroninduzierte Lungenerkrankung erwies und in hohen Konzentrationen auch bei anderen interstitiellen Lungenerkrankungen nachweisbar ist und

sich insbesondere bei interstitiellen Pneumonien in Kombination mit einer Polymyositis und Dermatomyositis erhöht zeigt [103]. Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass hinsichtlich existenter Testverfahren zur Prävention einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung noch Bedarf zur Entwicklung valider Parameter zur frühzeitigen Detektion dieses Krankheitsbildes bestehen. Ein Monitoring durch Kontrolle der Leberwerte, Lungenfunktionstestungen einschließlich der Diffusionsmessung und eine gründliche Anamnese mit gezielten Fragen zur Erkennung sich entwickelnder amiodaroninduzierter Pneumopathien auch bei asymptomatischen Patienten erscheint sinnvoll. Eine CT des Thorax zu Beginn der Amiodarontherapie als Ausgangsbefund könnte hilfreich für eine bessere Beurteilbarkeit später im Verlauf auftretende computertomographische Veränderungen sein. Weiterhin sollte eine gute Aufklärung des Patienten über nachteilige Effekte des Amiodarons, eine regelmäßige klinische Befragung des Patienten und eine Sensibilisierung hinsichtlich der Symptome infolge typischer pulmonaler bzw. extrapulmonaler Nebenwirkungen erfolgen [105].

Der histologische Nachweis intraalveolärer schaumzellig transformierter Makrophagen eröffnete zwar ebenfalls keine Möglichkeit eines validen Monitorings, jedoch stellte dieses Kriterium einen wertvollen diagnostischen Hinweis für eine Exposition gegenüber dem Amiodaron dar. Entsprechend befasst sich der zweite Teil der Diskussion mit einer deskriptiven Analyse einer retrospektiv betrachteten Patientengruppe.

5.2 Retrospektiv untersuchte Patientengruppe

5.2.1 Allgemeine Bemerkungen

Um eine Analyse der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung und deren vielfältigen Facetten durchzuführen, sind die Ergebnisse retrospektiv hinsichtlich ihrer Merkmalscharakteristik und unmittelbaren Abhängigkeit vom Amiodaron in zwei Gruppen unterteilt worden: Es wurden die Merkmale, die von der Amiodarontherapie unabhängige Parameter darstellen sowie die Merkmale, die die klinische Manifestation der Amiodaron-Pneumopathie beinhalten, teils separat und teils in Zusammenhang zueinander ausgewertet.

5.2.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Zunächst haben die von der Amiodaronbehandlung unabhängigen Parameter Alters- und BMI-Verteilung, Nikotinkonsum, Begleiterkrankungen und Indikation der Amiodarontherapie zur Charakterisierung der Untersuchungsgruppe beigetragen.

Hinsichtlich des Alters differierte die Verteilung stark zwischen Männern und Frauen, wobei die Frauen das wesentlich kleinere Kollektiv ($n = 13$) im Vergleich zu den Männern ($n = 30$) bildeten, deutlich älter (maximal 92 Jahre) gewesen sind und auch durch einen erhöhten BMI (Mittelwert 30) auffielen. Ein erhöhter BMI hat sicherlich zu einer zusätzlichen Einschränkung der Ventilation beigetragen, wohingegen die korrigierte DLCO unabhängig vom BMI des Patienten ist. Aufgrund der asymmetrischen Verteilung zwischen Männern und Frauen gelang zwar häufig, aber nicht in jedem Fall ein konsequenter Vergleich der Geschlechter. Dass bei Männern eine erhöhte Disposition für die Entwicklung einer Amiodaron-Pneumopathie bestehen könnte, so wie in anderen Studien nachgewiesen [4], ließ sich aus unseren Daten nicht sicher belegen.

In Hinblick auf die Nikotinanamnese ist es nach wie vor schwierig eine generelle Aussage zur Einflussnahme auf die Manifestation der APT zu treffen. Es ließ sich in der Mehrzahl der Fälle (Nicht-Raucher: 40 %; Ex-Raucher: 19 %) abbilden, dass ein Nicht-Raucher bzw. Ex-Raucher-Status häufiger mit dem Auftreten einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung vergesellschaftet war. In der Literaturrecherche existieren nur wenig Aussagen im Zusammenhang von Rauchern/ Nicht-Rauchern und einer APT. Camus et al. schuldigte das Rauchen zumindest nicht explizit als eigenständigen Risikofaktor zur Entwicklung einer Amiodaron-Pneumopathie an [4]. In der Studie von S. N. Chang et al. von 2007 wurde ein fortgeschrittenes Alter sowie eine möglicherweise präexistente pulmonale Funktionsstörung infolge Zigarettenkonsums als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Amiodaron-Pneumopathie gewertet [106]. Ähnlich wie die Berücksichtigung einer präsenten, vergangenen bzw. fehlenden Nikotinanamnese bei Patienten mit florider APT interessant

erschien, ist auch eine Unterteilung der betroffenen Patienten hinsichtlich präexistenter pulmonaler bzw. extrapulmonaler Begleiterkrankungen wichtig. Bereits eine Studie von 2011 durch Jackevicius et al. belegte, dass gerade Patienten mit vorgeschädigtem Lungengerüstsystem, insbesondere einer COPD, eine höhere Disposition zur Entwicklung einer Amiodaron-Pneumopathie tragen [107]. Im Ergebnis der Studie von Kuralay et al. von 2004 wurden insbesondere Patienten mit einer COPD unmittelbar nach Erhalt eines aorto-koronaren Bypasses prophylaktisch Amiodaron zur Verringerung des Auftretens von supraventrikulären Herzrhythmusstörungen empfohlen [108]. Auch Camus et al. bemerkte, dass vorbestehende Erkrankungen des Lungenparenchyms bzw. Patienten mit „geringer pulmonaler Reserve“ mit einer bereits bestehenden Vorschädigung der Lunge und latenter Funktionseinschränkung bei pulmonalen Begleiterkrankungen infolge der Einwirkung eines zusätzlichen toxischen Effekts dekompensieren können [4]. An dieser Stelle ließe sich diskutieren, ob generell eine Schädigung der Lungenarchitektur wie beispielsweise bei COPD-Patienten zu einer höheren Prädisposition für eine Amiodaron-Pneumopathie führt oder ob die Einwirkung spezifischer Noxen wie Nikotin bei Patienten ohne manifeste COPD eine andere Wichtung in der Pathogenese gewinnt. Studien belegten weiterhin den Verdacht einer postoperativen akuten respiratorischen Insuffizienz in einem perioperativen Setting bei Amiodaronpatienten, dessen Genese einer medikamentös-toxischen Ursache zugrunde liege [109]. In der vorliegenden Arbeit ließ sich mit 53,5 % am häufigsten als extrapulmonale Begleiterkrankung eine arterielle Hypertonie und bei 20,9 % der untersuchten Patienten eine pulmonale Begleiterkrankung sowie ein postoperativer Zustand nach thorakalem Eingriff erheben. Dass die arterielle Hypertonie mit einem erhöhtem Auftreten einer Amiodaron-Pneumopathie verknüpft zu sein scheint, ist wohl eher im Zusammenhang mit der hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie in dieser Altersgruppe zu sehen, wohingegen eine Assoziation zu pulmonalen Nebenerkrankungen sowie thorakalen Eingriffe in circa ein Fünftel der Fälle doch nachvollziehbar ist und den Verlauf der APT negativ beeinflussen könnte. In Bezug auf einen stattgehabten thorakalen Eingriff berichtete unter anderem die Arbeitsgruppe um Ghezel-Ahmadi von einer Amiodaron-Pneumonitis als Ursache eines letal verlaufenden Falls eines 69-jährigen Patienten, welcher postoperativ nach pulmonaler Lobektomie aufgrund einer atrialen Tachyarrhythmie Amiodaron erhielt und neun Wochen nach OP an einem Multiorganversagen verstarb [110]. In unserer Arbeit lag bei 21 % der Patienten mit diagnostizierter APT ein Zustand nach einem thorakalen Eingriff vor. Dass eine postoperative Situation nach erfolgter Thorakotomie in Kombination mit hochkonzentrierter Sauerstoffgabe und/oder maschineller Beatmung möglicherweise eine verstärkte Vulnerabilität des Lungenparenchyms bedingte und entsprechend einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer APT darstellte, bestätigten verschiedene Kasuistiken aus dem klinischen Alltag und auch die Publikationen von Camus [4]. Viswam et al. publizierte beispielsweise in

einer Kasuistik im Juli 2011 den komplikativen Verlauf eines 58-Jährigen männlichen Patienten, welcher am dritten postoperativen Tag nach Bypass-OP eine atriale Tachykardie entwickelte und im Rahmen seiner Amiodaron-Aufsättigungstherapie eine progrediente respiratorische Insuffizienz erlitt, infolgedessen eine invasive Beatmung passager erforderlich gewesen war [111]. Erst nach Ausschluss herkömmlicher Ursachen (pulmonale Infektion, akutes thrombembolisches Ereignis), welche die akute respiratorische Insuffizienz des Patienten plausibel erklärten, wurde eine amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität bedacht, entsprechend behandelt und eine klinische Besserung erzielt [111]. Somit ist die Einbeziehung einer Amiodaron-Pneumopathie als Ursache einer postoperativen Verschlechterung des Patienten unter Amiodarontherapie im klinischen Alltag wichtig und Voraussetzung für eine entsprechende Anpassung des Therapieregimes. Demgegenüber ist jedoch positiv für Amiodaron anzuführen, dass die prophylaktische Gabe von Amiodaron nach thoraxchirurgischen Eingriff häufig die postoperative kardiovaskuläre Morbidität durch Senkung des Risikos für das Auftreten von ventrikulären und supraventrikulären Tachykardien sowie Schlaganfällen verringert [112].

5.2.3 Klinische Manifestation der Amiodaron-Pneumopathie

Die drei häufigsten Symptome bzw. klinischen Befunde in unserem Untersuchungskollektiv beinhalteten zusammenfassend Dyspnoe (86,0 %), Rasselgeräusche (53,5 %) sowie Husten (53,5 %). Diese Häufigkeitsverteilung deckte sich mit anderen Berichten und Studien, welche die klinische Präsentation der Amiodaron-Pneumopathie berücksichtigen [113]. Gerade eine anhaltende Dyspnoe kann der Diagnose mehrere Wochen oder auch Monate vorausgehen [4].

Es ließe sich weiterhin diskutieren, dass es sich aufgrund der manifesten klinischen Symptomatik der Patienten um ein fortgeschrittenes Stadium der Amiodaron-Pneumopathie mit bereits bestehenden Lungengerüstveränderungen handeln könnte. Klinisch asymptomatische Patienten konnten nicht mit einbezogen werden, da gerade das Beschwerdebild des Patienten erst eine entsprechende und weiterführende Diagnostik einleitete und somit die Detektion einer APT ermöglichte.

In Anbetracht der unspezifischen Beschwerdesymptomatik der Patienten und aufgrund der sehr breiten Zeitspanne, in welcher sich eine APT manifestieren kann [7], ist ein Screening-Verfahren für Patienten mit langfristiger Amiodaroneinnahme klinisch relevant. Entsprechend ist eine Studie von Siniakowicz et al. entworfen worden, welche nicht-invasiv via HRCT bei Patienten mit Amiodarontherapie und vor Einsetzen klinischer Beschwerden frühzeitig eine APT erkennen sollte [114]. Die Arbeitsgruppe um Siniakowicz kam zu dem Ergebnis, dass das

HRCT eine wertvolle Hilfe zur Detektion einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung nur bei symptomatischen Patienten darstellt, da sich nur bei denen entsprechende Ablagerungen des Amiodarons in der HRCT zeigten [114].

5.2.4 Dauer und kumulative Dosis der Amiodarontherapie

Am häufigsten belief sich die Dauer der Amiodarontherapie auf maximal 24 Monate (50 % der Fälle) und nur in einer Ausnahme erreichte die Therapiedauer 8 Jahre und 9 Monate. Zum Therapieabbruch führten am ehesten eine manifeste Beschwerdesymptomatik mit den führenden Symptomen einer amiodaroninduzierten Lungenerkrankung (Dyspnoe, Rasselgeräusche und Husten). Informationen einer verminderten Patientenadhärenz lagen uns nicht vor, aus welchen eine limitierte Therapiedauer hätte resultieren können. Somit ließe sich ableiten, dass sich in unserem Untersuchungskollektiv am häufigsten in 2 Jahren nach Behandlungsbeginn eine pulmonale Symptomatik entwickelte, welche eine ärztliche Konsultation nach sich zog. Diese Latenzphase bis zur Symptomauffälligkeit deckte sich mit bisherigen Beobachtungen in der Fachliteratur [4].

5.2.5 Lungenfunktionelle Veränderungen bei Amiodaron-Pneumopathie

Nahezu die Hälfte der Patienten, bei denen eine kapillare Blutgasanalyse genau mit der Dauer der Amiodarontherapie in der Dokumentation nachvollzogen werden konnte, zeigten eine Normoxämie bzw. leichtgradige Einschränkung des Sauerstoffpartialdrucks. Auch wenn sich eine Signifikanz nicht beweisen ließ, entstand der Eindruck, dass Patienten mit erheblicher Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks eher eine geringere Dauer der Amiodaroneinwirkung aufzeigten, was möglicherweise mit einem drastischen Verlauf assoziiert gewesen sein könnte. Entsprechend finden in der Fachliteratur eine akute und fulminant verlaufende Form der amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität gegebenenfalls mit Entwicklung eines ARDS Erwähnung. Risikofaktoren für eine akut verlaufende Lungenerkrankung infolge des Amiodarons beinhalten einen zurückliegenden herzthoraxchirurgischen Eingriff, eine Pulmonalisangiographie und eine hohe inspiratorische Sauerstofffraktion perioperativ [7, 56].

Entsprechend den graphischen Darstellungen zu den Verteilungen der spirometrischen und plethysmographischen Messgrößen der Lungenfunktion sowie der Diffusionskapazität zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der APT ließ sich abbilden, dass circa 50 % der Patienten eine restriktive Ventilationsstörung und circa 75 % eine mittelgradige Einschränkung der Diffusionskapazität ($D_{LCO} < 60\%$) aufwiesen. Eine restriktive Einschränkung sowie Verringerung der Diffusionskapazität (in der Regel um mindestens 20 % zum Ausgangswert) sei hinweisend auf eine Amiodaron-Pneumopathie [6]. Ein Schwachpunkt liegt sicherlich darin,

dass die Lungenfunktionswerte allesamt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der APT erstellt worden sind und entsprechend keine Vergleichsmöglichkeit zu vorhergehenden Werten vor Beginn der Amiodaroneinnahme bestand. Bei einem Prozentsatz von 23 % betroffener Patienten mit vorbeschriebener Herzinsuffizienz sowie 21 % Patienten mit pulmonalen Begleiterkrankungen bzw. einem Zustand nach einem operativ thorakalen Eingriff könnte eine respiratorische Insuffizienz nicht allein durch eine amiodaroninduzierte Lungenerkrankung bedingt gewesen sein, sondern eventuell auch im Rahmen einer chronisch respiratorischen hypoxämischen Insuffizienz bei Linksherzinsuffizienz, einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder einer exazerbierten COPD aufgetreten sein. Eine vorbestehende pulmonale Erkrankung bzw. eine schwere Herzinsuffizienz mit chronisch respiratorischer Insuffizienz kann sich nichtsdestotrotz im Zusammenhang mit einer APT verschlechtern. Nur bei einem Patienten ließ sich eine erhebliche respiratorische Partialinsuffizienz dokumentieren ($pO_2 < 40$ mmHg), wobei diese weder im Zusammenhang mit einer besonders hohen kumulativen Dosis noch mit einer sehr langen Dauer der Amiodarontherapie stand.

Die verminderte Diffusionskapazität war möglicherweise zum einen auf eine gestörte alveolo-kapillare Membran infolge des direkten toxischen Amiodaroneffekts zurückzuführen [115]. Eine andere Möglichkeit, welche eine Verringerung der Diffusionskapazität bedingen könnte, wäre sicherlich auch bei Patienten mit begleitender chronischer Herzinsuffizienz eine gestörte Blutschanke bei akuter kardialer Dekompensation. Die DLCO war nahezu bei allen Patienten mit einer COPD bzw. positiven Nikotinanamnese vermindert, insbesondere bei Vorliegen eines Emphysems, so dass auch hier der Anteil der COPD-Patienten Berücksichtigung finden sollte.

5.2.6 Schaumzellig transformierte Alveolarmakrophagen

Als Beweis für die Exposition des Patienten ließen sich bei den untersuchten Patienten histologisch schaumzellig transformierte Makrophagen in der transbronchialen Probeentnahme nachweisen. Diese sowohl intraalveolär als auch interstitiell gelegenen Alveolarmakrophagen weisen auf die Exposition, nicht jedoch auf die Amiodaron-Pneumopathie als Erkrankung hin [28]. Das Vorhandensein der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen variierte von Patienten zu Patienten hinsichtlich deren quantitativen und qualitativen Ausprägung. So sind vier verschiedene Ausprägungsgrade von „nicht eindeutig schaumzellig transformiert“ bis „ausgeprägt schaumzellig transformiert“ im histopathologischen Befundbericht beschrieben worden. Die Patienten wurden hinsichtlich der Dauer bzw. kumulativen Dosis des Amiodaron analysiert. Dass generell sowohl Dauer als auch Dosis mit dem Ausprägungsgrad sowie dem prozentualen Anteil der schaumzellig transformierten Makrophagen korrelierten, ließ eine direkte Kausalität vermuten. Hinsichtlich der Korrelationskoeffizienten konnte jeweils ein mittelstarker positiver Zusammenhang zum

prozentualen Anteil der Alveolarmakrophagen hergestellt werden, wobei sich eine leicht stärkere Beeinflussung durch die Dauer der Amiodarontherapie (Korrelationskoeffizient $r_{\text{Therapiedauer}} = 0,388$) als durch die kumulative Dosis (Korrelationskoeffizient $r_{\text{Gesamtdosis}} = 0,349$) abzeichnete. Die Gesamtzellzahl der Alveolarmakrophagen zeigte sich tendenziell nach fortgeschrittener Behandlungsdauer sowie höherer Gesamtdosis charakteristischer. Es bestand zwischen der Kategorie „ausgeprägt schaumzellig transformierte Makrophagen“ und der Kategorie „zum Teil schaumzellig transformiert“ ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer der Amiodarontherapie, aber nicht im Zusammenhang mit der Gesamtdosis der Amiodaronbehandlung, was wiederum die Annahme einer stärkeren Einflussnahme durch die Therapiedauer als durch die kumulative Dosis des Amiodarons auf das Krankheitsbild nahelegte. In einer Studie von Ernawati DK et al. von 2008 ist entsprechend festgestellt worden, dass ganz entgegen früherer Annahmen lediglich das Patientenalter sowie die Dauer der Amiodarontherapie als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Amiodaron-Pneumopathie einen Einfluss nehmen [5]. Dieses Ergebnis, einer stärkeren Einflussnahme durch die Dauer der Amiodarontherapie als durch die kumulative Dosis, ist somit vereinbar mit bisherigen Daten.

Es wurde weiterhin der Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Makrophagen in der Histologie in Abhängigkeit vom Patientenalter untersucht. In Zusammenschau der Ergebnisse ließ sich darstellen, dass im Mittel ältere Patienten signifikant ausgeprägter schaumzellig transformierte Makrophagen entwickelten als jüngere Patienten, bei denen vorwiegend betont schaumzellig transformierte Makrophagen auftraten. Dies interpretierten wir als möglicherweise höhere Vulnerabilität des Lungenparenchyms bei älteren, morbiden Patienten mit verstärktem Risiko eine Amiodaron-Pneumopathie zu entwickeln.

5.2.7 Morphologische Veränderungen bei Patienten mit amiodaroninduzierter pulmonaler Toxizität in der Bildgebung

Die sichtbaren Veränderungen in der thorakalen CT belegen, dass es sich jeweils um eine manifeste Lungenerkrankung handelte.

Ausgehend von einer einfachen Häufigkeitsverteilung, dominierten in der CT-Thorax insgesamt retikuläre Veränderungen (interstitielles Zeichnungsmuster) gefolgt von computertomographischen Zeichen einer Fibrose. Die vielfältige Ausprägung radiologisch zu erfassender pleuropulmonaler Veränderungen war am ehesten durch verschiedene Reaktionsmuster des Lungengerüsts bedingt. Einzelne spezifische und für das Medikament pathognomonisch morphologische Charakteristika in der Bildgebung wurden in der Literatur bislang nicht beschrieben [6]. Hinsichtlich röntgenologisch beschriebener pleuraler

Veränderungen zeigte die Mehrheit der Patienten (78 %) keine unmittelbare Pleurabeteiligung. Veränderungen der Pleura traten als einseitigen bzw. beidseitigen Pleuraerguss gleichermaßen und bei zwei Patienten als Pleuraschwiele auf. Als Genese der Ergussbildung diskutierten wir einen Begleiterguss als Ausdruck eines inflammatorischen Prozesses bei Amiodaron-Pneumonitis. Wohingegen auch hier erneut eine begleitende dekompensierte Herzinsuffizienz im Rahmen des Entzündungsprozesses bei Amiodaron-Pneumopathie und somit eine kardiale Ursache der Ergüsse ebenfalls eine nachvollziehbare Erklärung wäre. Im Rahmen einer diagnostischen Pleuraergusspunktion wurde mikrobiologisch im Pleuraergusspunktat eine bakterielle Genese in jedem Fall ausgeschlossen. In der graphischen Darstellung zur Lokalisation bzw. Ausdehnung der Pleuraergüsse in Abhängigkeit vom Alter des Patienten wurde verdeutlicht, dass bei älteren Patienten eher bilaterale Pleuraergüsse ausgebildet worden sind. Eine Signifikanz ließ sich nicht belegen. Eine Erklärung ist sicherlich die höhere Komorbidität sowie eine höhere Prävalenz einer manifesten und chronischen Herzinsuffizienz bei älteren Patienten mit gleichzeitiger Amiodarontherapie.

Am häufigsten ließ sich bei den Patienten ein retikuläres Zeichnungsmuster gefolgt von fibrotischen Veränderungen in der thorakalen CT beschreiben. Es wurde auch hinsichtlich der Dauer der Amiodaronbehandlung ein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe, welche eher fleckige/alveoläre Veränderungen in der CT des Thorax entwickelten im Vergleich zu den Patienten mit dem bildmorphologischen Nachweis von streifigen/retikulären Veränderungen beschrieben. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass für die Ausbildung streifig/retikulärer Veränderungen in der Lunge eine signifikant kürzere Amiodaroneinwirkung als für die Entwicklung fleckig/alveolärer Veränderungen erforderlich gewesen ist. Mögliche Ursache dieser unterschiedlichen computertomographischen Veränderungen könnten eventuell unterschiedliche Verlaufsformen der Amiodaron-Pneumopathie sein, wobei ein rasch und progredient entwickelndes Krankheitsbild mit Ausbildung eines streifig/retikulären Musters in der CT-Thorax einer milden und protrahiert verlaufenden Manifestation der Erkrankung mit längerer Einwirkungsdauer der Erkrankung gegenüberstehen könnte. Papisiris et al. berichtete entsprechend von einer akut beginnenden amiodaroninduzierten Lungenerkrankung und einer subakuten und chronischen Verlaufsform [7]. Es variieren verschiedene Formen des Krankheitsverlaufs von einer milden bis zu einer fulminanten Manifestation, wobei die akute und fulminante Manifestation eher seltener ist [7]. Bei der subakuten und chronisch manifesten APT können sich in der CT-Thorax beidseits symmetrische, basal und subpleural betonte, retikuläre Zeichnungsvermehrung mit variablen, meist aber diskreten, milchglasartigen Trübungen im Sinne von gemischten Konsolidierungen bzw. Veränderungen zeigen [5, 7, 60, 116]. Entsprechend des Krankheitsbildes einer diffus parenchymatösen Lungenerkrankung können diese milchglasartigen Trübungen im Zeitverlauf

verschwinden oder in Fibrosezonen mit Traktionsbronchiektasen übergehen. Hinweise eines typischen Honigwabenmusters („honey combing“, Honigwaben) als maximale Form der fibrotischen Veränderungen ergaben sich bei den untersuchten Patienten nicht. Eine mediastinale Lymphadenopathie lag bei 23 % der Patienten vor.

Weiterhin ließ sich zwischen der Kategorie „gemischte (retikuläre/alveoläre) Veränderungen“ und der Kategorie „fleckig/alveoläre Veränderungen“ ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,006) im Zusammenhang mit dem Patientenalter dokumentieren. Somit entwickelten jüngere Patienten signifikant häufiger gemischte (alveoläre/retikuläre) Veränderungen in der CT des Thorax als ältere. Ein signifikanter Unterschied zwischen den anderen Kategorien konnte nicht nachvollzogen werden. Ein möglicher Diskussionsansatz wäre die Überlegung, dass bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patienten ein verändertes Reaktionsmuster des Lungenparenchyms auf die Amiodaroneinwirkung vorliegt, in deren Ergebnis sich eher gemischte (alveoläre/retikuläre) Veränderungen im CT-Thorax ausbilden. Möglicherweise ist eine bei jüngeren Patienten verstärkte Inhomogenität des Lungenparenchyms, infolgedessen sich simultan sowohl retikuläre als auch alveoläre Zeichnungen im Lungengerüst ausbilden und ursächlich für das verstärkte Auftreten gemischter Veränderungen (alveoläre/retikuläre) in der CT-Thorax sind.

Die kumulative Dosis sowie auch die Dauer der Amiodarontherapie zeigten einen ähnlichen Einfluss auf das Symmetrieverhalten sowie auf die Ausdehnung der Konsolidierung. Der Median der Stichproben lag sowohl in Abhängigkeit eines asymmetrischen Symmetrieverhaltens als auch hinsichtlich einer fokalen Ausdehnung der Konsolidierung jeweils in einem höheren Bereich der kumulativen Dosis bzw. fortgeschrittener Dauer der Amiodarontherapie. Es ließe sich entsprechend vermuten, dass fokale und asymmetrische Konsolidierungen eher zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Amiodaron-Pneumopathie auftreten.

In Hinblick auf die Vorgehensweise bei Durchführung der CT erfolgten die Untersuchungen der Patienten nicht zuletzt aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie auf konventionelle Art in Rückenlage. Eine japanische Studie bewies, dass eine CT in Bauchlage den Untersuchungen in Rückenlage nicht unterlegen gewesen sind und sich vielmehr dahingehend als effektiv erwiesen, als dass die Anzahl falsch positiver Ergebnisse in der radiologischen Detektion einer amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität gesenkt werden konnte [117].

5.2.8 Differentialzytologische Ausprägungen der Amiodaron-Pneumopathie

Zusammenfassend korrelierte generell die Behandlungsdauer bzw. die Gesamtdosis des Amiodaron zur Anzahl der Alveolarmakrophagen sowie zur Gesamtzellzahl in der Lavage. In Zusammenschau sämtlicher Zellgruppen und deren Beeinflussung durch die Amiodarontherapie ließ sich eine stärkere Einflussnahme durch die Dauer der Amiodarontherapie als durch die Gesamtdosis festhalten.

Quantitativ variierte die Anzahl der Alveolarmakrophagen in der Lavage nicht zuletzt in Abhängigkeit von der Dauer und kumulativen Dosis des Amiodaron, wobei sich durch jeweils beide Korrelationskoeffizienten ein mittelstarker positiver Zusammenhang abbilden ließ. Spezifische Konstellationen von Zellreihen deuteten sich in der bronchoalveolären Lavage in Assoziation mit einem spezifischen histopathologischen Muster an. Patienten mit Hinweisen einer „Bronchiolitis obliterans organisierenden Pneumonie“ (BOOP) im histologischen Ergebnis entwickelten eine signifikant geringere Gesamtzellzahl in der Lavage. Bei den anderen histologischen Mustern bestand keine Signifikanz. Entsprechende Referenzen im Zusammenhang zur Amiodaron-Pneumopathie existieren in der aktuellen Fachliteratur dazu nicht. Das Muster einer „desquamativen interstitiellen Pneumonie“ (DIP) ging mit einer deutlich erhöhten Neutrophilenzahl in der bronchoalveolären Lavage einher, wobei sich hier eine Signifikanz nicht belegen ließ. Dafür wiesen Patienten mit Zeichen einer DIP im histologischen Ergebnis einen signifikant geringeren Anteil an Lymphozyten in der Lavage auf als Patienten ohne Hinweise einer DIP. Diese Konstellation ist möglicherweise weniger spezifisch als vielmehr ein weiteres Zeichen der unterschiedlichen Spektren dieser heterogenen Erkrankung. Zu erwarten wäre bei einem BOOP-Muster eine Erhöhung der Lymphozytenanzahl in der Lavage gewesen. Nur da es sich in erster Linie um eine Amiodaron-Pneumopathie mit BOOP-Muster im histopathologischen Ergebnis handelt, ist diese Assoziation einer BOOP mit einem erhöhten Anteil an Neutrophilen in der Lavage vermutlich zeitlich dynamisch zu werten und könnte ein Hinweis für einen frühen Krankheitszeitpunkt sein. Eine Dominanz CD8-positiver Zellen so wie in der Fachliteratur beschrieben [4] ließ sich in unserem Patientenkollektiv nicht sicher nachweisen.

5.2.9 Histopathologische Veränderungen der Amiodaron-Pneumopathie

Bei stattgehabter Exposition gegenüber dem Amiodaron ließen sich bei den Patienten im histologischen Ergebnis schaumzellig-transformierte intraalveoläre Alveolarmakrophagen nachweisen. Mit zunehmender Dauer der Amiodarontherapie war das Auftreten von eindeutig und ausgeprägt schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen stärker gewesen. Der Unterschied zwischen der Kategorie 4 (Nachweis von ausgeprägt schaumzellig

transformierten Alveolarmakrophagen) und der Kategorie 2 (Alveolarmakrophagen, zum Teil schaumzellig transformiert) stellte sich in Bezug auf die Dauer der Amiodarontherapie als signifikant heraus. Im Zusammenhang zwischen dem unterschiedlichen Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen und der Gesamtdosis bestätigte sich dieser signifikante Unterschied nicht, so dass eher von einer stärkeren Einflussnahme durch die Einwirkungsdauer als durch die Gesamtdosis des Amiodarons auf den Ausprägungsgrad der schaumzellig veränderten Alveolarmakrophagen auszugehen ist. Es zeigte sich weiterhin eine tendenziell abnehmende Diffusionskapazität vom Stadium eines sehr diskreten Nachweises dieser schaumzellig transformierten Makrophagen im Vergleich zu einem Stadium, in welchem sehr viele derartig veränderter Makrophagen diagnostiziert werden konnten. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant.

Es ist denkbar, dass es neben den etablierten histopathologischen Mustern andere, bisher unerkannte histologisch variable Manifestationsvarianten der Amiodaron-Pneumopathie existieren. Larsen et al. berichteten von zwei zunächst unbekanntem histologischen Mustern, der lymphoiden Hyperplasie sowie der eosinophilen Pneumonie, die in die Differentialdiagnostik einer amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität miteingeschlossen werden sollten [20].

Im Zusammenhang mit der histopathologischen Beurteilung ist anzumerken, dass die Befunde von Patienten aus drei verschiedenen pneumologischen Kliniken zusammengeführt worden sind und entsprechend drei verschiedene Pathologen ihre fachspezifische Beurteilung anwandten. Eine optimale Vergleichbarkeit wäre sicherlich im Falle eines einzelnen Pathologen vorteilhafter gewesen.

Die altersabhängige histopathologische Verteilung zeigte, dass die eher jüngere Altersgruppe im histologischen Präparat deutliche Kriterien einer BOOP zeigten, wohingegen Patienten älter als 70 eher Muster einer DIP, NSIP, UIP, kein spezifisches Muster bzw. nur vereinzelt Zeichen einer BOOP entwickelten. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied (p -Wert 0,031) zwischen den Patienten mit BOOP und denen ohne BOOP hinsichtlich ihres Alters nachweisen. Dass sich das Bild einer BOOP eher bei jüngeren Patienten mit einer Amiodaron-Pneumopathie manifestierte als bei älteren, deckte sich auch mit den bisher beschriebenen Charakteristika einer BOOP mit bevorzugtem Erkrankungsgipfel im 55. Lebensjahr [118]. Das Muster einer BOOP im Rahmen einer Amiodaron-Pneumopathie konnte auch in anderen Studien beschrieben werden [119]. Eine BOOP sei ebenso wie eine Eosinophilie in der Differentialzytologie der Lavage in Assoziation mit einer Amiodaron-Pneumopathie laut Myers jedoch ein unspezifisches Zeichen einer medikamenteninduzierten Lungenerkrankung und diagnostisch von deren idiopathischen Pendanten nicht unterscheidbar [120]. Es ist

verständlich, dass eine in der Probeentnahme nachweisbare BOOP nicht allein charakteristisch für eine Amiodaron-Pneumopathie sein kann. Wird dieses Merkmal jedoch als Teil eines Musters betrachtet, welches unter anderem Merkmale wie alveoläre Veränderungen in der CT, einen entsprechenden Altersgipfel, ein besonderer quantitativer und qualitativer Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Makrophagen, ein besonderes klinisches Beschwerdebild einschließt, könnte im Zusammenschau mit einem entsprechenden zeitlichen Zusammenhang eine mögliche Kausalität zum Medikament offenlegen und durchaus einer korrekten Diagnosestellung zuträglich sein.

Hinweise fibrotischer Veränderungen im histologischen Präparat fielen bei 13 % der Männer und 21 % der Frauen auf. Eine amiodaroninduzierte Lungenfibrose tritt laut Fachliteratur mit weniger als 0,1 % eher selten auf [28]. Eine Lungenfibrose bei den untersuchten Patienten zeigte sich bei älteren (Median 76 Jahren) signifikant häufiger als bei jüngeren. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,026) hinsichtlich des Patientenalters zwischen den Patienten, deren histologisches Präparat fibrotische Veränderungen aufwiesen und älter gewesen sind, und den Patienten ohne Zeichen einer Fibrose im histologischen Ergebnis und zu den jüngeren zählen, darstellen. Diesem Prozess schien vermutlich kein einfacher linearer Zusammenhang zugrunde zu liegen und ist nicht allein infolge des medikamentös-toxischen Effekts des Amiodarons zu erklären, sondern könnte vielmehr von der individuellen und altersabhängigen Disposition des einzelnen Patienten eine Fibrose zu entwickeln abhängig gewesen sein. Weiterhin bestand in der vorliegenden Arbeit eine Diskrepanz hinsichtlich der histologisch nachgewiesenen Fibrose und den Fibrosezeichen, welche sich computertomographisch beschreiben ließen, wobei sich histologisch bei weniger Patienten als tatsächlich radiologisch vermutet eine Lungenfibrose herausstellte.

Es zeichnete sich weiterhin ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,008) zwischen den Patienten mit dem Nachweis einer DIP-Musters in der Histologie hinsichtlich ihres Anteils an Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage zu den Patienten ohne Hinweise einer DIP ab. Entsprechend zeigten Patienten mit Zeichen einer DIP im histologischen Ergebnis einen signifikant geringeren Anteil an Lymphozyten in der Lavage als Patienten ohne Hinweise einer DIP. Diese Konstellation widerspricht eher den typischen Merkmalen einer DIP, bei welcher die Lymphozytenzahl als unverändert bis erhöht beschrieben wird [118].

Eine besondere Beachtung erhielt die Stellung der Raucher/Ex-Raucher und Nicht-Raucher bei dem Krankheitsbild. Es traten quantitativ und qualitativ betrachtet ausgeprägt schaumzellig transformierte Makrophagen ausschließlich bei Nicht-Rauchern auf. Dass generell eine signifikant höhere bzw. signifikant niedrigere Dosis bzw. eine längere bzw. kürzere Therapiedauer mit Amiodaron zur Manifestation der APT bei Nicht-Rauchern führte als bei

Rauchern ließ sich durch unsere Daten nicht belegen. Auch verwertbare Verknüpfungen zwischen dem Status Raucher/ Ex-Raucher bzw. Nicht-Raucher und dem Nachweis eines spezifischen histologischen Musters, so wie in der Fachliteratur beschrieben [6] ließen sich aus den Ergebnissen nicht ableiten. Entsprechend zeigten Raucher auch nicht signifikant häufiger Merkmale einer DIP im histologischen Präparat als Nicht-Raucher wie es an sich bei dieser tabakrauch-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung zu erwarten gewesen wäre [118]. Ganz entgegen der in der Fachliteratur bestehenden Erkenntnis, entwickelten gerade Raucher unter Ausbildung einer Amiodaron-Pneumopathie eher ein histologisches Muster, welches stärker entsprechend einer BOOP oder einer DIP anmutete als einer UIP bzw. NSIP. Raucher und Ex-Raucher unterschieden sich in ihrem histologischen Muster kaum. Diese Tendenz einer stärkeren Assoziation zwischen (Ex)- Raucher und dem Nachweis eines BOOP-ähnlichen Musters ist möglicherweise durch die Annahme zu erklären, dass Zigarettenkonsum generell als prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Amiodaron-Pneumonitis diskutiert wird [105].

5.2.10 Entwicklung der Amiodaron-Pneumopathie unter Therapie

Das therapeutische Procedere der Amiodaron-Pneumonitis beinhaltete eine Karenz des Amiodaron mit (25,6 %) bzw. ohne Steroidtherapie (12,8 %) oder die Fortsetzung der Amiodarongabe (keine Karenz) in Kombination mit einer Steroidtherapie (61,5 %) mit variabler Dosis und Dauer. Im Durchschnitt belief sich die Behandlungsdauer der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung auf 7,5 Monate und die Höhe der Initialdosis bei 40 mg bis 100 mg.

Es erfolgte im Verlauf eine Evaluierung der klinischen und paraklinischen Symptome des Patienten, um ein Fortsetzen bzw. ein Ausschleichen der Steroidtherapie festzulegen und den Krankheitsverlauf in die Kategorien Restitutio ad integrum bzw. Regredienz und Progredienz einzuordnen. Bei 30,3 % der Patienten ließ sich nach Therapieeinleitung eine Restitutio ad integrum der Amiodaron-Pneumopathie beobachten. Die Mehrheit der Patienten (64 %) entwickelte eine Regredienz und in 6,1 % der Fälle fiel ein progredientes Krankheitsbild auf. Ausgehend von fleckig/alveolären Veränderungen in der thorakalen CT sind sämtliche Verlaufsformen aufgetreten, wobei sich jedoch eine progrediente Erkrankung ausschließlich aus fleckig/alveolären Merkmalen in der CT-Thorax heraus entwickelte. Der Verlauf hing mitunter von der Ausgangssituation des Patienten ab. Eine Progredienz der APT ließ sich ausschließlich bei Betroffenen beobachten, die in der CT durch ein fleckig/alveoläres Zeichnungsmuster auffielen, wobei diese Veränderungen in der CT sicherlich nicht als hinreichender Progress der Erkrankung zu werten sind, da in diesem Zusammenhang nur zwei Patienten betroffen waren. Demgegenüber entwickelte nur ein Fünftel der Patienten mit

nachweisbaren fleckig/alveolären Veränderungen eine Restitutio ad integrum. Patienten mit streifig/retikulärem Zeichnungsmuster in der thorakalen CT entwickelten nur in 16,7 % der Fälle einen regredienten Krankheitsverlauf. Bei Auftreten von streifigen Veränderungen in der CT mit möglichem Korrelat einer histologisch nachgewiesenen Fibrosierung scheint es plausibel zu sein, dass sich nur bei einer geringen Patientenanzahl eine Regredienz nachvollziehen ließ. Am häufigsten, in 50 % der Fälle, erholten sich Patienten bis zur Restitutio ad integrum mit gemischten Veränderungen (alveolären/retikulären) in der CT-Thorax. Wie vorangehend diskutiert, deckt sich dieses Erkenntnis wiederum mit der Alterstheorie, da gemischte (alveolär/retikuläre) Veränderungen in der CT-Thorax eher jüngere Patienten ausbildeten und sich dementsprechend bei ihnen eher eine vollständige Ausheilung der Erkrankung nachvollziehen ließ als bei älteren.

Gerade wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und der Anreicherung des Amiodarons im Fettgewebe und anderen lipophilen Kompartimenten kann die Erkrankung auch nach Absetzen des toxischen Medikaments anfangs noch fortschreiten, so dass nicht nur eine Karenz, sondern ein frühzeitiger Beginn mit systemischen Steroiden zur Therapieeinleitung sinnvoll erscheint [121]. Weiterhin ist die Dauer der Prednisolontherapie in Zusammenschau mit den initialen diagnostischen Merkmalsgruppen betrachtet worden, inwiefern sich beispielsweise charakteristische und nachweislich signifikante Verknüpfungen zwischen computertomographischen, histologischen bzw. zytologischen Merkmalen und der Dauer der Prednisolontherapie abzeichneten. Es ließ sich aus den Ergebnissen ableiten, dass sowohl eine höhere Gesamtzellzahl bzw. eine höhere Anzahl an Alveolarmakrophagen in der initial gewonnenen bronchoalveolären Lavage mit einem signifikant häufiger progredienten Krankheitsverlauf einherging als jeweils eine niedrigere Zellzahl. Weiterhin ist eine höhere Anzahl an Neutrophilen in der Lavage signifikant häufiger mit einem regredienten Krankheitsverlauf verbunden gewesen. Diese Zusammenhänge könnten bereits bei Diagnose der Amiodaron-Pneumonitis eine Aussage zur Prognose ermöglichen, was sich gegebenenfalls auf die Gestaltung der Therapieform auswirken könnte.

Das Auftreten einer retikulär/streifigen Veränderung bzw. Zeichen einer Fibrose in der CT-Thorax ging mit verschiedenen, den Krankheitsverlauf negativ beeinflussenden Konstellationen wie fortgeschrittenes Patientenalter, kardiale Komorbidität, vorgeschädigtes Lungengerüstsystems oder Zustand nach einem thorakalen Eingriff einher. In einer retrospektiven Arbeit von Vernhet et al. sind 20 symptomatische Patienten hinsichtlich der Reversibilität ihrer amiodaroninduzierten, computertomographischen Veränderungen untersucht worden, in deren Ergebnis sich insbesondere Milchglatrübungen assoziiert mit dünnen intralobulären retikulären und/oder subpleuralen Konsolidierungen in der HRCT als reversibel herausstellten [122]. Insofern deckt sich diese Aussage mit der Ansicht, dass sich

die Verbindung einer gemischten computertomographischen Veränderung aus alveolären Zeichnungsmuster, Milchglatrübungen sowie einem retikulär veränderten Lungengerüst eher als reversibel herausstellte und somit den Beobachtungen der Studie von Vernhet entsprachen. Dass gemischte Veränderungen in der CT-Thorax eher bei jüngeren Patienten auftraten und mit einem regredienten Krankheitsverlauf assoziiert zu sein scheinen, legt die Vermutung nahe, dass sich eine Restitutio ad integrum bzw. Regredienz des Krankheitsbildes nach Therapieeinleitung gerade aufgrund des höheren Potential einer Heilungstendenz im jüngeren Lebensalters herausbilden könnten. Diese Annahme und auch der Alterstheorie entsprechend entwickelten durchaus biologisch nachvollziehbar so auch in unseren Untersuchungen ältere Patienten signifikant häufiger einen progredienten Krankheitsverlauf der Amiodaron-Pneumopathie als jüngere.

Klinisch relevant ist weiterhin die Vermutung, dass eine längere Dauer der Prednisolonbehandlung als Therapievariante eher eine Restitutio ad integrum herbeiführt, als eine kürzere Dauer der Prednisolongabe, welche lediglich einen regredienten Verlauf bewirkte. Dem Erfolg und der Wirkqualität einer längeren Prednisolontherapie steht der erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen einer Steroidtherapie gegenüber und kann infolgedessen zu unmittelbaren und langfristigen komplexen Komplikationen und Folgeerscheinungen durch die Steroide führen.

5.2.11 Clusteranalyse

In der Interpretation der einzelnen Dendrogramme ist die Überlegung vorangestellt worden, dass die unterschiedlichen topologischen Eigenschaften der verschiedenen Abstandsmaße bzw. Fusionskriterien zur Konstruktion variabler hierarchischer Strukturen und unterschiedlichen Lösungen eines Klassifikationsproblems führten. Somit sind nur eine kleine Auswahl von Dendrogrammen aus einer längeren „Versuchsreihe“ vorgestellt worden, um diese als Grundlage zur Diskussion der Fragestellung zu verwenden. Die unterschiedlichen Strukturen der Dendrogramme waren auch unterschiedlich gut geeignet für eine Auswahl und Interpretation von Clusterlösungen. Die Aussagekraft der erstellten Cluster war abhängig von der rationalen Betrachtungsweise, welche stets die Dichotomität der qualitativen Merkmale berücksichtigte. So beschrieb beispielsweise das Merkmal „Fibrose“ (0/1) lediglich eine Nähe zu diesem Merkmal an sich und beinhaltete keine Information über die Nähe zur fehlenden bzw. existenten Fibrose.

Wie bereits im Vorfeld beschrieben, bestätigte sich auch in der Clusteranalyse als hypothetisches Muster, dass eine Nähe zwischen einer BOOP, dem aktiven Rauchen, dem

Symptom Dyspnoe, eine symmetrischen Ausbreitung der Konsolidierung in der CT-Thorax sowie einer gleichzeitigen Änderung der Diffusionskapazität bestand. Die Assoziation zwischen einer positiven Nikotinanamnese und die Entwicklung eines BOOP- anmutenden Musters in der histologischen Auswertung ist keine typische Konstellation, wenn die BOOP als diffus parenchymatöse Lungenerkrankung isoliert betrachtet wird. Möglicherweise besteht insbesondere bei Betroffenen der APT mit Raucheranamnese eine Tendenz histologisch eher Hinweise einer BOOP zu entwickeln als bei APT-Patienten ohne stattgehabten Nikotinmissbrauch.

In einem weiteren Cluster ist eine Nähe zwischen dem histologischen Ausprägungsgrad der amiodaroninduzierten schaumzellig transformierten Makrophagen und der Dauer der Amiodarontherapie erkennbar gewesen. Somit ließe sich wie auch zuvor schon angeführt bemerken, dass die Dauer der Amiodaroneinwirkung generell einen wesentlichen Einfluss auf die Stärke der Ausprägung schaumzellig transformierter Makrophagen nahm und dass so wie in diesem Cluster enthalten demgegenüber das Alter des Patienten oder dessen Rauchverhalten einen vergleichsweise schwächeren Einfluss auf die Stärke der Ausprägung schaumzellig transformierter Makrophagen erkennen ließ. Es ist jedoch fraglich, ob ein höherer Ausprägungsgrad der schaumzellig transformierten Alveolmakrophagen auch einen Hinweis für eine höhere Krankheitsaktivität der Amiodaron-Pneumopathie darstellen oder einfach nur Folge einer längeren Einwirkungszeit ist. Weiterhin schien die Gesamtdosis des Amiodarons im Ergebnis dieser Clusteranalyse eher einen stärkeren Einfluss auf die lungenfunktionellen Veränderungen einzunehmen. Eine eingeschränkte Diffusionskapazität als Ausdruck einer Schädigung des alveolären Kompartiments betrachtet, könnte theoretisch auf die Annahme einer stärkeren Beeinflussung dieser durch die Gesamtdosis als durch die Dauer der Amiodaronbehandlung auf eine zu überschreitende Schwellendosis zurückgeführt werden, in deren Folge messbare Veränderungen am Lungengerüstsystem entstehen.

Es zeichnete sich außerdem ab, dass ein erhöhter Anteil an Eosinophilen in der Lavage in Assoziation mit Zeichen einer BOOP insbesondere bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahr bestanden. Diese Annahme wurde durch das Dendrogramm gestützt, in welchem ein sehr geringes Abstandsmaß zwischen dem histologischen Nachweis einer BOOP und dem Anteil der Eosinophilen in der BAL auffiel, so dass sich als weiteres Muster die Nähe einer BOOP und einem erhöhten Anteil an Eosinophilen in der Lavage entwerfen ließe. Die Manifestationsform einer eosinophilen Pneumonitis der Amiodaron-Pneumopathie fand auch in der Publikation von Larsen et al Erwähnung [20]. Es wurde empfohlen diese Manifestationsvariante mit in die Differentialdiagnosen der Amiodaron-Pneumopathie einzubeziehen [20].

Einzelne Cluster beinhalteten ausgeprägt hohe Fusionswerte, so dass von „schwachen“ Mustern auszugehen ist. Diese wurden exemplarisch für die unterschiedliche Qualität der Dendrogramme angeführt.

Der Verlauf nach Diagnosestellung der amiodaroninduzierten Lungenerkrankung wurde scheinbar auch von der Ausdehnung der Konsolidierung beeinflusst. Das Therapieprocedere beinhaltete eine bloße Karenz bzw. eine Prednisolontherapie in Kombination mit einer Karenz. Es ließ sich nun nachvollziehbar feststellen, dass eine deutlichere Ausdehnung der Konsolidierungsareale auch den Erkrankungsverlauf negativ beeinflusste.

Eine besondere Schwierigkeit in der Interpretation der einzelnen Cluster lag sicherlich in der Auslegung der Nähe zwischen zwei Merkmalen als Distanz- bzw. Ähnlichkeitswert, welcher einen gewissen Spielraum zur freien Interpretation schaffte und so die Qualität des entstandenen Musters auch schwächte.

6 Zusammenfassung

Aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials des Amiodarons und der Schwierigkeit Amiodaron als krankheitsverursachend einzuordnen sind valide Kontrollparameter im Rahmen der Amiodaroneinnahme zur frühzeitigen Erkennung relevanter Nebenwirkungen wichtig. Im ersten und prospektiven Teil der Dissertation wurde die Eignung einer seriellen Messung der Diffusionskapazität zur Früherkennung einer APT bei Patienten mit neu begonnener Amiodarontherapie untersucht. Die Varianz der Diffusionskapazität stellte sich zwischen den Untersuchungsmonaten als geringer heraus als die Varianz innerhalb der Gruppe zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn und nach drei bzw. sechs Monaten. Es ließ sich entsprechend erkennen, dass sich die alleinige Bestimmung der Diffusionskapazität aufgrund einer relevanten intraindividuellen Variabilität der Messungen innerhalb der Stichprobe und infolge einer eingeschränkten Compliance der Patienten als nicht geeigneter Parameter zur Frühdiagnostik einer APT herausstellte. Es ist vorstellbar, dass sich in einem länger gewählten Beobachtungszeitraum im Verlauf ein relevanter Abfall der Diffusionskapazität abzeichnen könnte.

Zur rechtzeitigen Diagnosestellung der APT sind Informationen über die verschiedenen Facetten dieser Erkrankung wichtig. Entsprechend erfolgte im zweiten Teil eine Charakterisierung von insgesamt 43 Patienten mit diagnostizierter APT mit näherer Beschreibung der jeweiligen diagnostischen Merkmale, der Therapie und des Erkrankungsverlaufs nach Therapiebeginn mit dem Ziel mögliche Muster aufzudecken. Es konnte aufgezeigt werden, dass auch in der hier untersuchten Patientengruppe der Zeitraum bis zur Diagnose im Durchschnitt 24 Monate betrug und entsprechend vergleichbar mit den Daten in der Fachliteratur ist. Es bestand eine Assoziation zu pulmonalen Nebenerkrankungen sowie thorakalen Eingriffen in circa 21 % der Fälle. Ein Nicht-Raucherstatus ist eher mit der Enzwicklung einer APT vergesellschaftet gewesen als eine Raucheranamnese. Die drei häufigsten Symptome bzw. klinischen Befunde in unserem Untersuchungskollektiv beinhalteten Dyspnoe, Rasselgeräusche sowie Husten. Lungenfunktionell ließen sich bei circa 50 % der Patienten eine restriktive Ventilationsstörung und circa 75 % eine mittelgradige Einschränkung der Diffusionskapazität nachvollziehen. Die schaumzellig transformierten Alveolarmakrophagen signalisieren die Exposition des Patienten gegenüber dem Amiodaron. Im Rahmen der näheren Untersuchung des Ausprägungsgrades dieser veränderten Alveolarmakrophagen ließ sich erkennen, dass die Therapiedauer des Amiodarons, das Patientenalter und weniger die Gesamtdosis des Amiodarons einen wesentlichen Einfluss auf die Stärke der histologischen Ausprägung der schaumzellig transformierte Makrophagen

nahm. Jüngere Betroffene der APT zeigten hingegen signifikant häufiger gemischte (alveoläre/retikuläre) Veränderungen in der thorakalen CT als ältere. Eine Lungenfibrose zeigte sich bei älteren Patienten signifikant häufiger als bei jüngeren. Entsprechend entwickelten auch ältere Patienten häufiger einen progredienten Krankheitsverlauf als jüngere. Ein Altersunterschied fiel auch im Zusammenhang mit der Ausbildung einer Eosinophilie in der BAL und dem histologischen Muster einer BOOP auf. Entsprechend imponierten gerade bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres ein erhöhter Anteil an Eosinophilen in der Lavage und gleichzeitig Hinweise einer BOOP in der Histologie. Es konnte weiterhin aus den Ergebnissen abgeleitet werden, dass eine höhere Gesamtzellzahl bzw. eine höhere Anzahl an Alveolarmakrophagen in der BAL mit einem signifikant häufiger progredienten Krankheitsverlauf einherging als jeweils eine niedrigere Zahl. Im Zusammenhang mit dem therapeutischen Procedere der APT führte eine längere Dauer der Prednisolonbehandlung eher eine Restitutio ad integrum herbei als eine kürzere.

Zusammenfassend ließen sich Verbindungen zwischen den einzelnen Merkmalen aufdecken, welche größtenteils mit den in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen zur APT übereinstimmen. Um verlässliche Muster der Erkrankung zu beschreiben und gegebenenfalls einzelne Subtypen dieses Krankheitsbild herauszuarbeiten, ist gerade aufgrund der vielfältigen Ausprägung dieses Krankheitsbildes ein größerer Patientenumfang sinnvoll.

7 Literaturverzeichnis

1. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B: Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 342. 913-920 (2000)
2. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH: Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 295.165-171 (2006)
3. Van HH, Dorian P: Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag.* 6. 465-472 (2010)
4. Camus P, Martin WJ, Rosenow EC: III. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 25. 65-75 (2004)
5. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD: Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 66. 82-87 (2008)
6. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P: Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med.* 25. 479-519, vi (2004)
7. Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED: Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 33. 539-558 (2010)
8. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, Slabbynck H, Rizzato G, Poletti V, Verbeken EK, Thomeer MJ, Kokkarinen J, Dalphin JC, Taylor AN: Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl.* 32. 2s-16s (2001)
9. Bourke SJ: Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J.* 82. 494-499 (2006)
10. Valeyre D, Freynet O, Dion G, Bouvry D, Annesi-Maesano I, Nunes H: [Epidemiology of interstitial lung diseases]. *Presse Med.* 39. 53-59 (2010)
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 165. 277-304 (2002)
12. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society

- statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 188. 733-748 (2013)
13. Neurohr C, Behr J: [Diagnosis and therapy of interstitial lung diseases]. *Dtsch Med Wochenschr.* 134. 524-529 (2009)
 14. Prasse A, Holle JU, Müller-Quernheim J: Lungenfibrose. *Internist* 51 (1). 6 - 13 (2010)
 15. Matsuno O: Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 13. 39 (2012)
 16. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 71. 301-326 (2004)
 17. Cooper JA, Jr., White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis.* 133. 321-340 (1986)
 18. Rosenow EC, III, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ: Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 102. 239-250 (1992)
 19. Cleverley JR, Screatton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Muller NL: Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol.* 57. 292-299 (2002)
 20. Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD: Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity. *Am J Surg Pathol.* 36. 509-516 (2012)
 21. Silva CI, Muller NL: Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. *Semin Ultrasound CT MR* 27. 111-116 (2006)
 22. Poschenrieder F, Stroszczyński C, Hamer OW: [Drug-induced interstitial lung diseases: often forgotten]. *Radiologe* 54. 1180-1188 (2014)
 23. Hapani S, Chu D, Wu S: Eosinophilic pneumonia associated with bleomycin in a patient with mediastinal seminoma: a case report. *J Med Case Rep.* 4. 126 (2010).
 24. Watanabe K, Nishimura K, Shiode M, Sekiya M, Ikeda S, Inoue Y, Iwanaga C: Captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, induced pulmonary infiltration with eosinophilia. *Intern Med.* 35. 142-145 (1996)
 25. Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD: Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity. *Am J Surg Pathol.* 36. 509-516 (2012)
 26. Schwarz MI, Fontenot AP: Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med.* 25.133-140 (2004)
 27. Lee-Chiong T, Jr., Matthay RA: Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 25. 95-104 (2004)
 28. Schreiber J: [Drug-induced lung diseases]. *Dtsch Med Wochenschr.* 136. 631-634 (2011)

29. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 20. 1245-1259 (2000)
30. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 71. 301-326 (2004)
31. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE: Cytotoxic drug-induced lung disease. *Am J Med*. 62. 608-615 (1977)
32. Tsubata Y, Hamada A, Sutani A, Isobe T: Erlotinib-induced acute interstitial lung disease associated with extreme elevation of the plasma concentration in an elderly non-small-cell lung cancer patient. *J Cancer Res Ther*. 8. 154-156 (2012)
33. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M: Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor alpha-neutralizing antibody. *Mod Rheumatol*. 16. 251-255 (2006)
34. Chua W, Peters M, Loneragan R, Clarke S: Cetuximab-associated pulmonary toxicity. *Clin Colorectal Cancer* 8. 118-120 (2009)
35. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE: International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 52. e103-e120 (2011)
36. Livanios K, Karampi ES, Sotiriou A, Tavernaraki K, Styliara P, Kainis E: Nitrofurantoin-induced acute pulmonary toxicity. *Respirol Case Rep*. 4. 25-27 (2016)
37. Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J*. 106. 788-797 (1983)
38. Singh BN, Vaughan Williams EM: The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol*. 39. 657-667 (1970)
39. Vassallo P, Trohman RG: Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 298. 1312-1322 (2007)
40. Connolly SJ: Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 100. 2025-2034 (1999)
41. Grasner JT, Bein B: [Resuscitation - Adult advanced life support]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 51. 188-195 (2016)
42. Siddoway LA, McAllister CB, Wilkinson GR, Roden DM, Woosley RL: Amiodarone dosing: a proposal based on its pharmacokinetics. *Am Heart J*. 106. 951-956 (1983)
43. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA: Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol*. 29. 1190-1198 (1997)
44. Freedman MD, Somberg JC: Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol*. 31. 1061-1069 (1991)

45. Lafuente-Lafuente C, Alvarez JC, Leenhardt A, Mouly S, Extramiana F, Caulin C, Funck-Brentano C, Bergmann JF: Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 67. 511-519 (2009)
46. Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K: Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. *Biol Pharm Bull.* 28. 1934-1938 (2005)
47. Candinas R, Frielingsdorf J, Ha HR, Carrel T, Turina M, Follath F: Myocardial amiodarone concentrations after short- and long-term treatment in patients with end-stage heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 53. 331-336 (1998)
48. Sanoski CA, Bauman JL: Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest* 121. 19-23 (2002)
49. Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, Jaillon P, Letierce A, Neuvonen PJ, Funck-Brentano C: Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 81. 679-684 (2007)
50. Kodama I, Kamiya K, Toyama J: Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 35. 13-29 (1997)
51. Chow MS: Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother.* 30. 637-643 (1996)
52. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S: Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J.* 100. 412-413 (1980)
53. Vasic NR, Milenkovic BA, Pesut DP, Stevic RS, Jovanovic DM: Drug induced lung disease-amiodarone in focus. *Med Pregl.* 67. 334-337 (2014)
54. Martin WJ, Rosenow EC: III. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 93. 1067-1075 (1988)
55. Handschin AE, Lardinois D, Schneiter D, Bloch K, Weder W. Acute amiodarone-induced pulmonary toxicity following lung resection. *Respiration* 70. 310-312 (2003)
56. Ashrafian H, Davey P: Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest* 120. 275-282 (2001)
57. Magro SA, Lawrence EC, Wheeler SH, Krafchek J, Lin HT, Wyndham CR: Amiodarone pulmonary toxicity: prospective evaluation of serial pulmonary function tests. *J Am Coll Cardiol.* 12. 781-788 (1988)
58. Wolkove N, Baltzan M: Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J.* 16. 43-48 (2009)
59. Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld SA, Scott PP, Guarnieri T, Levine JH, Griffith LS, Veltri EP: Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med.* 86. 4-10 (1989)
60. Ott MC, Khor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD: Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 123. 646-651 (2003)

61. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J: Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 25. 25-35 (2004)
62. Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J, Bhan R: Amiodarone pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol.* 1. 47-56 (1997)
63. Coudert B, Bailly F, Lombard JN, Andre F, Camus P: Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 102. 1005-1012 (1992)
64. Range FT, Hilker E, Breithardt G, Buerke B, Lebiez P: Amiodarone-induced pulmonary toxicity--a fatal case report and literature review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 27. 247-254 (2013)
65. Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB, Jr: Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. *Am J Clin Pathol.* 87. 7-13 (1987)
66. Myers JL, Kennedy JI, Plumb VJ: Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol.* 18. 349-354 (1987)
67. Matsuno O: Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 13. 39 (2012)
68. Morera J, Vidal R, Morell F, Ruiz J, Bernado LL, Laporte JR: Pulmonary fibrosis and amiodarone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285. 895 (1982)
69. Camus P, Lombard JN, Perrichon M, Piard F, Guerin JC, Thivolet FB, Jeannin L: Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 44. 711-715 (1989)
70. Schreiber J: Medikamenten-induzierte Lungenerkrankungen. *Pneumologe.* 6. 113 - 124 (2009)
71. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF: Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 166. 719-728 (2006)
72. Raeder EA, Podrid PJ, Lown B: Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J.* 109. 975-983 (1985)
73. Loh KC: Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J.* 76. 133-140 (2000)
74. Kahaly GJ, Dillmann WH: Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 26. 704-728 (2005)
75. Kennedy RL, Griffiths H, Gray TA: Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem.* 35. 1882-1887 (1989)
76. Rehman H: Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 356. 2424-2426 (2007)
77. Daniels GH: Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 86. 3-8 (2001)

78. Hashmi A, Keswani NR, Kim S, Graham DY: Hepatic Dysfunction in Patients Receiving Intravenous Amiodarone. *South Med J.* 109. 83-86 (2016)
79. Fonseca P, Dias A, Goncalves H, Albuquerque A, Gama V: Acute hepatitis after amiodarone infusion. *World J Clin Cases* 3. 900-903 (2015)
80. Buggay J, Kappus M, Lagoo AS, Brady CW: Amiodarone-Induced Liver Injury and Cirrhosis. *ACG Case Rep J.* 2. 116-118 (2015)
81. Willis MS, Lugo AM: Amiodarone-induced neurotoxicity. *Am J Health Syst Pharm.* 66. 567-569 (2009)
82. Arnaud A, Neau JP, Rivasseau-Jonveaux T, Marechaud R, Gil R: [Neurological toxicity of amiodarone. 5 case reports]. *Rev Med Interne* 13. 419-422 (1992)
83. Chassang B, Bonnin N, Moisset X, Citron B, Clavelou P, Chiambaretta F: Two cases of bilateral amiodarone-associated optic neuropathy. *J Fr Ophtalmol.* 37. 231-236 (2014)
84. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, Gnatowski M, Kosior DA: Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit.* 20. 2369-2372 (2014)
85. Morady F, Scheinman MM, Shen E, Shapiro W, Sung RJ, DiCarlo L: Intravenous amiodarone in the acute treatment of recurrent symptomatic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 51. 156-159 (1983)
86. Klein RC, Machell C, Rushforth N, Standefur J: Efficacy of intravenous amiodarone as short-term treatment for refractory ventricular tachycardia. *Am Heart J.* 115. 96-101 (1988)
87. Helmy I, Herre JM, Gee G, Sharkey H, Malone P, Sauve MJ, Griffin JC, Scheinman MM: Use of intravenous amiodarone for emergency treatment of life-threatening ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 12. 1015-1022 (1988)
88. Schmidt A, Konig W, Binner L, Mayer U, Stauch M: Efficacy and safety of intravenous amiodarone in acute refractory arrhythmias. *Clin Cardiol.* 11. 481-48 (1988)
89. Ochi RP, Goldenberg IF, Almquist A, Pritzker M, Milstein S, Pedersen W, Gobel FL, Benditt DG: Intravenous amiodarone for the rapid treatment of life-threatening ventricular arrhythmias in critically ill patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 64. 599-603 (1989)
90. Schutzenberger W, Leisch F, Kerschner K, Harringer W, Herbinger W: Clinical efficacy of intravenous amiodarone in the short term treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Br Heart J.* 62. 367-371 (1989)
91. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 341. 871-878 (1999)
92. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A: Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 346. 884-890 (2002)

93. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M: Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 13. 329-345 (2011)
94. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 349. 667-674 (1997)
95. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet* 349. 675-682 (1997)
96. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, Gent M, Janse MJ, Dorian P, Frangin G: Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. *The EMIAT and CAMIAT Investigators. Circulation* 99. 2268-2275 (1999)
97. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Schwere Lungenveränderungen unter Amiodaron. *Dtsch Arztebl.* 94(28-29): A-1959 / B-1654 / C-1548 (1997)
98. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 352. 225-237 (2005)
99. Pamukcu B, Lip GY: Dronedarone or amiodarone for rhythm control for atrial fibrillation: implications from the DIONYSOS study. *Expert Opin Pharmacother.* 11. 2775-2778 (2010)
100. Hoppe, U.: Amiodaron: Nutzen-Risiko-Abwägung, In: *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 35. Ausgabe 2, Seite 31 - 32* (2008)]
101. Bickford CL, Spencer AP: Adherence to the NASPE guideline for amiodarone monitoring at a medical university. *J Manag Care Pharm.* 12. 254-259 (2006)
102. Reingardene DI, Azarvichene AP, Korobkova IZ: [Examining the effect of amiodarone on the lung: data of prospective study]. *Vestn Rentgenol Radiol.* 29-31 (2003)
103. Endoh Y, Hanai R, Uto K, Tanaka T, Ohta Y, Kasanuki H, Ohnishi S: Diagnostic accuracy of KL-6 as a marker of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 23. 2010-2013 (2000)
104. Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, Dobashi H, Kurata N, Yoshinouchi T, Kohno N, Takahara J: Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 59. 257-262 (2000)
105. Sunderji R, Kanji Z, Gin K: Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can J Cardiol.* 16. 1435-1440 (2000)

106. Chang SN, Hwang JJ, Hsu KL, Tsai CT, Lai LP, Lin JL, Tseng CD, Chiang FT: Amiodarone-related pneumonitis. *J Formos Med Assoc.* 106. 411-417 (2007)
107. Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Tu JV, Humphries K, Behloul H, Pilote L: Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol.* 108. 705-710 (2011)
108. Kuralay E, Cingoz F, Kilic S, Bolcal C, Gunay C, Demirkilic U, Tatar H: Supraventricular tachyarrhythmia prophylaxis after coronary artery surgery in chronic obstructive pulmonary disease patients (early amiodarone prophylaxis trial). *Eur J Cardiothorac Surg.* 25. 224-230 (2004)
109. Ashrafian H, Davey P: Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest* 120. 275-282 (2001)
110. Ghezel-Ahmadi V, Kurschner VC, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J, Schmitz JE, Obenaus T: [Amiodarone-induced pneumonitis. Lethal complication in a patient after thoracic surgery]. *Anaesthesist* 57. 982-987 (2008)
111. Viswam D, Nair SG, Patel V, Nagaraj.: Ultra-short course of low-dose amiodarone-induced post-operative fatal pulmonary toxicity. *J Assoc Physicians India* 59. 443-447 (2011)
112. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG: Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 143. 327-336 (2005)
113. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, Klein LS, Zipes DP, Fineberg NS, Heger JJ: Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 82. 51-59 (1990)
114. Siniakowicz RM, Narula D, Suster B, Steinberg JS: Diagnosis of amiodarone pulmonary toxicity with high-resolution computerized tomographic scan. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 12. 431-436 (2001)
115. Donaldson L, Grant IS, Naysmith MR, Thomas JS: Acute amiodarone-induced lung toxicity. *Intensive Care Med.* 24. 626-630 (1998)
116. Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, Hruban RH, Hutchins GM, Fishman EK: Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 177. 121-125 (1990)
117. Oyama N, Oyama N, Yokoshiki H, Kamishima T, Nambu T, Tsutsui H, Miyasaka K: Detection of amiodarone-induced pulmonary toxicity in supine and prone positions: high-resolution computed tomography study. *Circ J.* 69. 466-470 (2005)
118. Günther A: Klassifikation, Diagnostik und Therapie der idiopathischen interstitiellen Pneumonie. *Deutsches Ärzteblatt* 100 (24 13): A 1681-1682 (2003)
119. Schindler K, Schima W, Kaliman JF: Cryptogenic organizing pneumonia due to amiodarone: long-term follow-up after corticosteroid treatment. *Wien Klin Wochenschr.* 122. 511-514 (2010)

120. Myers JL, Limper AH, Swensen SJ: Drug-induced lung disease: a pragmatic classification incorporating HRCT appearances. *Semin Respir Crit Care Med.* 24. 445-454 (2003)
121. Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, von SW: Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol.* 99. 693-700 (2010)
122. Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J, Senac JP: Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol.* 11. 1697-1703 (2001)

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Schreiber, Klinikdirektor des Universitätsklinikums für Pneumologie Magdeburg, für das entgegengebrachte Vertrauen und seine Geduld bei der Erarbeitung der interessanten Thematik, für die andauernde Betreuung während der Bearbeitung, für die fachliche Unterstützung und die konstruktive Kritik am Manuskript der Dissertation.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Universitätsklinikums für Pneumologie Magdeburg, die mir bei der Datenerfassung zur Seite standen. Ich danke ausdrücklich Herrn Dr. Röhl als ehemaligen Mitarbeiter aus dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik, welcher mich tatkräftig bei der Erarbeitung der statistischen Ergebnisse unterstützte, sowie Herrn Otto aus dem An-Institut der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Ich danke herzlich meiner Familie für die mentale Unterstützung während der gesamten Zeit und das Interesse an meiner Arbeit.

9 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel *Klinische Untersuchungen zur Charakterisierung der amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität* an den Universitätskliniken Magdeburg für Kardiologie und Angiologie und für Pneumologie mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Jens Schreiber ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

10 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Angaben

Name: **Annekatriin Romancik, geb. Schwenke**
Geburtsdatum: 06.09.1984
Geburtsort: Burg (bei Magdeburg)

Schulbildung

1991 - 1995 Grundschohle Jerichow, Rathausstraße 2
1995 - 2004 Bismarck-Gymnasium Genthin
Abschluss: Abitur

Berufsausbildung

10/2004 - 11/2010 Studium der Humanmedizin,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Abschluss: Staatsexamen
11/2010 **Approbation als Ärztin**

Beruflicher Werdegang

01/2011 - 07/2016 Assistenzärztin in Weiterbildung zur Internistin im Klinikum der
Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg
Seit 07/2016 Fachärztin für Innere Medizin im Klinikum der Pfeifferschen Stiftungen
Magdeburg

Magdeburg, den 20.09.2020