

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse

Lungenerkrankungen

Kähler CM, Löffler-Ragg J

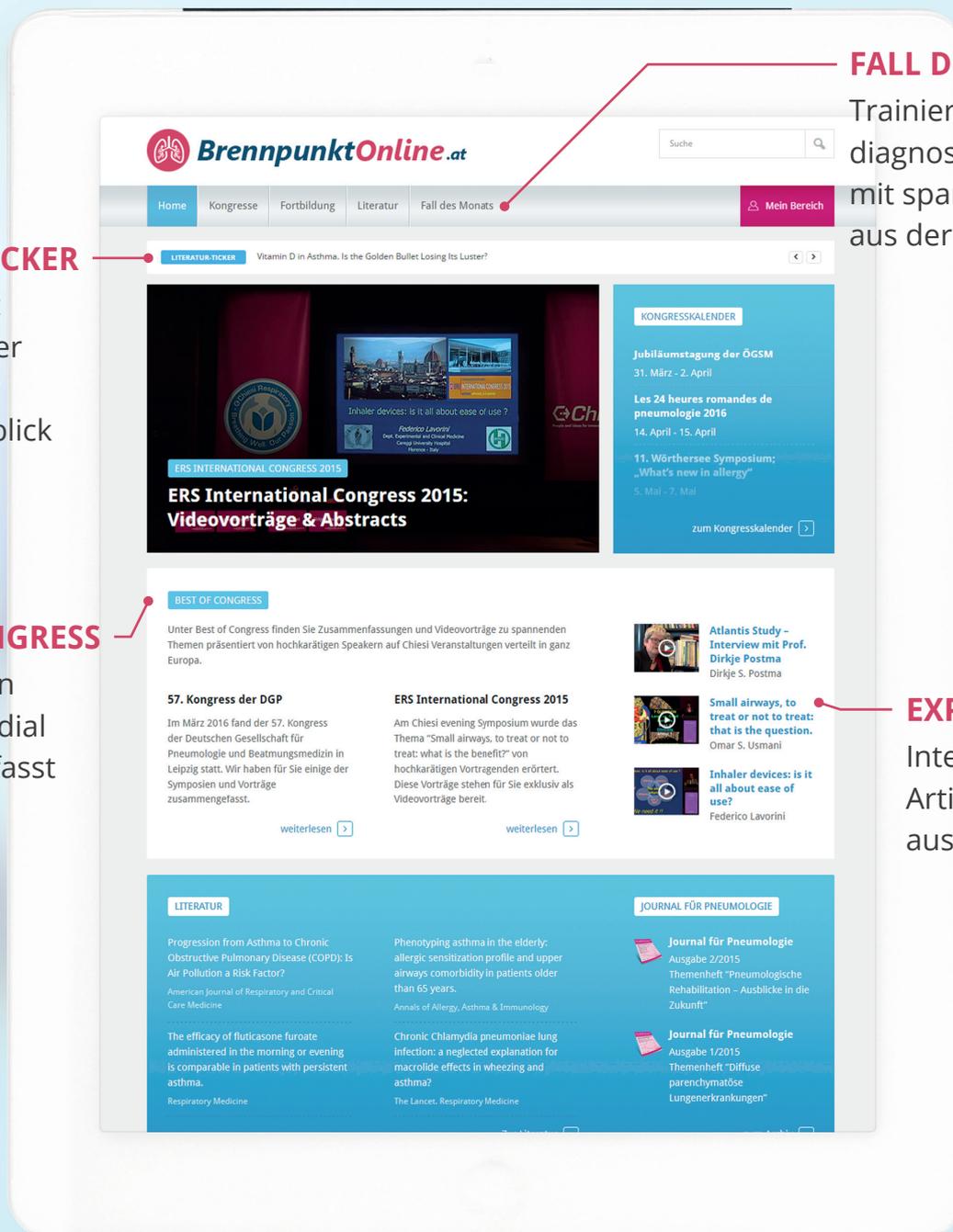
Journal für Pneumologie 2015; 3 (1), 18-23

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

WILLKOMMEN BEI BRENNPUNKT ONLINE®



FALL DES MONATS

Trainieren Sie Ihr diagnostisches Geschick mit spannenden Fällen aus der Praxis

LITERATURTICKER

Auf den Punkt gebracht: unser wöchentlicher Literaturüberblick

BEST OF CONGRESS

Die wichtigsten Infos multimedial zusammengefasst

EXPERTINNEN

Interviews und Artikel: Expertise aus erster Hand

Nützen Sie ein neues Fachportal und profitieren Sie von unseren innovativen Services und Informationen.

Registrieren Sie sich online unter

www.brennpunkt-online.at

Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen

C. M. Kähler, J. Löffler-Ragg

Kurzfassung: Eine medikamentenassoziierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung (DILD) macht ca. 2,5–3 % aller Erkrankungen aus dem Formenkreis der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen (DPLD) aus. Eine Vielzahl von Medikamenten können zu lungentoxischen Veränderungen führen; unter www.pneumotox.com sind bereits 800 Substanzen dokumentiert. Die Klinik ist meist unspezifisch, jedoch muss hinsichtlich Anamnese immer an eine toxische Ursache gedacht werden. Als histopathologisches Muster können alle bekannten DPLD-Formen auftreten. Als therapeutische Option steht das Ab-

setzen der Medikation und eine eventuelle systemische Steroidtherapie im Mittelpunkt.

Schlüsselwörter: DPLD, medikamentös-toxisch, UIP, COP, NSIP

Abstract: Drug-induced interstitial lung disease (DILD). In 2.5 to 3% of patients suffering from a diffuse parenchymal lung diseases (DPLD) the observed respiratory disease is drug-induced. A huge variety of drugs can lead to adverse respiratory disorders. Until now more than 800 drugs

which can induce pulmonary toxicity have been recognised. Possible agents are summarized under www.pneumotox.com. In the majority of patients clinical, radiologic and histological findings are nonspecific. However, toxic reactions should always be considered as differential diagnosis in unexplained cases. As therapeutic option discontinuation of the suspected drug is the first step followed by a systemic steroid therapy in selected patients. **J Pneumologie 2015; 3 (1): 18–23.**

Keywords: DPLD, drug-induced, UIP, COP, NSIP

■ Einleitung

Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) werden häufig im medizinischen Alltag auch als interstitielle Lungenerkrankungen bezeichnet. Sie umfassen eine Gruppe von Lungenerkrankungen von mehr als hundert verschiedenen Entitäten, die das Epithel der Lungenbläschen (Alveolarepithel), das Endothel der Lungenkapillaren, die Basalmembran sowie die perivaskulären und perilymphatischen Gewebe der Lunge befallen. DPLD können ohne erkennbare Ursache (idiopathische DPLD) auftreten oder sie finden sich assoziiert mit Systemerkrankungen wie Kollagenosen und Vaskulitiden, sowie bei granulomatösen und seltenen Lungenerkrankungen oder werden durch Medikamente oder inhalative Noxen ausgelöst.

■ Einteilung der DPLD

Die medikamentös-toxisch bedingten Formen der DPLD werden in die „Gruppe mit bekannter Ursache“ (neben Pneumokoniosen und im Rahmen von Vaskulitiden und Kollagenosen) eingeordnet. Sie werden auch unter dem Begriff „drug-induced interstitial lung disease“ (DILD) zusammengefasst. Weitere Gruppen sind folgende ([1], Abb. 1):

- Idiopathische interstitielle Pneumonitiden
 - Wesentliche IIP:
 - UIP oder idiopathische Lungenfibrose (ILF; histologisch: „usual interstitial pneumonia“, UIP)
 - NSIP („non specific interstitial pneumonia“)
 - RB-ILD („respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease“)
 - DIP („desquamative interstitial pneumonia“)

- COP („cryptogenic organizing pneumonia“)
- AIP („acute interstitial pneumonia“)
- Seltene IIP:
 - LIP („lymphocytic interstitial pneumonia“)
 - Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose
 - Unklassifizierbare IIP

- Granulomatöse Lungenerkrankungen einschließlich Sarkoidose und Hypersensitivitätspneumonitis
- Andere Formen der DPLD wie im Rahmen der pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose, der eosinophilen Pneumonie und/oder einer Lymphangioleiomyomatose (LAM)

■ Mögliche Ursachen einer medikamentös-toxischen DPLD

Über 2 Millionen Fälle von medikamentösen Nebenwirkungen werden jährlich in den USA dokumentiert [2–4]. Laut einer Studie von Hitchen et al. geht man in England davon aus, dass 250.000 stationäre Aufnahmen pro Jahr auf Medikamentennebenwirkungen zurückzuführen sind, was 0,9 % aller Aufnahmen entspricht [5]. Über einen Zeitraum von zirka 10 Jahren (1999 bis 2008) hat sich die jährliche Anzahl von Nebenwir-

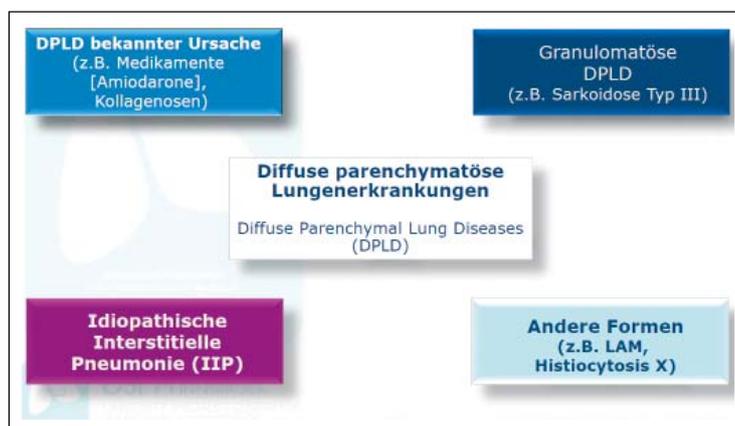


Abbildung 1: Einteilung der DPLD (mod. nach ATS/ERS International Consensus Panel; Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277).

Aus dem Schwerpunkt Pneumologie – USPH/USID, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian M. Kähler, Pneumologische Fachklinik Wangen, D-88239 Wangen/Allgäu, Am Vogelherd 14 E-mail: christian.kaehler@wz-kliniken.de

kungen um knapp 77 % gesteigert und die Mortalität im Krankenhaus um 10 % erhöht [4]. Die genaue Häufigkeit hinsichtlich einer medikamentösen Lungentoxizität liegt bisher nicht vor. Es wird jedoch geschätzt, dass insgesamt 10 Prozent aller ARDS-Fälle, 14 Prozent der schweren Asthmaanfälle und bis zu 20 Prozent aller eosinophilen Pneumonien auf Medikamente zurückzuführen sind. Eine medikamentenassoziierte DPLD (DILD) macht jedoch zirka 2,5–3 % aller DPLD aus [6,7]. Das Krankheitsbild der kryptogen organisierenden Pneumonie (COP, früher bekannt als Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie, BOOP) ist wahrscheinlich in bis zu 30 Prozent der Fälle auf Medikamente zurückzuführen.

■ **www.pneumotox.com**

Viele gängige Medikamente können der Lunge schaden: Ob Amiodaron, Methotrexat, Nitrofurantoin oder Gold – die Liste lässt sich beliebig ergänzen. Der französische Toxikologe Prof. Dr. Philippe Camus von der Universität Dijon hat es sich zur Lebensaufgabe gemacht, aktuelle Daten und Studien zu Nebenwirkungen aller Substanzen an der Lunge öffentlich zugänglich zu machen, um so eine schnellere Diagnose und Behandlung der oft fulminant verlaufenden pneumologischen Komplikationen zu ermöglichen. Derzeit werden über 800 Einträge von Stoffen gelistet, die pulmonale Komplikationen verursachen können. Täglich kommen Einträge hinzu und Links werden aktualisiert. Man kann über Symptome der Toxizität bei Überdosierung von Medikamenten und über die akzidentielle Einnahme von Chemikalien oder Drogen nachlesen. Aber auch Einträge zu Nebenwirkungen, wie sie auf dem Beipackzettel stehen, und deren Häufigkeit sind zu finden.

Die häufigsten Substanzen umfassen zytotoxische, kardiovaskuläre, antimikrobielle Medikamente und Biologika. Eine Auflistung findet sich in Tabelle 1.

■ **Klinik und Diagnostik**

Medikamentös induzierte interstitielle Lungenerkrankungen (DILD) sind für zahlreiche Medikamente wie Antibiotika, Antiarrhythmika, antiinflammatorische Medikamente, Zytostatika und zielgerichtete Therapien bekannt. Vom zeitlichen Verlauf lässt sich eine früh (Wochen bis Monate) einsetzende von einer später beginnenden (Monate bis Jahre) Toxizität unterscheiden. Die Pathomechanismen sind vielfältig und oft nicht im Detail geklärt. Sie reichen von einer direkten Toxizität des Medikaments oder seiner Metaboliten bis hin zu immunmedierten Reaktionen [9].

Klinik

Klinisch können sich medikamentös induzierte interstitielle pulmonale Veränderungen vielfältig präsentieren: mit Husten, Fieber, Luftnot bei Belastung bis hin zur respiratorischen Insuffizienz, manchmal schleichend erst Monate bis Jahre nach Beendigung der Therapie. Zudem kann sich die Schädigung der Lunge oft auch nur radiologisch oder im Lungenfunktionstest nachweisen lassen.

Diagnostische Möglichkeiten

Die Diagnose einer DILD ist häufig eine Ausschlussdiagnose. Verschiedene diagnostische Parameter helfen jedoch neben

Tabelle 1: Häufige medikamentöse Auslöser (adaptiert nach Schwaiblmair et al. [8])

Antibiotika und Fungizide

- Amphotericin B
- Isoniazid
- Nitrofurantoin
- Sulfasalazine

Anti-inflammatorische Medikamente

- Aspirin
- Etanercept
- Gold
- Methotrexat
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- Penicillamine

Biologika

- Adalimumab
- Alemtuzumab
- Bevacizumab
- Cetuximab
- Rituximab
- Trastuzumab
- Tumor Necrosis Factor- (TNF-) Blocker
- Infliximab

Kardiovaskuläre Medikamente

- ACE-Hemmer
- Amiodaron
- Coumarinderivate
- Betablocker
- Flecainid
- Hydrochlorothiazid
- Procainamid
- Statine
- Tocainid

Immunsuppressiva und Chemotherapeutika

- Azathioprin
- BCNU
- Bleomycin
- Bortezomib
- Busulfan
- Carmustin
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid
- Cytarabin
- Deferoxamin
- Docetaxel
- Doxorubicin
- Erlotinib
- Etoposid
- Fludarabin
- Flutamid
- Gefitinib
- Gemcitabin
- Hydroxyurea
- Imatinib
- Interferon
- Lomustin
- Melphalan
- Methotrexat
- Methyl-CCNU
- Mitomycin-C
- Paclitaxel
- Procarbazine
- Thalidomid
- Vinblastin

Verschiedene

- Bromocriptin
- Carbamazepin
- Cabergolid
- Methysergid
- Penicillamin
- Phenytoin
- Sirolimus

Tabelle 2: BAL-Zytologie (modifiziert nach [16] und [17])

BAL-Zytologie	Häufige Differentialdiagnosen
Neutrophile Lavage	UIP ARDS Asbestose Kollagenosen und Vaskulitiden Zytotoxische DILD
Eosinophile Lavage	ABPA Churg-Strauss-Syndrom HES (med.-tox.) Eosinophile Pneumonie
Lymphozytäre Lavage	Sarkoidose Exogen-allergische Alveolitis Silikose Berylliose
Gemischtes pathologisches Zellbild	COP NSIP Kollagenosen

einer ausführlichen Anamnese, um zur Diagnose zu kommen. Insbesondere die Anamnese zu anderen möglichen Ursachen, dem Krankheitsverlauf und die Aushebung älterer Vorbefunde, im Besonderen radiologische und lungenfunktionelle Befunde, stellen die Basisdiagnostik dar.

Grundsätzlich basiert die Diagnose auf folgenden Kriterien [10–12]:

- Medikamentenexposition passend zur Manifestation abhängig von Dosis, Zeit des Beginns und Dauer der Behandlung
- Manifestation der DILD, die klinisch, histologisch oder bildgebend bereits beobachtet wurde
- Ausschluß anderer Lungenerkrankungen
- Verbesserung nach Absetzen des Medikamentes
- Selbe Erkrankungsmanifestation nach neuerlicher Exposition

Die Diagnostik stützt sich zusammenfassend auf den Nachweis eines kompatiblen klinischen, radiologischen und lungenfunktionellen Bildes mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Exposition und wird gestützt durch die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage und gegebenenfalls durch die Ergebnisse der histologischen Untersuchung.

Bronchoskopie inkl. BAL ± transbronchiale Biopsie (TBB)

Auch die Bronchoskopie ist keine Untersuchungsmethode, die allein zur endgültigen Diagnose führen kann. Vielmehr stellt die einfache, minimal-invasive Methode einen weiteren wichtigen Teil im Puzzlespiel DILD dar [13]. Hierbei ist insbesondere die quantitative Zytologie der bronchoalveolären Lavage hilfreich. Eine lymphozytäre (> 15 %), neutrophile (> 3 %) oder eosinophile (> 2 %) Lavage stellt neben einem gemischten pathologischen Zellbild einen wichtigen Baustein in der Diagnostik dar und ergänzt das radiologische Bild [14, 15]. Die BAL-Zytologie als Hilfe in der Differentialdiagnostik ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Laboruntersuchungen

Es gibt keine spezifischen Laborparameter, die die Diagnose einer DILD beweisen würden. Allerdings können verschiede-

ne Parameter die Diagnose weiter erhärten. Klassischerweise steht hier die Bluteosinophilie im Mittelpunkt, die die Diagnose einer medikamenteninduzierten eosinophilen Pneumonie unterstützen würde. Eine Bluteosinophilie ist jedoch keinesfalls beweisend.

Auch die Bestimmung der antinukleären Antikörper, antizytoplasmatischen Antikörper und antiglomerulären Basalmembran-Antikörper sowie des ACE sollte differentialdiagnostisch erfolgen. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass sich DILD mit einem autoimmunen Muster präsentieren können. So können sich zum Beispiel Antikörper bei einer toxischen Reaktion auf Propylthiouracil (PTU) nachweisen lassen [18].

Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Die Messung der Lungenfunktion (Bodyplethysmographie) inklusive der Diffusionskapazität (DLCO) ist eine Standarduntersuchung in der Erfassung des Schweregrades einer DILD. Die messbaren Veränderungen reichen von einer obstruktiven Ventilationsstörung (z. B. beim Auftreten einer Bronchiolitis obliterans) bis hin zu einem restriktiven Muster mit einer begleitenden Diffusionsstörung (z. B. beim Auftreten eines UIP-Musters).

Aufgrund eines Missverhältnisses in Ventilation und Perfusion der Lunge und einer reduzierten Diffusionskapazität kann sich in den Blutgasanalysen eine Hypoxämie zeigen. Eine Sauerstoffsättigungsmessung sollte bei betroffenen Patienten auch unter Belastung bestimmt werden.

Bildgebung

Im Nachweis frühzeitiger röntgenologischer Befunde in Form von diffusen retikulären oder alveolären Infiltraten ist das HRCT dem konventionellen Thoraxröntgen überlegen (Thoraxröntgen: Beispiel einer Amiodaron-induzierten DILD siehe Abbildung 2). Aber auch mit einem HRCT kann nicht auf die Ätiologie zurückgeschlossen werden. Bezüglich der möglichen Muster (wie NSIP, Hypersensitivitätspneumonitis oder COP), die beobachtet werden können, weisen wir auf den speziellen Artikel in dieser Ausgabe hin.

Die Kausalität lässt sich oft nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angeben (bewiesen = „causative“, wahrscheinlich = „probable“ und möglich = „possible“). Auch eine histologische Untersuchung ist nicht spezifisch für die zugrunde liegende medikamentöse Ursache. Der differentialdiagnostische Ausschluss von Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild ist essentiell. Bedeutsam ist es dennoch, die Pneumotoxizität früh zu erkennen und zu definieren.

Welche histopathologischen Muster können auftreten?

Die histomorphologischen Erscheinungsbilder umfassen hierbei folgende Entitäten [8]:

- Interstitielle Pneumonitiden (Muster: NSIP)
- Exogene allergische Alveolitis
- Kryptogen-organisierende Pneumonie (COP)
- Eosinophile Pneumonie
- Granulomatöse Pneumonitis
- Alveoläre Hämorrhagie
- Diffuser Alveolarschaden (DAD)

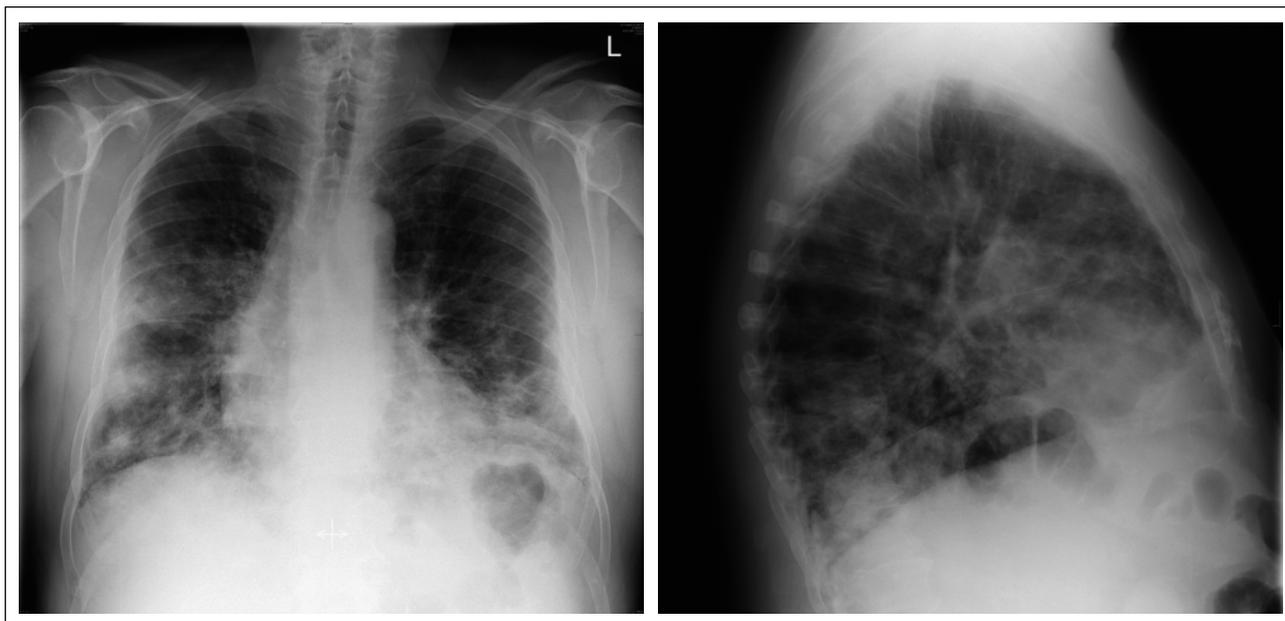


Abbildung 2: Thoraxröntgen: Beispiel einer Amiodaron-induzierten DILD

■ Besondere medikamentös-toxische DILD

Hämato-onkologische Therapien: Pulmonale Schäden bei Langzeitüberlebenden vermeiden!

Durch die Zunahme von Langzeitüberlebenden nach komplexen Krebstherapien und Kombination neuer Therapien ist Achtsamkeit bezüglich möglicher Lungentoxizität gefordert. Jede anhaltende pulmonale Symptomatik erfordert eine Abklärung mit Lungenfunktion, Bildgebung und gegebenenfalls eine Bronchoskopie inklusive BAL und Histologie. Patienten, die eine hämato-onkologische Therapie erhalten, weisen in bis zu 10 % klinische und/oder radiologische Zeichen einer DILD auf [8]. Hierbei können Substanzen in erster Linie eine akute oder subakute Pneumonitis triggern, mit oder ohne Lungenfibrose als Folge (siehe Reaktionsmuster I.a, I.b und I.g unter www.pneumotox.com; I = Interstitial lung disease).

Bleomycin als Hauptverursacher

Unter den zahlreichen Chemotherapeutika mit Lungentoxizität sind die Auswirkungen von Bleomycin am besten untersucht. Diese Substanz ist ja auch der klassische Induktor einer Lungenfibrose im Tiermodell! Die Ursache für die ausgeprägte und mitunter fatale Pneumotoxizität dieser Substanz liegt in einem Mangel an deaktivierenden Enzymen für Bleomycin in der Lunge. Dabei ist die Bleomycin-induzierte interstitielle Pneumonitis (BIP) das häufigste Bleomycin-induzierte Toxizitätsmuster. Risikofaktoren für eine BIP inkludieren die kumulative Dosis von Bleomycin (nicht höher als 270 mg bei Keimzelltumoren und 120 mg/m² bei Mb. Hodgkin) [19], eine Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika, erhöhtes Patientenalter, Rauchen, renale Einschränkung, mediastinale Strahlentherapie, die Verabreichung von Sauerstoff (wahrscheinlich über Radikalbildung), thoraxchirurgische Eingriffe, vorbestehende Parenchymerkrankungen, erniedrigtes Serumalbumin sowie der Einsatz von GM-CSF [19–21]. Die Inzidenz einer BIP reicht von 0–46 %, in Abhängigkeit von der Patientenpopulation und den Diagnosekriterien [21]. Die Mortalität einer BIP ist mit 3 % angegeben. Typischerweise

tritt die BIP bereits während der Behandlung auf, aber die Entwicklung bis zwei Jahre nach Therapieende ist bekannt [19]. Die meisten Patienten, die eine BIP erleiden, bessern sich nach Absetzen von Bleomycin. Nur ein geringer Teil mündet in eine pulmonale Fibrose [22].

Carmustin, Lomustin und Mitomycin

Nebst Bleomycin ist eine dosisabhängige Lungentoxizität auch für Carmustin und Lomustin beschrieben [23]. Eine kumulative Dosis von über 1000 mg/m² führt nach einer Latenzzeit von wenigen Tagen bis zu 5 Jahren bei 30–50 % der Patienten zu teilweise schweren, prognostisch ungünstigen Lungenveränderungen. Eine Dosis- (< 30 mg/m²) und Sauerstoffrestriktion ist auch für Mitomycin sinnvoll, welches eine Reihe von unterschiedlichen Reaktionsmustern mit Langzeitschäden auslösen kann.

Busulfan, Cyclophosphamid, Gemcitabin und Topoisomerasehemmer

Dosisunabhängig hingegen führt das Alkylantium Busulfan insbesondere bei pulmonalen Risikofaktoren zu einer direkten epithelialen Schädigung mit konsekutiver Entstehung einer Lungenfibrose bis Jahre nach der Therapie [23]. Auch Cyclophosphamid kann neben einer Akuttoxizität mit Milchglasinfiltraten eine Lungenfibrose triggern [23]. Ebenso sieht man gelegentlich bei Platin-hältigen Kombinationschemotherapien eine interstitielle Fibrose bei der Abklärung von unproduktivem Husten [23].

In Zusammenhang mit Risikofaktoren ist beispielsweise auch für Gemcitabin eine Langzeittoxizität mit irreversibler Fibrose von 0,27 % beschrieben. Häufiger tritt wenige Stunden nach Infusion eine Dyspnoe auf, Zytokin-induziert oder auf Basis eines Capillary-Leak-Syndroms (bei bis zu 10 %) [23].

Topoisomerase-I-Inhibitoren (Topotecan, Irinotecan) verursachen bei ca. 2–16 % der Patienten eine alveoläre Schädigung und nachfolgend eine Fibrose [23].

Harmlose zielgerichtete Therapien?

Von zielgerichteten Therapiekonzepten („targeted therapies“) hat man sich zunächst kaum pulmonale Nebenwirkungen erwartet. Man musste jedoch beispielsweise bei der Blockierung des EGFR-Signalweges dazulernen, dass nebst dem Tumortarget auch die physiologische EGFR-Funktion in der Lunge beeinträchtigt wird, die für die EGFR-abhängige Regeneration von Epithel notwendig ist. Bald nach der Einführung der TKIs kam es in Japan vor ca. 10 Jahren zu zahlreichen Fällen mit schwerer interstitieller Pneumonie. Sowohl unter Gefitinib als auch Erlotinib tritt eine DILD in 4–5 % der Patienten auf, die in einem Drittel der Fälle fatal ist [24]! In der westlichen Population ist das Risiko mit 0,3 % signifikant geringer. Der genaue Mechanismus und der Grund für die ethnische Herkunft als Risikofaktor ist noch nicht völlig geklärt. Ungünstig und therapierefraktär verläuft die Erkrankung vor allem bei jenen Patienten, die hierbei das Bild eines diffusen Alveolarschadens (DAD) entwickeln. Weitaus seltener beobachtet man in asiatischen Populationen eine DILD bei anderen Biologika: Cetuximab 1,2 %, Panitumumab 1,1 %, Bevacizumab 0,37 %, Bortezomib 3,77 %, Sorafenib 0,33 %, Sunitinib 0,62 %, Dasatinib 2,9 %, Gemtuzumab ozogamicin 1,6 % und Lapatinib 0,5 %.

Vergleichbare Daten gibt es für unsere Bevölkerung nicht, jedoch sind Fallberichte zu verschiedensten Biologika wie beispielsweise Rituximab publiziert worden (www.pneumotox.com).

Routinemäßiges Screening?

Multimodale Therapiekonzepte, aggressivere Therapiekombinationen, Dosisescalationen, Alter und pulmonale Vorschädigungen erhöhen generell bei einer Krebstherapie das Risiko für eine pulmonale Toxizität. Daher ist bereits der Status des Patienten vor der Chemotherapie bezüglich Wahl des Therapiekonzeptes und der Notwendigkeit einer Überwachung einer Toxizität entscheidend. Wenn es auch keine internationalen Empfehlungen gibt, erscheint dann die Kontrolle der Lungenfunktion und Diffusionskapazität sinnvoll. Wie allerdings von einem ASCO-Expertenteam nach umfassender Literaturanalyse festgehalten wurde, gibt es bisher noch keine Evidenz dafür, dass ein Screening von asymptomatischen erwachsenen Patienten in den Folgejahren nach Chemotherapie einen klinischen Benefit bringt [22]. Weitere Forschung und Studien sind notwendig, um Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, ein optimales Screening zu etablieren und dann auch entsprechend zu therapieren. Konkretere Empfehlungen zur Überwachung von Lungenschäden wurden hingegen bereits für die hämatologische Therapie von Kindern erarbeitet [25].

Nitrofurantoin: Scheinbar harmloses Prophylaktikum mit häufigen pulmonalen Reaktionen

Nitrofurantoin ist ein bakteriostatisch wirkendes Chemotherapeutikum, das bei rezidivierenden Harnwegsinfekten prophylaktisch eingesetzt wird. Allerdings sollte in Anbetracht der Nebenwirkungen die Indikation streng und zeitlich limitiert gestellt werden [26]. Lungenreaktionen zählen laut Produktinformation zu den häufigen Nebenwirkungen (1 bis 10 Behandelte von 100), in der Literatur wird die Häufigkeit allgemein mit etwa 1 % angegeben [27]. Dabei werden klinisch akute und chronische Krankheitsbilder differenziert, die mit

unter fatal sind, wie zahlreiche „Case Reports“ dokumentieren. Akut tritt innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn, oft schon nach 8 Tagen, Fieber, Husten und Luftnot mit Nachweis pulmonaler Infiltrate auf, häufig begleitet von Hautausschlag und Arthralgien. Diese „Nitrofurantoin-Pneumonie“ geht meist auch mit einer peripheren Eosinophilie einher. Nach Absetzen von Nitrofurantoin ist diese Medikamentenreaktion reversibel, allerdings kann es bei Reexposition, selten bereits nach Ersteinnahme, binnen Stunden zu schwerer pulmonaler Symptomatik mit dem Bild eines Lungenödems kommen, wohl allergisch vermittelt. Eine chronische interstitielle Pneumonie mit Fibrosierung tritt vor allem erst bei einer Behandlungsdauer von über 6 Monaten auf und ist nur mehr teilweise reversibel. Symptomatische Patienten werden empirisch mit Kortison therapiert. Interessanterweise sind 85 % der Patienten mit Lungenfibrose Frauen [28], vermutlich weil Frauen häufiger rezidivierende Harnwegsinfekte haben und die Haupttherapiegruppe darstellen. Indikationsstellungen über 6 Monate sind daher besonders kritisch zu hinterfragen, bei Notwendigkeit einer Langzeittherapie wird eine regelmäßige Lungenkontrolle mit Lungenfunktion und Röntgen empfohlen. Das Nebenwirkungsrisiko scheint insbesondere mit eingeschränkter Nierenfunktion und höherem Alter zu korrelieren.

Amiodaron: pulmonale Akkumulation triggert Toxizität

Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron hat vielfältige Organnebenwirkungen. Die Amiodaron-induzierte pulmonale Toxizität kann sich als Alveolitis (vor allem chronisch) oder Lungenfibrose, selten als ARDS, COP, eosinophile Infiltrate oder als Pleuritis manifestieren [29]. Ein akutes Lungenversagen ist selten und tritt nahezu ausschließlich nach thoraxchirurgischen Eingriffen auf (Verstärkung der toxischen Effekte der Sauerstoffkonzentration). Aufgrund sehr schlechter Wasserlöslichkeit und kationisch-amphiphilem Charakter werden diese Substanz und ihre Metaboliten in extremen Ausmaß im Gewebe gebunden und vor allem in Endosomen und Lysosomen angereichert. Dies hat beispielsweise auch die bronchoskopisch detektierbaren Schaumzellen zur Folge und erklärt die mehrmonatige Halbwertszeit im Lungenparenchym, was bei Therapien zu berücksichtigen ist (Kortisontherapie > 1 Jahr!). Meist tritt eine Schädigung mehrere Monate bis 2 Jahre nach Therapiebeginn auf. Die Akkumulation in der Lunge führt zu Direkttoxizität oder induziert eine Hypersensitivitätsreaktion. Klinisch unspezifisch (Belastungsluftnot, Husten) zeigt sich in der Abklärung in erster Linie eine Reduktion der Diffusionskapazität, Restriktion und eine diffuse retikuläre interstitielle Lungengerüstzeichnung, wobei eine ausgeprägte Asymmetrie möglich ist. Seit Reduktion der therapeutischen Dosis (< 200 mg/d) ist die Prävalenz der Lungentoxizität auf 0,1–0,5 % rückläufig (früher 5–15 %) [30].

Verlässliche Biomarker zur Vorhersage von pulmonaler Toxizität gibt es nicht, allerdings gehen hohe kumulative Dosis, hohes Alter und vorbestehende Lungenerkrankungen mit einem erhöhten Risiko einher. Daher werden als Basisuntersuchung vor Therapiebeginn eine Lungenfunktion und ein Thoraxröntgen empfohlen. Bei pulmonalen Grunderkrankungen mit wenig pulmonaler Reserve sollten alternative Antiarrhythmika erwogen werden. In Abhängigkeit vom primären Risiko

kann nebst klinischer Kontrolle im weiteren Verlauf auch eine 3–6-monatliche Kontrolle der Lungenfunktion mit Röntgenkontrolle sinnvoll sein.

Methotrexat: Auf den Husten der Rheumapatienten hören!

Methotrexat (MTX) wurde ursprünglich als Antimetabolit für die Therapie maligner Erkrankungen entwickelt. In der Zwischenzeit wird diese Substanz aber auch häufig in der Dermatologie und Rheumatologie verwendet.

Die MTX-induzierte Pneumonitis ist keine sehr seltene Nebenwirkung nach Einnahme dieser Medikation. Nach einer Übersichtsarbeit, die alle Fälle der englischsprachigen Literatur bis 2001 untersucht hat (n = 189), trat eine Pneumonitis vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auf (53 % der Pat.), dagegen nur bei 8 % für die Indikation Psoriasis [31]. Patienten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, weisen eine pulmonale Toxizität mit einem Risiko von 0,5–14 % auf [31]. Es besteht keine Abhängigkeit von der kumulativen Dosis oder der Therapiedauer, eine Häufung besteht im ersten Therapiejahr. Die häufigste Manifestation ist das Bild einer subakuten Hypersensitivitätspneumonitis mit einem Verlauf über mehrere Wochen. Klinisch präsentieren sich die Patienten vorwiegend mit (Belastungs-) Dyspnoe, trockenen Husten und Fieber. Eine Bluteosinophilie wurde in ca. 30 % der Fälle beobachtet. Eine BAL ist zum Ausschluss einer infektiösen Genese hilfreich.

Bei Verdacht auf MTX-induzierte Pneumonitis muss die Therapie abgebrochen werden und eventuell eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden in Zusammenarbeit mit dem Pneumologen erfolgen [32]. Eine frühe Diagnose ist für die vollständige Resolution der Veränderungen hilfreich. Wir empfehlen vor Therapiebeginn nach Möglichkeit ein Thorax-Röntgen, eine Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung, sowie eine Blutgasanalyse.

Therapieoptionen

Eine akute pulmonale Toxizität verschwindet in der Regel innerhalb von 72 Stunden nach Absetzen des verursachenden Medikaments. Sollte die Lungenschädigung in höherem Ausmaß vorliegen und ein Absetzen der Medikation aus ärztlicher Sicht zu wenig sein, kann eine empirische systemische Steroidtherapie begleitend begonnen werden. Insbesondere Muster einer eosinophilen Pneumonie, einer Hypersensitivitätspneumonitis oder einer COP sprechen sehr gut auf Steroide an. Ein Relaps bei zu frühem Absetzen oder zu schnellem Tapering ist jedoch nicht selten und muss bedacht werden. Pulmonale Toxizitätsmuster wie eine UIP sprechen kaum bis nicht auf eine Steroidtherapie an.

Bei Bedarf wird die medikamentöse Therapie mit der Applikation von Langzeitsauerstoff ergänzt. Initiale Untersuchungen sollten eine Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung beinhalten.

Fazit für die Praxis

Pulmonale Nebenwirkungen sind für zahlreiche Medikamente bekannt und mitunter fatal. Das Wissen um mögliche Reaktionsmuster und Risikofaktoren ist essentiell, um Frühtoxizität zu erkennen und Langzeitschäden zu minimieren.

Literatur:

- Travis WD, et al. 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* 2013; 188: 733–48.
- Spear B, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2002; 7: 201–4.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- Beijer H, de Blaey C. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54.
- Hitchen L. Adverse drug reactions result in 250 000 UK admissions a year. *BMJ* 2006; 332: 1109.
- Coultas D, Zumwalt R, Black W, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–72.
- Thomeer M, Costabel U, Rizzato G, et al. *Eur Respir J* 2001; 18: 114s–118s.
- Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012; 6: 63–74.
- Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012; 13: 39.
- Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwarz M, King T, Eds. *Interstitial disease*, 4th ed. BC Decker, London, 2003: 485–534.
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 479–519.
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: v1–v58.
- Meyer K. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 637–49.
- Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25–35.
- Domingo C, Roig J, Klamburg P, et al. Lavado broncoalveolar en Medicina intensiva. *Medicina Intensiva* 1988; 12: 159–66.
- Janz D, O'Neil H, Ely E. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37: 1470–4.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with haematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 458–81.
- Choi H, Merkel P, Walker A, Niles J. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of anti-myeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 405–13.
- Sleijffer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617–24.
- Ngeow J, Tan IB, Kanesvaran R, et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2011; 90: 67–72.
- Sleijffer S. Pulmonary alterations during BEP? Always be aware of BIP. *Onkologie* 2007; 30: 291–2.
- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
- Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 53–64.
- Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 534–41.
- Liles A, Blatt J, Morris D, et al. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 531–9.
- Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Lungenfibrose auch Nitrofurantoin. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: A-2149.
- Vahid B. Nitrofurantoin Pulmonary Toxicity. *Internet J Pulmonary Medicine* 2005; 6 (2).
- Holmberg L et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733–8.
- Camus P et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25: 65–75.
- Schwaiblmair M et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardio* 2010; 99: 963–700.
- Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexat. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis* 2001; 18: 2343–253.
- Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S95–101.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)