

Pneumologie 2009 · 6:316–327  
 DOI 10.1007/s10405-008-0294-9  
 Online publiziert: 01. August 2009  
 © Springer Medizin Verlag 2009

**Redaktion**

D. Kirsten, Großhansdorf  
 U. Costabel, Essen

**J. Schreiber**

Fachbereich für Pneumologie, Universitätsklinikum Magdeburg

# Medikamenteninduzierte parenchymatöse Lungenerkrankungen

**Eine ständig zunehmende Zahl von Pharmaka, neue Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen, aber auch missbräuchlich angewandte Substanzen haben das Potenzial, die Atmungsorgane zu schädigen. Medikamenteninduzierte Lungen- und Bronchialerkrankungen sind bereits für zahlreiche und verschiedenartige Arzneimittel bekannt. Verlässliche Daten zur Häufigkeit fehlen und es existiert eine erhebliche Dunkelziffer, da der Kausalzusammenhang oft ungeklärt bleibt. Da die Mehrzahl der medikamentenbedingten Krankheiten der Atmungsorgane auch andere bekannte Ursachen hat oder idiopathischer Genese sein kann, stellt die medikamentöse Induktion oft eine wesentliche Differenzialdiagnose dar.**

Medikamenteninduzierte Erkrankungen können sich in allen Kompartimenten der Atmungsorgane manifestieren. In diesem Beitrag wird eine Übersicht über medikamentös induzierte Erkrankungen des Lungenparenchyms, aber auch Reaktionsmuster wie das nichtkardiogene Lungenödem, die diffuse alveoläre Hämorrhagie, das medikamenteninduzierte ARDS („acute respiratory distress syndrome“) und eosinophile Lungenparenchymerkrankungen gegeben. Überschneidungen zwischen diesen Reaktionsmustern sind möglich. So können beispielsweise Charakteristika eines diffusen Alveolarschadens vor dem Hintergrund eines NSIP-Musters („non-specific interstitial pneumonia“) auftreten. Interstitielle Lungenerkrankungen – Alveolitiden und Lungen-

fibrosen – sind die häufigste Form von Arzneimittelnebenwirkungen am Lungenparenchym. Meist ist die Lunge isoliert betroffen. Eine gleichzeitig auftretende Hepatotoxizität wurde z. B. für Amiodaron oder Nitrofurantoin beschrieben. Dagegen sind medikamentös induzierte systemische Krankheitsbilder mit pulmonaler Beteiligung selten.

Es gibt Medikamente, die im Falle von Nebenwirkungen ein uniformes Reaktionsmuster an den Atmungsorganen induzieren, einzelne Medikamente können jedoch auch in Abhängigkeit von der individuellen Prädisposition verschiedenartige Krankheitsbilder hervorrufen. Andererseits können identische Schädigungsmuster des Lungenparenchyms durch strukturell und pharmakologisch unterschiedliche Medikamente verursacht werden.

## Ursachen medikamenteninduzierter Erkrankungen des Lungenparenchyms

Für eine kaum noch überschaubare Vielzahl von pharmakologisch und strukturell verschiedenartigen Medikamenten wurden Nebenwirkungen am Lungenparenchym beschrieben. Die am häufigsten ursächlichen Medikamente bzw. Medikamentengruppen sind Zytostatika (Bleomycin, Busulfan, Chlorambuzil, Gemcitabin, Nitrosoharnstoffe wie Carmustin und Lomustin, u.v.a.), Amiodaron, Antibiotika und biologische Medikamente (Wachstumsfaktoren, Interferone, Zytokine, Antikörper wie Rituximab, Trastuzumab). Die exzellente Datenbank Pneumotox-online [13] enthält aktuell über 350 Medika-

mente, für die bronchopulmonale Nebenwirkungen beschrieben wurden. Die relativen Häufigkeiten verändern sich mit den sich ändernden Modalitäten der Pharmakotherapie. So ist beispielsweise die früher häufige *Nitrofurantoinlunge* heute selten geworden, eine früher ebenfalls häufige *Goldlunge* als Folge einer Therapie einer rheumatoiden Arthritis mit Goldpräparaten dürfte heute nicht mehr auftreten. Für neuere Substanzen, wie Tyrosinkinaseinhibitoren (Gefitinib, Erlotinib), Rapamycinderivate (Sirolimus, Everolimus, Temserolimus), Imatinib, Interferone und Anti-TNF $\alpha$ -Antagonisten (Eternacept, Infliximab, Adalimumab) wurden pneumotoxische Nebenwirkungen nachgewiesen.

## Pathomechanismen

Die Pathomechanismen der medikamenteninduzierten Lungenerkrankungen sind vielfältig und je nach Medikament und Reaktionsmuster unterschiedlich, oft auch nicht im Detail geklärt. Sie reichen von einer direkten Toxizität des Medikaments oder seiner Metaboliten über hypererge Reaktionen bis hin zur Induktion von autoimmunen oder allergischen Reaktionen [14].

Die Lunge ist ein stoffwechselaktives Organ mit einer breiten Enzymausstattung. Die Gesamtkonzentration der Enzyme der Cytochrom-P450-Superfamilie beträgt in der Lunge etwa 10% der Konzentration in der Leber. Auf zellulärer Basis ist die Konzentration dieser Enzyme in den pulmonalen Clara-Zellen und den Typ-II-Pneumozyten höher als in Hepato-

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige



**Infobox 1**

**Diagnostische Kriterien**

- Korrekte Identifizierung des Medikaments, möglichst mit Nachweis eines einzelnen ursächlichen Medikaments.
- Nachweis eines charakteristischen oder kompatiblen Reaktionsmusters der Atmungsorgane. Nur für wenige Medikamente, wie Amiodaron, Nitrofurantoin, Methotrexat (MTX) oder Bleomycin, gibt es typische Muster; in der Mehrzahl der Fälle ist das Muster unspezifisch, kann auch infolge anderer Ursachen oder idiopathisch auftreten, sollte jedoch im Falle einer Reaktion auf das verdächtige Medikament kompatibel sein.
- Ausschluss anderer Erkrankungen, v. a. Infektionen, pulmonale Beteiligung einer Grunderkrankung u.a., kein Anhalt für eine vorbestehende parenchymatöse Lungenerkrankung. Lungenfunktionelle Untersuchungen und Röntgenuntersuchungen vor Einleitung einer potenziell pneumotoxischen Medikation sind hierfür hilfreich.
- Nachweis eines plausiblen zeitlichen Zusammenhangs und einer plausiblen Latenzperiode. Auch Medikamente, die mehrjährig vertragen wurden, können eine pneumotoxische Reaktion hervorrufen.
- Remission nach Karenz und ggf. Effekte nach Reexposition. Eine Besserung nach Karenz ist vor allem bei inflammatorischen Reaktionen, wie der MTX-Pneumonitis oder einem medikamentös induziertem Lungenödem, kaum jedoch bei Lungenfibrosen zu erwarten. Eine Progredienz der pulmonalen Reaktion ist trotz Medikamentenkarenz möglich, z. B. bei der minocyclininduzierten eosinophilen Pneumonie oder der MTX-Pneumonitis. Eine Reexposition ist mit erheblichen Risiken verbunden und die Indikation muss sehr streng gestellt werden.

zyten. Wie auch in der Leber liegt in der Lunge ein individuelles Isoenzymmuster vor und es besteht die Möglichkeit der Induktion oder Inhibition der Cytochrom-P450-Enzyme durch eine Komedikation. Das individuelle genetische und metabolische Profil ist eine wesentliche Ursache für die Unterschiede im Spektrum und in der Ausprägung von medikamenteninduzierten Lungenerkrankungen.

**Diagnostik**

Nur in seltenen Fällen gibt es ein pathognomonisches Muster für medikamen-

**Infobox 2**

**Ursachen (Beispiele) medikamentös induzierter Pneumonitiden**

- Amiodaron
- Phenytoin
- Carbamezepin
- NSAID
- Zytostatika
- Methotrexat
- Bleomycin
- Goldsalze
- Nitrofurantoin
- Sulfonamide
- Sulfasalazin
- Sirolimus

*Akute, subakute und chronische Verläufe sind möglich.*

**Infobox 3**

**Ursachen (Beispiele) medikamentös induzierter Lungenfibrosen**

- Bleomycin
- Busulfan
- Mitomycin
- Carmustin u. a. Zytostatika
- Amiodaron
- Nitrofurantoin
- Amphotericin B
- Sulfasalazin
- Hydrochlorothiazid
- Goldsalze
- Bromocriptin

teninduzierte Lungenerkrankungen. Oft wird sich der Kausalzusammenhang zwischen der Erkrankung und dem vermuteten Medikament nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nachweisen lassen. Die Klärung der Kausalität wird erschwert, da die Mehrzahl der Patienten eine Polypharmakotherapie erhält.

Die Diagnostik stützt sich auf den Nachweis eines kompatiblen klinischen, röntgenologischen und lungenfunktionellen Bildes mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Exposition und wird gestützt durch die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage (BAL) und ggf. der histologischen Untersuchung des Lungenparenchyms. Der differenzialdiagnostische Ausschluss ähnlicher Erkrankungen ist essenziell (■ **Infobox 1**; [7, 8, 10, 12, 17, 19]).

Von entscheidender Bedeutung ist die Bewertung der Effekte einer Medikamentenkarenz. Eine Reexposition kann ein unkalkulierbares, potenziell letales Risiko darstellen, selbst wenn die initiale Reaktion nur gering ausgeprägt war. Sie sollte nur in zwingend indizierten Fällen erfolgen. Es ist empfehlenswert, eine Glukokortikosteroidtherapie nur dann einzuleiten, wenn sie aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes erforderlich ist, da diese Medikation sonst die Beurteilung der Effekte der Karenz erschwert.

In-vitro-Untersuchungen haben keinen etablierten Stellenwert in der Diagnostik medikamentös induzierter Erkrankungen des Lungenparenchyms. Lymphozytentransformationstests sind mit dem verdächtigen Medikament oder seinen Metaboliten an peripheren oder BAL-Lymphozyten durchgeführt worden. Die Ergebnisse waren jedoch inkonsistent und eine generelle Empfehlung ist nicht möglich. In Fällen eines medikamenteninduzierten Lupus erythematodes ist die Bestimmung von Autoantikörpern essenziell (ANA, ENA).

In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Diagnostik wird empfohlen, die Wahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhangs einzuteilen in [22]:

- bewiesen („causative“),
- wahrscheinlich („probable“),
- möglich („possible“).

**Krankheitsbilder**

Eine Schädigung des Lungenparenchyms durch Medikamente manifestiert sich meist, jedoch nicht immer in Form einer Alveolitis oder Lungenfibrose und kann durch eine Vielzahl von Arzneimitteln induziert werden (■ **Infobox 2**, ■ **Infobox 3**, [2, 4, 17]). Es wurde nahezu das gesamte, von den idiopathischen Lungenparenchymerkrankungen bekannte Spektrum klinischer, röntgenologischer und pathomorphologischer Muster infolge von Medikamentennebenwirkungen beschrieben, die wiederum jeweils durch verschiedenartige Medikamente hervorgerufen werden können. Die Manifestationen am Lungenparenchym sind mit absteigender Häufigkeit:

- unspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP): zellulärer oder fibrotischer Subtyp,

- eosinophile Pneumonie / pulmonale Infiltrate und Eosinophilie (PIE),
- organisierende Pneumonie,
- granulomatöse interstitielle Pneumonie,
- Lungenfibrose mit einem UIP-Muster („usual interstitial pneumonia“),
- Lungenödem,
- diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH, mit/ohne Kapillaritis),
- diffuser Alveolarschaden (DAD, „diffuse alveolar damage“),
- selten: desquamative interstitielle Pneumonie, Alveolarproteinose, pulmonale Verkalkungen [12].

Medikamenteninduzierte Lungenparenchymerkrankungen können bei gleichem ursächlichem Agens einen akuten, subakuten oder primär chronischen Verlauf zeigen. Es gibt perakute Verläufe, die einen respiratorischen Notfall darstellen können.

### Alveolitiden

Medikamentös induzierte Alveolitiden (▣ **Infobox 2**) können einen akuten oder schleichenden Beginn mit Dyspnoe und meist unproduktivem Husten haben. Fieber ist möglich. Lungenfunktionell liegt meist eine Diffusionseinschränkung vor, die von einer restriktiven Ventilationsstörung und einer Hypoxämie begleitet sein kann. Es kann eine schwere respiratorische Insuffizienz auftreten. Röntgenologisch und in der CT zeigen frühe Formen meist eine milchglasartige Transparenzminderung und diskrete lineare Schatten, sehr selten ein miliäres Muster. Wenn die Erkrankung fortschreitet, können diffuse alveoläre Verschattungen mit positiven Bronchopneumogrammen auftreten. Selten sind Pleuraergüsse [10, 19].

Die BAL zeigt meist eine Vermehrung der Lymphozyten, die von einer Eosinophilie begleitet sein kann. Diese Untersuchung ist essenziell zum Ausschluss von Infektionen [8]. Eine histologische Untersuchung von Lungenbiopsien ist nicht obligat. Sie kann ein kompatibles Muster zeigen und einen differenzialdiagnostischen Ausschluss von anderen Erkrankungen ermöglichen. Selten sind pathognomonische Befunde. Es muss eine adäquate Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Pneumologie 2009 · 6:316–327 DOI 10.1007/s10405-008-0294-9  
© Springer Medizin Verlag 2009

J. Schreiber

### Medikamenteninduzierte parenchymatöse Lungenerkrankungen

#### Zusammenfassung

Medikamentös induzierte Alveolitiden und Lungenfibrosen sind vergleichsweise häufige Manifestationsformen von Medikamentennebenwirkungen an den Atmungsorganen. Selten liegt ein pathognomonisches Muster vor, so dass medikamenteninduzierte Erkrankungen oft eine Differenzialdiagnose von natürlich vorkommenden pneumologischen Krankheiten darstellen. So können Medikamentennebenwirkungen eine Ursache der Mehrzahl der klinisch-röntgenologisch-pathologischen Muster interstitieller Lungenerkrankungen sein. Valide Zahlen zur Häufigkeit einer medikamentösen Genese fehlen. Die Diagnostik stützt sich vorwiegend auf den Nachweis eines kompatiblen Krankheits-

bildes, den Ausschluss von Differenzialdiagnosen und die Bewertung des zeitlichen Zusammenhangs und der Effekte einer Medikamentenkarenz. Eine Reexposition ist selten indiziert. Die Karenz ist die wichtigste therapeutische Maßnahme, eine zusätzliche medikamentöse Therapie, meist mit Glukokortikosteroiden, kann notwendig sein. Der Beitrag gibt eine Übersicht über das Spektrum medikamentös induzierter Erkrankungen des Lungenparenchyms.

#### Schlüsselwörter

Interstitielle Lungenerkrankung · Hämorrhagie · Allergische Reaktion · Toxizität · Medikamentenkarenz

### Drug-induced disorders of the lung parenchyma

#### Abstract

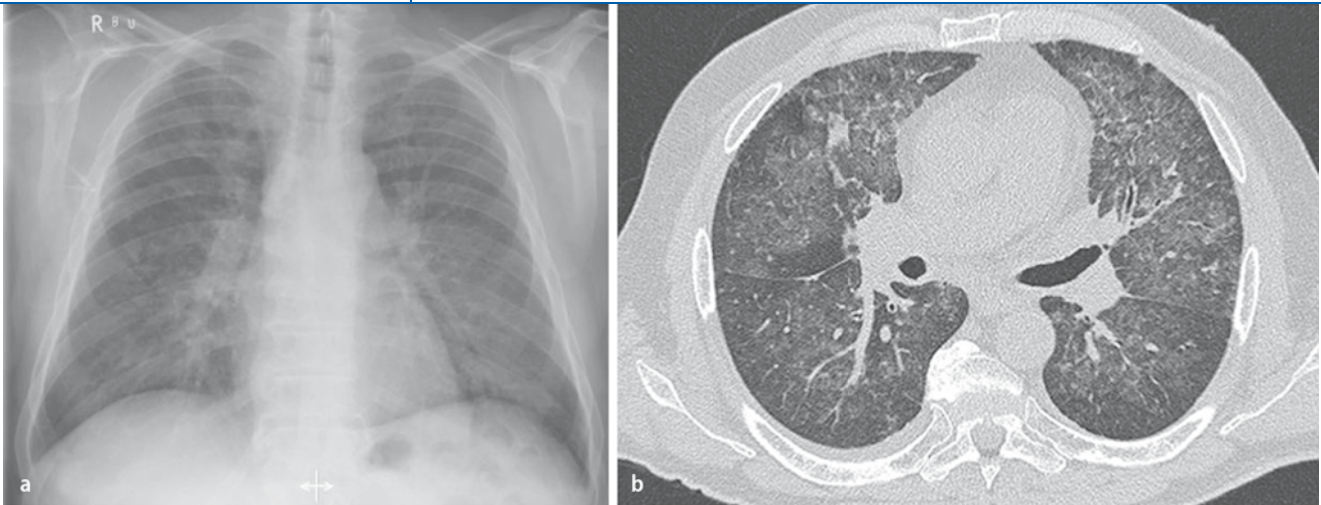
Drug-induced alveolitis/pneumonitis and lung fibrosis are comparatively frequent manifestations of drug-induced damage to the respiratory system. These side effects rarely have pathognomonic features. Therefore, they are relevant differential diagnoses of naturally occurring pulmonary diseases. Side effects of drug therapy may mimic much of the clinical-radiological-pathological pattern of interstitial lung diseases; however, precise figures on the frequency of medicamentous induction of interstitial lung disorders are lacking. The diagnostics are based mainly on verifying a compatible disease pat-

tern, excluding differential diagnoses, and assessing the temporal relationship and the consequences of drug abstention. Reexposure is rarely indicated. Strict elimination of the responsible drugs is the most important therapeutic measure. Additional drug therapy, mostly with glucocorticosteroids, may be indicated. This article summarizes the spectrum of drug-induced disorders of the lung parenchyma.

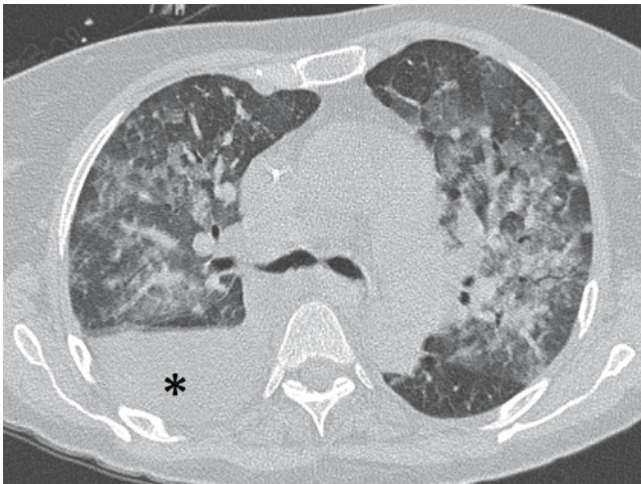
#### Keywords

Interstitial lung disease · Hemorrhage · Allergic reaction · Toxicity · Drug cessation





**Abb. 1** ▲ Röntgenuntersuchung (a) und CT (b) der Thoraxorgane eines Patienten mit einer Chemotherapielunge: akute Alveolitis nach einer Polychemotherapie eines M. Hodgkin nach dem BEACOPP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Procarbazin, Prednisolon, Vincristin, Bleomycin). Ein einzelnes ursächliches Medikament kann nicht identifiziert werden. Es sind neben einer milchglasartigen Transparenzminderung alveoläre Infiltrate nachweisbar. Histologisch lag ein diffuser Alveolarschaden (DAD) vor



**Abb. 2** ◀ CT der Thoraxorgane einer Patientin mit einer diffusen alveolären Hämorrhagie infolge einer Therapie eines multiplen Myeloms mit Bortezomib: diffuse alveoläre Füllung und ein rechtsseitiger Pleuraerguss (\*)

Bei begründetem Verdacht ist eine Medikamentenkarenz und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Reaktion eine Therapie mit Glukokortikosteroiden indiziert.

### Lungenfibrosen

Medikamenteninduzierte Lungenfibrosen können aus einer Alveolitis – meist bei fortgesetzter Exposition – entstehen. Ein primär fibrosierender Verlauf mit geringer inflammatorischer Komponente ist möglich. Das Krankheitsbild kann sich auch noch Monate und Jahre nach Beendigung der Therapie manifestieren. Vergleichsweise häufige Ursachen sind Chemotherapeutika (Bleomycin, Busulfan, Chlorambucil, Cyclophosphamid,

Carmustin, Lomustin, u. a.; **Info-box 3**). Die Besonderheiten amiodaroninduzierter Lungenfibrosen sind weiter unten dargestellt.

Die klinischen, röntgenologischen und funktionellen Charakteristika entsprechen den idiopathischen Lungenfibrosen. Die BAL zeigt oft eine Vermehrung der Lymphozyten und/oder neutrophilen Granulozyten, die histologischen Untersuchungen können das Muster eines fibrotischen Subtyps einer NSIP oder ein UIP-Muster zeigen.

Eine Medikamentenkarenz ist immer indiziert. Das Ansprechen auf Glukokortikosteroide und die Prognose sind oft schlecht.

Eine besondere Form der pleuropulmonalen Fibrose kann bei Jugendlichen

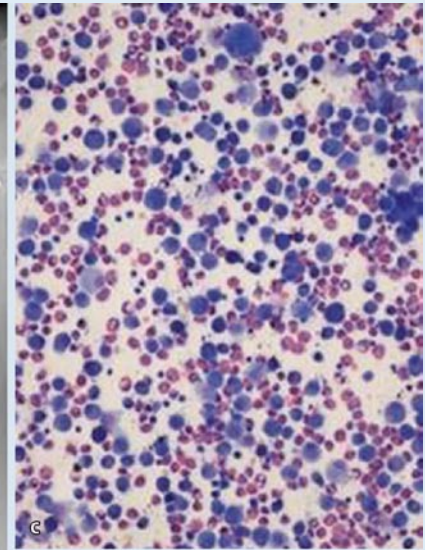
oder Erwachsenen nach einer Chemotherapie mit Carmustin, Cyclophosphamid oder einer Polychemotherapie maligner hämatologischer Erkrankungen in der Kindheit auftreten. Es imponiert eine Fibrose vorwiegend in den Oberlappen und den korrespondierenden Pleuraabschnitten. Klinisch stehen Dyspnoe und oft erhebliche pleuritische Schmerzen im Vordergrund. Lungenfunktionell liegt meist eine Restriktion vor. Die Mortalität betrug in den beschriebenen Fallserien bis 50%.

### Granulomatöse Lungenerkrankungen

Eine granulomatöse Entzündung ist nicht typisch für eine medikamentös induzierte Schädigung des Lungenparenchyms. Einige Medikamente können jedoch mehr oder weniger gut abgrenzbare pulmonale Granulome induzieren: Methotrexat, Bleomycin, Phenylbutazon, Phenytoin, Sirolimus, Eternacept und Leflunomid. Die Induktion einer Sarkoidose kann die Therapie mit Interferon- $\alpha$  und - $\beta$  komplizieren.

### Diffuser Alveolarschaden

Ein diffuser Alveolarschaden (DAD) manifestiert sich klinisch oft als akutes Lungenversagen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS). Das histomorpho-



**Abb. 3** ▶ Röntgenuntersuchung (a) und CT (b) der Thoraxorgane einer Patientin mit eosinophilen Infiltraten infolge einer antihypertensiven Therapie mit Candesartan: teils subpleural, teils zentral gelegene, gering ausgeprägte pulmonale Infiltrate. In der BAL (c) massive Vermehrung der eosinophilen Granulozyten

logische Korrelat ist die intraalveoläre Ausbildung von hyalinen Membranen in Kombination mit einer zellulären Inflammation, einem interstitiellem und alveolärem Ödem, alveolärem Fibrin und dysplastischen Typ-II-Pneumozyten. Eine beginnende Fibrose ist möglich.

Dieses Syndrom stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation dar und kann durch eine Vielzahl von Medikamenten ausgelöst werden, wobei die Zytostatika im Vordergrund stehen. Ein besonderes Risiko stellen eine Polychemotherapie (*Chemotherapielunge*, **Abb. 1**) und eine simultane Radiotherapie dar (**Infobox 4**).

Klinisch steht eine oft schwere Dyspnoe mit respiratorischer Insuffizienz im Vordergrund. Röntgenologisch liegen diffuse pulmonale Infiltrate vor. Es ist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung von einem kardialen oder nichtkardialen Lungenödem, einer transfusionsassoziierten Lungenschädigung (TRALI), einer alveolären Hämorrhagie und von opportunistischen Infektionen notwendig. Dies erfordert meist eine frühzeitige Bronchoskopie mit BAL und, wenn möglich, transbronchialer Biopsie.

Das Ansprechen auf eine Therapie mit Glukokortikosteroiden ist nicht vorhersehbar, ein Therapieversuch ist jedoch indiziert [17, 20].

## Nichtkardiogenes Lungenödem

Medikamente wie z. B. Zytostatika, Opiate und NSAID (nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente) können eine diffuse Permeabilitätssteigerung der alveolokapillären Membran mit Ausbildung eines nichtkardiogenen Lungenödems induzieren (**Infobox 5**). Pathogenetisch wird u. a. ein medikamenteninduziertes „capillary leak syndrome“ mit einer generalisierten Flüssigkeitsextravasation diskutiert. Klinisch zeigt sich ein Lungenödem mit Ausbildung eines interstitiellen Ödems und eines alveolären Füllungsmusters bei unauffälliger Herzsilhouette und echokardiographisch un-

**Tab. 1** Medikamenteninduzierte diffuse alveoläre Hämorrhagie

| Pathomechanismus                                 | Beispiele  |
|--|--|
| Direkte Toxizität                                | Chemotherapeutika, Amiodaron, Nitrofurantoin, (Kokain)   |
| Beeinflussung der Blutgerinnung                  | Fibrinolytika, Antikoagulanzen, Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, medikamenteninduzierte Thrombopenie, Dextran 70 |
| Hypersensitivitätsreaktion (autoimmune Reaktion) | Propylthiouracil, Diphenylhydantoin, Penicillamin, All-trans-Retinolsäure, Sulfosalazin, Hydralazin  |

**Tab. 2** Ursachen medikamentös induzierter eosinophiler Lungenerkrankungen

| Häufigkeit   | Substanzen  |
|--------------|---|
| Häufig       | Captopril, Amiodaron, Phenytoin, Bleomycin, Methotrexat   |
| Gelegentlich | Acetylsalicylsäure, Carbamazepin, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, Minocyclin, Penicillamin, Propylthiouracil, Sulfosalazin    |
| Selten       | Beclomethason, Diclophenac, Erythromycin, Tetracyclin, Isoniacid, Paclitaxel, Penicilline, Cephalosporine, Propranolol, Statine, Dinatriumcromoglykat |

**Tab. 3** Ursachen eines medikamentös induzierten systemischen Lupus erythematoses mit potenzieller (pleuro)pulmonaler Beteiligung

| Kausalität            | Substanzen   |
|-----------------------|--|
| Gesichert             | Hydralazin, Procainamid, Isoniacid   |
| Wahrscheinlich        | Chlorpromazin, Methyl dopa, D-Penicillamin, Chinidin, Nitrofurantoin, Lithium    |
| Möglich (Kasuistiken) | Phenylbutazon, orale Kontrazeptiva, Goldsalze, Sulfonamide, Prazosin, Minocyclin |

auffälliger Herzfunktion. Konventionell radiologisch imponiert die fehlende Perfusionsumverteilung, die für ein kardiales Lungenödem typisch wäre. Übergänge in einen DAD oder ein ARDS sind möglich. Meist kommt es nach Medikamentenkarenz zu einer schnellen Besserung. Diuretika können den Zustand des Patienten infolge einer Verstärkung der Hypovolämie verschlechtern. Glukokortikosteroide sind von zweifelhaftem Nutzen [16].

Es gibt jedoch Formen des medikamenteninduzierten nichtkardiogenen Lungenödems, z. B. das ATRA (All-trans-Retinolsäure)-Syndrom, in deren Pathogenese eine massive Zytokinfreisetzung diskutiert wird. Dieser Pathomechanismus kann auch eine Alveolitis bedingen, die Übergänge können fließend sein. Beim ATRA-Syndrom ist der therapeutische Nutzen von Glukokortikosteroiden belegt.

### Diffuse alveoläre Hämorrhagie

Bei schwerer Schädigung der alveolokapillären Membran kann es zu einem Übertritt auch der korpuskulären Blutbestandteile, d. h. zu einer diffusen Blutung in den

Alveolarraum und zur Ausbildung einer diffusen alveolären Hämorrhagie (DAH) kommen (Abb. 2, Tab. 1). Dieses Syndrom erfordert eine breite Differenzialdiagnostik, insbesondere zum Ausschluss von Vaskulitiden, Kollagenosen, einer Linksherzinsuffizienz und einer toxischen Genese [25]. Eine medikamentös induzierte DAH kann Folge einer

- direkten Toxizität (Chemotherapeutika, Amiodaron, Nitrofurantoin, Kokain),
- Beeinflussung der Blutgerinnung (Fibrinolytika, Antikoagulanzen, Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer, medikamenteninduzierte Thrombopenie) oder
- Induktion einer Hypersensitivitäts- (Autoimmun-) Reaktion sein (Propylthiouracil, Diphenylhydantoin, Penicillamin, ATRA, Chemotherapeutika, Sulfosalazin, Hydralazin, Carbimazol, Mitomycin).

Die BAL ist beweisend, eine histologische Untersuchung meist entbehrlich. Die Prognose ist bei einer chemotherapieindu-

zierten relevanten DAH ausgesprochen ernst. Die Mortalität beträgt >50% [25].

### Eosinophile Lungenparenchymerkrankungen

Über 110 Medikamente wurden als potenziell ursächlich für eosinophile Lungenerkrankungen beschrieben ([1], Tab. 2), wobei ACE-Hemmer und Minocyclin von besonderer Bedeutung zu sein scheinen. Diese pulmonalen Reaktionsmuster können auch durch Drogen (Crack, Kokain, Heroin und wahrscheinlich Marihuana) induziert werden.

Manifestationen im Lungenparenchym können flüchtige pulmonale Infiltrate (Löffler-Syndrom), die akute und die chronische eosinophile Pneumonie oder eine pulmonale Beteiligung am hypereosinophilen Syndrom sein. Die Kombination aus pulmonalen Infiltraten und peripherer Eosinophilie wird als PIE-Syndrom bezeichnet. Im Gegensatz zu den idiopathischen eosinophilen Pneumonien ist das gleichzeitige Auftreten einer ausgeprägten Bluteosinophilie verdächtig auf eine medikamentöse Genese.

Die Röntgenmorphologie zeigt häufig periphere subpleurale Infiltrate unter Ausparung des Lungenkerns. Dieses radiologische Muster des *umgekehrten Lungenödems* gilt als typisch, ist jedoch nicht obligat (Abb. 3, [26]). Selten sind Pleurergüsse und meist geringe mediastinale Lymphknotenvergrößerungen. Charakteristisch ist der Nachweis einer extremen Vermehrung eosinophiler Granulozyten (bis zu 80%) in der BAL. Die Histologie zeigt eine Gewebseosinophilie und dichte mononukleäre Infiltrate. Selten ist eine eosinophile Vaskulitis.

- Nach Medikamentenkarenz und Applikation von Glukokortikosteroiden kommt es meist zu einer raschen Besserung.

Schwere Fälle einer eosinophilen Pneumonie können Merkmale eines DRESS-Syndroms („drug rash and eosinophilia with systemic symptoms“) aufweisen, das meist nach einer antikonvulsiven Therapie (z. B. Carbamazepin) auftritt. Dies ist eine generalisierte, schwere, lebensbedrohliche Medikamentenreaktion mit diffuser



Beteiligung der Haut und der inneren Organe (Hepatitis, Myokarditis, Nephritis, neurologische Störungen). Der Schweregrad der kutanen Veränderungen korreliert nicht mit den viszeralen Manifestationen. Die Lunge ist in etwa 10% der Fälle beteiligt. Mögliche pulmonale Veränderungen sind eosinophile Infiltrate, interstitielle lymphozytäre Infiltrate, eine organisierende Pneumonie und Vergrößerungen der mediastinalen Lymphknoten.

### Alveolitiden und Lungenfibrosen bei medikamentös induziertem systemischem Lupus erythematodes

Die Induktion einer dem systemischem Lupus erythematodes ähnelnden Autoimmunerkrankung, bei der eine pulmonale Beteiligung in Form von Alveolitiden oder Lungenfibrosen möglich ist, wurde für etwa 80 Medikamente beschrieben (■ **Tab. 3**). Als gesichert gilt eine Verursachung durch Hydralazin, Procainamid und Isoniazid. Für andere Medikamente ist ein Kausalzusammenhang wahrscheinlich oder möglich. Diese Erkrankung ist oft mit einem positiven Antikörpernachweis, vor allem von Anti-Histon-Antikörpern, vergesellschaftet. Eine Persistenz ist trotz Medikamentenkarenz und Therapie möglich [23].

### Bronchiolitis obliterans und Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie

Medikamentennebenwirkungen können sich als Bronchiolitis obliterans (BO) oder Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) manifestieren (■ **Infobox 6**). Diese Medikamentennebenwirkung stellt vor allem auch in der medikamentösen Tumortherapie eine wichtige Differenzialdiagnose zu Manifestationen der malignen Grunderkrankung dar. Es gibt eine Verlaufsform einer nodulären OP (besonders nach Bleomycin), die die Abgrenzung von Metastasen erfordert. Eine Differenzierung erfordert dann meist eine histologische Untersuchung von bioptischem Material.

Als Sonderform wurde die *akute fibrinös organisierende Pneumonie* (AFOP) beschrieben, bei der histomorphologisch

#### Infobox 4

##### Ursachen (Beispiele) eines medikamentös induzierten diffusen Alveolarschadens (DAD) oder eines akuten Lungenversagens (ARDS)

- Zytostatika
- *Antibiotika:* Bleomycin, Mitomycin C
- *Alkylanzien:* Busulfan, Cyclophosphamid, Chlorambucil
- *Antimetaboliten:* Methotrexat, 6-Mercaptopurin
- *Nitrosamine:* Carmustin, Lomustin
- *Podophyllotoxine:* Etoposid
- *Anderer:* Taxane, ATRA, Gefitinib, Sirolimus
- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Carbamazepin
- Infliximab
- GM-CSF
- Penicillamin
- Simvastatin
- Amiodaron
- Nitrofurantoin

die bindegewebliche Umwandlung im Vergleich zur entzündlichen Infiltration überwiegt und deren Ansprechen auf Steroide schlechter ist [11].

Im Folgenden werden einige Medikamenten- und Substanzgruppen wegen ihres besonderen Nebenwirkungsspektrums oder ihres breiten Einsatzes im Detail dargestellt.

### Amiodaroninduzierte pulmonale Toxizität (APT)

Eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron wird relativ häufig durch pulmonale Nebenwirkungen kompliziert. Dieses Krankheitsbild ist heutzutage seltener geworden, weil das Medikament niedriger dosiert wird als früher. Die Häufigkeit einer APT ist dosisabhängig und beträgt 0,1–0,6% bei einer Dosis von 200 mg/Tag, wie sie in Deutschland meist üblich ist, von 6–16% bei einer Dosierung bis 600 mg/Tag und reicht bis zu 50% bei Tagesdosen von 1200 mg. Ein Risikofaktor ist eine hohe Initialdosis. Weitere Triggerfaktoren sind thoraxchirurgische Eingriffe, eine Sauerstofftherapie und vermutlich auch Infektionen.

#### Infobox 5

##### Ursachen (Beispiele) eines medikamentös induzierten nichtkardiogenen Lungenödems

- Zytostatika
- Opiate (Methadon, Codein, Heroin i.v.)
- Terbutalin i.v.
- Interleukin-2, GM-CSF
- Inhalationsanästhetika (Halothan, Isofluran)
- Acetylsalicylsäure
- Prostaglyclin
- Amlodipin, Nifedipin
- Bluttransfusion (TRALI)

Übergang in einen DAD oder ein ARDS ist möglich.

GM-CSF Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; TRALI Transfusionsassoziierte Lungenschädigung.

#### Infobox 6

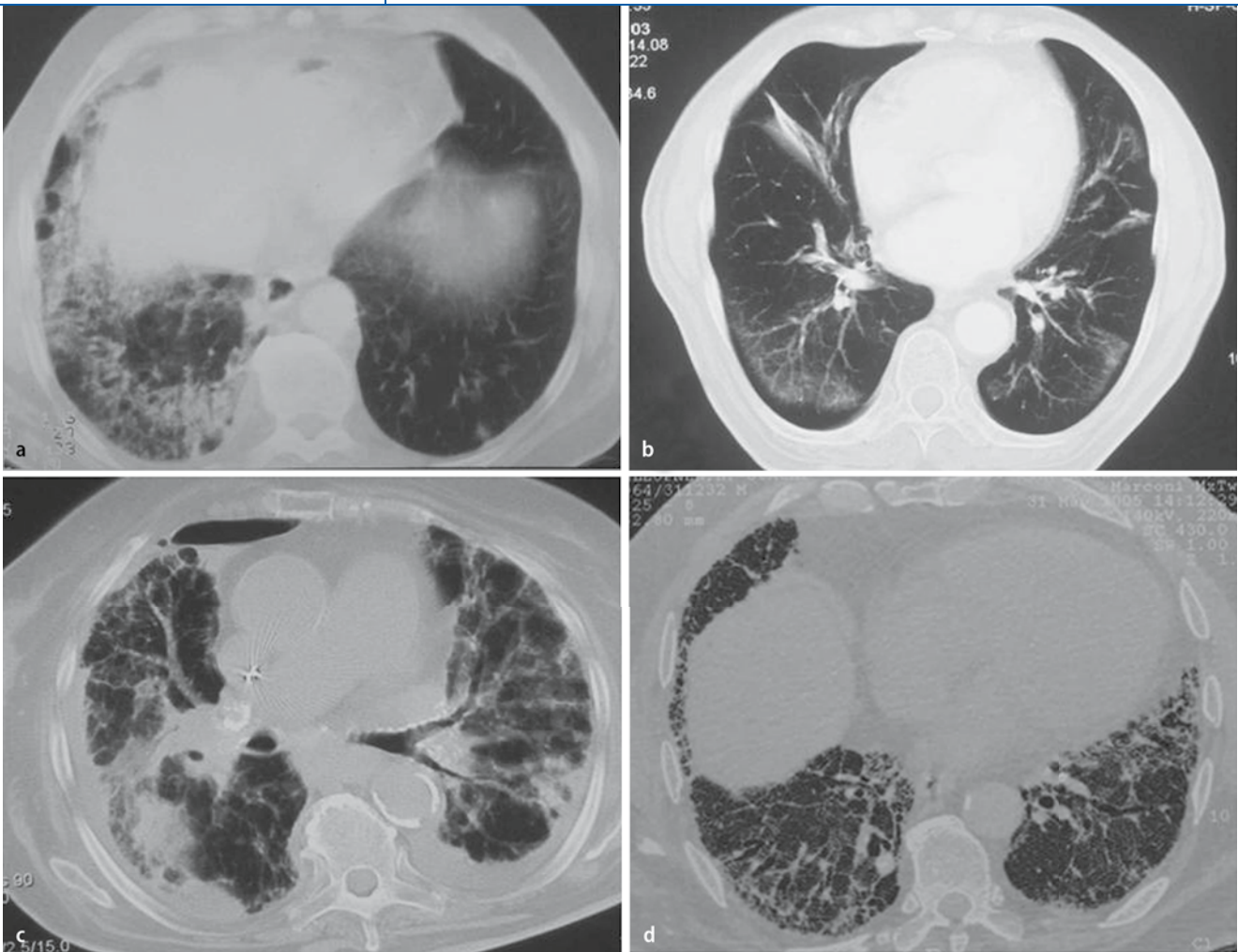
##### Ursachen (Beispiele) medikamentös induzierter Bronchiolitis obliterans (BO) bzw. Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumopathie (BOOP)

- Amphotericin B
- Minocyclin
- $\beta$ -Blocker
- NSAR
- D-Penicillamin
- Gold
- Hydralazin

### ➤ Ein Risikofaktor für die APT ist eine hohe Amiodaron-Initialdosis

Die APT kann sich als Alveolitis oder Lungenfibrose, selten als ARDS, als diffuse alveoläre Hämorrhagie, als BOOP, als eosinophile Infiltrate oder als Pleuritiden manifestieren. Sie wird dadurch begünstigt, dass die Konzentration des Medikaments und seines Metaboliten (Desoxyamiodaron) in der Lunge 7fach höhere Werte als in anderen parenchymatösen Organen und 100- bis 500fach höhere Konzentrationen als im Serum erreicht. Typisch ist die ausgesprochen lange, mehrmonatige Halbwertszeit im Lungenparenchym. Amiodaron und sein Metabolit in-





**Abb. 4** ▲ Beispiele von Computertomographien der Thoraxorgane von Patienten mit einer amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität

duzieren eine progressive Störung des endogenen Phospholipidmetabolismus. In dessen Folge kommt es zu einer Akkumulation von Phospholipiden und Phospholipid-Medikament-Komplexen in der Lunge und der Ausbildung einer Art Lipidspeicherkrankheit.

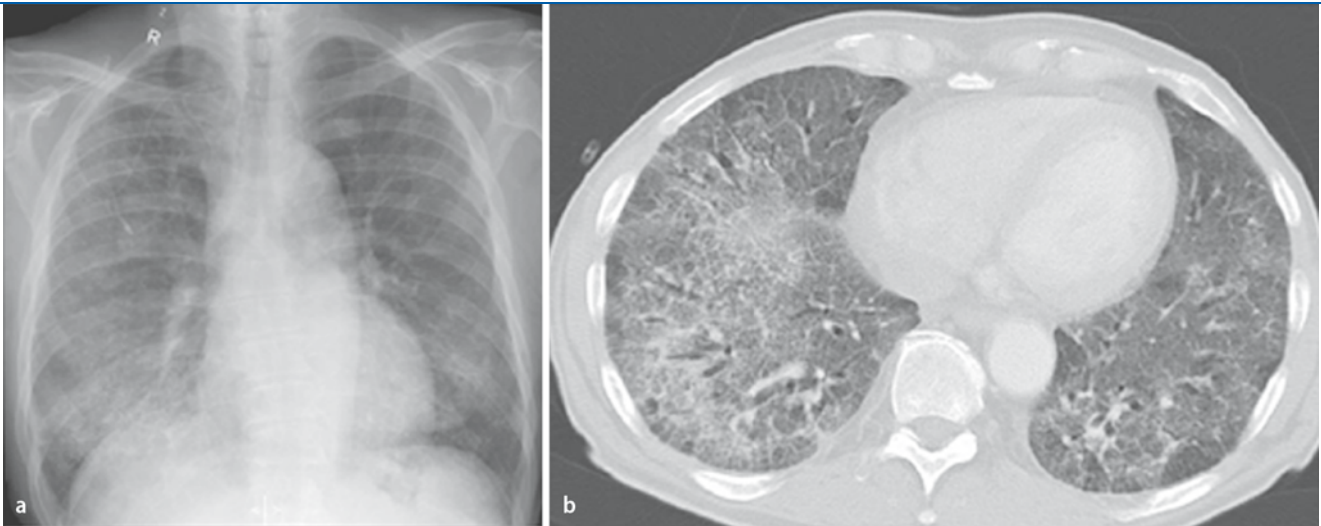
Meist tritt eine APT mehrere Monate bis 2 Jahre nach Therapiebeginn auf. Eine Manifestation nach wenigen Tagen oder nach mehrjähriger Therapie, oder auf Grund der langen Halbwertszeit im Lungenparenchym bis zu 3 Monate nach Beendigung der Medikation sind jedoch möglich.

Die amiodaroninduzierte *Alveolitis* ist die häufigste Form der APT. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch eine progrediente Belastungsdyspnoe und eine unproduktive Hustensymptomatik, was bei diesen Patienten meist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung von einer Herzinsuffizienz erfordert. Zusätzlich sind Ge-

wichtsabnahme, Schwäche, Fieber und Hämoptysen möglich. Die Lungenfunktion zeigt eine restriktive Ventilationsstörung und eine Einschränkung der Diffusionskapazität (frühe funktionelle Veränderung der APT). Eine arterielle Hypoxämie ist möglich. Die radiologischen Veränderungen sind vielgestaltig. Häufig wird eine vermehrte, retikuläre interstitielle Lungengerüstzeichnung beobachtet. Eine ausgeprägte Asymmetrie ist möglich. Milchglasartige Dichteminderungen in der hoch auflösenden (HR-) CT können auftreten (■ **Abb. 4**). Selten sind röntgenmorphologisch auf eine BOOP hindeutende Veränderungen und solitäre oder multiple noduläre Strukturen, die dann eine Differenzialdiagnostik zu solitären Tumoren oder pulmonalen Metastasen erfordern.

Gelegentlich treten Pleuraergüsse oder pleurale Fibrosierungen auf. Ein typisches

Phänomen sind hohe Dichtewerte in der CT [Lungenparenchym: 100–200 HE (Hounsfield-Einheiten)], da Amiodaron auf Grund seines hohen Jodgehalts Eigenschaften eines Röntgenkontrastmittels hat. In der BAL wird initial eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten, später eine CD8-dominierte Lymphozytose beobachtet. Eine geringe Eosinophilie ist möglich. Typisch sind zu Schaumzellen umgewandelte, lipidbeladene Makrophagen (*dyslipidotische Zellen*), die jedoch die Exposition und nicht die Erkrankung belegen. Die Gesamtzellzahl der BAL ist oft nicht erhöht, eine normale Differenzialzytologie ist möglich. Die histologische Untersuchung von Biopsien aus dem Lungenparenchym zeigen eine murale Alveolitis, eine Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten, verdickte Alveolarsepten und intraalveoläre Knospen. Auch histologisch sind zahlreiche, zu Schaum-



**Abb. 5** ▲ Röntgenuntersuchung (a) und CT (b) der Thoraxorgane eines Patienten mit einer akuten Alveolitis infolge einer Chemotherapie eines Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin: diffuse milchglasartige Trübung und interstitielle Zeichnungsvermehrung

zellen umgewandelte, lipidbeladene Makrophagen, die vorwiegend intraalveolär gelegen sind, nachweisbar. Typisch ist das Bild der *Dyslipidose*, eine Ablagerung von Lipiden in interstitiellen, endothelialen und alveolären Zellen, teilweise auch frei im Alveolarlumen. Riesenzellen, Granulome oder eine Vaskulitis sind nicht typisch. Das histomorphologische Bild einer Dyslipidose gestattet es dem Pathologen, im klinischen Kontext die Diagnose einer APT mit hoher Sicherheit zu stellen. Die Messung der Serumkonzentrationen von Amiodaron/Desoxyamiodaron hat keinen Stellenwert in der Diagnostik der APT.

Eine APT erfordert eine strikte Karenz und in der Regel eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden. Es liegen keine kontrollierten Studien vor und das Ansprechen auf diese Therapie kann nicht sicher vorhergesagt werden. Ein praktikables Vorgehen ist eine Initialtherapie mit Prednisolon (0,75–1 mg/kgKG) bis zum Ansprechen (meist 4–8 Wochen) mit anschließender, schrittweiser Dosisreduktion.

— **Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte die Behandlungsdauer bis zu einem Jahr betragen.**

Bei vorzeitiger Beendigung der Therapie wurden Rückfälle nach bis zu 8 Monaten beschrieben, die dann teilweise therapieresistent und letal verliefen. Bei früh-

zeitiger Diagnostik mit Medikamentenkarenz und adäquater Therapie wird eine Restitutio ad integrum in etwa 85% der Fälle erreicht, bei zu später Diagnostik besteht jedoch eine erhebliche Mortalität. Eine schlechtere Prognose haben Patienten, bei denen gleichzeitig eine COPD vorliegt, wobei die COPD primär keinen Risikofaktor für eine APT darstellt, ihre Diagnostik jedoch erschwert.

Seltener als eine Alveolitis, bei <0,1% der Patienten, tritt die primäre amiodaroninduzierte *Lungenfibrose* (■ **Abb. 4d**) auf. Sie ist meist Folge einer initialen Alveolitis, kann sich jedoch sehr selten auch primär als Lungenfibrose manifestieren. Diese zeigt die klinischen Charakteristika einer idiopathischen Lungenfibrose, hat jedoch einen schneller progredienten Krankheitsverlauf. Das Ansprechen auf Glukokortikosteroide ist schlecht und die Prognose ungünstig.

Eine seltene, mit einer erheblichen Letalität behaftete Komplikation einer Amiodarontherapie ist das *akute Lungenversagen* (ARDS), das nahezu ausschließlich nach thoraxchirurgischen Eingriffen, einschließlich minimal-invasiver Eingriffe auftritt [5, 15].

### **Pulmonale Toxizität von Zytostatika**

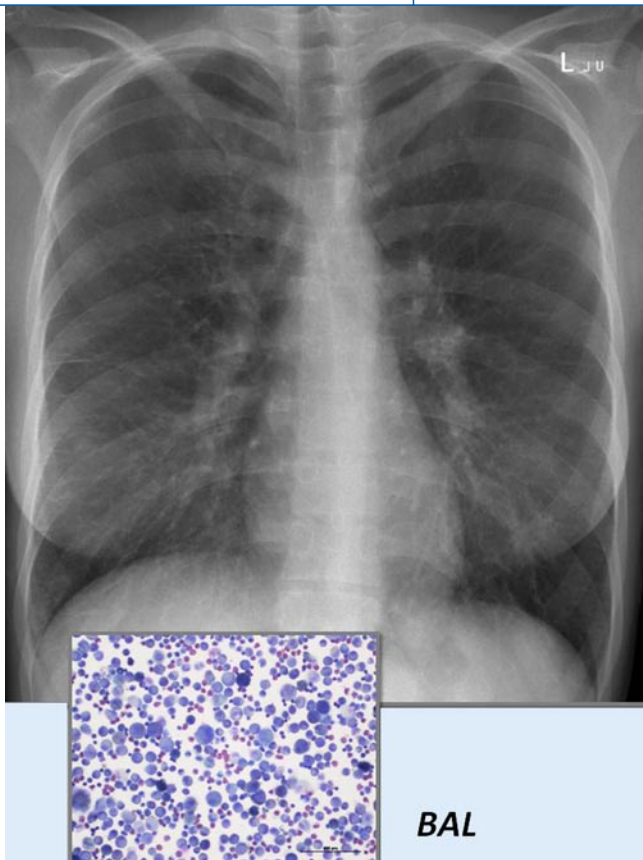
Für zahlreiche Zytostatika sind Nebenwirkungen an den Atmungsorganen bekannt. Auch die neueren Chemotherapeutika und immunsuppressiven Medi-

kamente (Fludarabin, Gemcitabin, Gefitinib, Imatinib, Irinotecan, Rituximab, Trastuzumab und Taxane) wurden pneumotoxische Nebenwirkungen beschrieben. Durch den vermehrten Einsatz von biologischen Substanzen (Wachstumsfaktoren, Zytokine, Antikörper) sind hinsichtlich der pulmonalen Toxizität zusätzliche Probleme entstanden.

Die pulmonale Toxizität von Zytostatika wird in eine früh, während der Therapie einsetzende („early onset“) Form (■ **Abb. 5**) und eine Monate bis Jahre nach der Therapie einsetzende („late onset“) Form unterschieden. Die früh einsetzende Form manifestiert sich meist als Alveolitis, toxisches Lungenödem, ARDS, diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH) oder Bronchiolitis obliterans, die spät einsetzende Form meist als Lungenfibrose.

Risikofaktoren für toxische Nebenwirkungen von Zytostatika an den Lungen sind die kumulative Medikamentendosis, eine Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika, insbesondere eine Second-line- oder Third-line-Therapie, eine zusätzliche Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, ein höheres Alter der Patienten (>70 Jahre), eine simultane oder sequentielle Strahlentherapie, eine Sauerstofftherapie ( $F_{I}O_2 > 0,5$ ) und thoraxchirurgische Eingriffe.

— **Besonders gefährdet sind Patienten mit vorbestehenden Lungenparenchymerkrankungen.**



**Abb. 6** ◀ Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane einer 19-jährigen Patientin mit einer Alveolitis infolge einer Nitrofurantointherapie (Nitrofurantoinlunge): gering ausgeprägte interstitielle Zeichnungsvermehrung. Es lag eine schwere Einschränkung der Diffusionskapazität vor. Die BAL zeigte eine massive Erhöhung der Gesamtzellzahl mit Vermehrung der Lymphozyten und der eosinophilen Granulozyten

Bei der häufig notwendigen Polychemotherapie kann es bei einer toxischen Lungenschädigung unmöglich sein, eine einzelne Substanz als Ursache zu benennen. Diese Situation wird durch den Terminus „chemotherapy lung“ (Chemotherapielunge) widerspiegelt (▣ **Abb. 1**; [3, 18]).

### Pulmonale Toxizität von „small molecules“

In den letzten Jahren haben sich die Möglichkeiten der Therapie onkologischer Erkrankungen durch den Einsatz von sog. „small molecules“, wie Thyrosinkinase (TK)-Inhibitoren oder Proteasomeninhibitoren, erweitert. Auch für diese Substanzen wurden schwere, teilweise letal verlaufende pulmonale Nebenwirkungen beschrieben. So kann die Therapie mit TK-Inhibitoren wie Gefitinib durch fibrosierende Alveolitiden, die Applikation von Proteasomeninhibitoren (Bortezomib) durch schwere alveoläre Hämorrhagien kompliziert werden (▣ **Abb. 2**; [9]).

### Methotrexat (MTX)-Pneumonitis

MTX wird neben seinem Einsatz in der Onkologie in niedriger Dosis zur Behandlung von rheumatischen und entzündlichen Erkrankungen eingesetzt. Pulmonale Nebenwirkungen sind auch bei niedrig dosierter MTX-Therapie möglich und können zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. Risikofaktoren sind ein höheres Patientenalter, ein begleitender Diabetes mellitus, pleuropulmonale Manifestation einer rheumatoiden Arthritis, eine vorangegangene Therapie mit DMARD („disease modifying anti-rheumatic drugs“) und eine Hypalbuminämie. Eine Kombinationstherapie mit TNF-Antagonisten kann die MTX-Toxizität triggern.

Diagnostische Kriterien einer MTX-Alveolitis sind ein subakuter Beginn innerhalb weniger Tage mit Husten, Dyspnoe, Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), beidseitigen pulmonalen Infiltraten, Leukozytose über 15 G/L bei negativen Blut-, Sputum und BAL-Kulturen, eine restriktive Ventilationsstörung mit DLCO- und  $p_{\text{a}}\text{O}_2$ -Abfall. In der BAL ist eine Lymphozytose (CD4+ oder CD8+) und im Lungenparenchym sind histologisch eine Alveolitis, Hyperplasie der Typ-

II-Pneumozyten und granulomatöse Entzündung sowie eine geringe, nicht oblige Gewebs eosinophilie nachweisbar. Die wichtigste Differenzialdiagnosen sind Infektionen, einschließlich opportunistischer Erreger (*Pneumocystis jirovecii*, Cytomegalie-Virus, *Cryptococcus* spp., Herpesviren, *Nocardia* spp.), die unter einer Therapie mit MTX beschrieben wurden.

Die MTX-induzierte pulmonale Toxizität kann einen perakuten Verlauf zeigen und sich als diffuser Alveolarschaden oder als diffuse alveoläre Hämorrhagie manifestieren.

Die Therapie besteht in einer Medikamentenkarenz und der Applikation von Glukokortikosteroiden. Eine Reexposition ist kontraindiziert [6, 21, 24].

### Pulmonale Nebenwirkungen von Statinen (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer)

Eine potenzielle Nebenwirkung an den Atmungsorganen ist eine Alveolitis, die sich histologisch als NSIP manifestiert. Auch können eosinophile Infiltrate und Pleurergüsse auftreten. Als Nebenwirkung dieser Medikamente wurde ein „acute drug-induced chest syndrome“ beschrieben, das wechselnde, subpleurale Infiltrate mit starken, atemabhängigen pleuritischen Schmerzen und Dyspnoe umfasst, die nach Karenz rückläufig sind und nach Reexposition erneut auftreten. Es ist eine Abgrenzung von rezidivierenden Lungenembolien erforderlich [15].

### Bronchopulmonale Nebenwirkungen von ACE-Hemmern

Die häufigsten und bekanntesten Nebenwirkungen der ACE-Hemmer sind unproduktiver Husten und ein potenziell vital bedrohliches Glottis- oder Larynxödem. Weiterhin können diese Substanzen eosinophile Infiltrate oder eine subakute interstitielle Pneumonie induzieren [15].

### Pulmonale Toxizität von Nitrofurantoin

In den letzten Jahren wird Nitrofurantoin als preisgünstiges Medikament wieder vermehrt in der Therapie von Harnwegs-



infektionen eingesetzt, entsprechend wird auch das Krankheitsbild der *Nitrofurantoinlunge* wieder beobachtet (■ **Abb. 6**). Es tritt bei etwa 1% der behandelten Patienten, meist als akute (90%), seltener als chronische interstitielle Pneumonie, sehr selten als BOOP auf. Es besteht keine Dosisabhängigkeit. Häufig werden eine Leukozytose und eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut beobachtet. Röntgenologisch sind beidseitige Infiltrationen, teilweise nur eine diskrete interstitielle Zeichnungsvermehrung möglich. Pleuraergüsse können auftreten. Häufig wird ein sog. *buntes Zellbild* in der BAL mit Vermehrung der Eosinophilen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten beobachtet. Die Histologie zeigt eine gemischte leukozytäre Infiltration der Alveolarwände. Eine Vasculitis und fokale Hämorrhagien sind möglich. Ein für Nitrofurantoin sehr typisches Muster ist die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP). Bei der chronischen Form stehen die Fibrose der Alveolarsepten und eine Gefäßsklerose im Vordergrund. Die Mortalität wird mit bis zu 8–10% angegeben [2, 4].

### Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel

Nach Applikation dieser Substanzen bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz wurde das Krankheitsbild der *systemischen nephrogenen Sklerose* („nephrogenic fibrosing dermopathy“), eine progrediente und irreversible Fibrosierung der Haut und von inneren Organen (Muskulatur, Herz, Lungen, u. a.) beobachtet. Die pulmonale Beteiligung manifestiert sich als therapierefraktäre Lungenfibrose.

### Phytopharmaka

Im Gegensatz zu den chemisch definierten Arzneistoffen mit meist bekanntem Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil sind bei Phytopharmaka die Zusammensetzung, der Nutzen und die Risiken meist unzureichend charakterisiert. Da viele Patienten pflanzliche Präparate mit „Natürlichkeit“ assoziieren und deshalb Nebenwirkungsfreiheit vermuten, erfreuen sich die Präparate großer Beliebtheit. Es kann schwierig oder unmöglich sein, die Her-

kunft und Zusammensetzung dieser Präparate zu ergründen. Es wurden zahlreiche allergische, toxische, mutagene und karzinogene Nebenwirkungen von Phytopharmaka beobachtet. Nebenwirkungen an den Atmungsorganen traten in Form von Alveolitiden und Fibrosen, als Bronchiolitis obliterans oder pulmonale Hypertonie auf. Die Schädigungen der Atmungsorgane waren teilweise so schwer und irreversibel, dass sie zur Lungentransplantation geführt haben oder letal verlaufen sind.

### Fazit für die Praxis

**Medikamentös induzierte Schädigungen des Lungenparenchyms, meist Alveolitiden oder Lungenfibrosen sind eine wichtige Differenzialdiagnose interstitieller Lungenerkrankungen. Oft lässt sich der Kausalzusammenhang zwischen der Pharmakotherapie und der pulmonalen Schädigung nicht sicher klären. Im klinischen Alltag ist es ein praktikables Vorgehen, bei einem begründeten Verdacht das Medikament abzusetzen, ggf. eine Therapiealternative mit einem Präparat aus einer anderen Substanzgruppe durchzuführen und je nach klinischem Bild eine Therapie mit Glukokortikosteroiden durchzuführen. Die Indikation zur Reexposition gegen das vermutete Medikament sollte sehr streng unter Abwägung der Schwere der stattgehabten Reaktion und der Notwendigkeit, die Therapie fortzuführen, erfolgen.**

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. J. Schreiber**  
 Fachbereich für Pneumologie,  
 Universitätsklinikum Magdeburg  
 39167 Magdeburg  
 jens.schreiber@med.ovgu.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Allen J (2004) Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med* 25:77–88
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A et al (2004) Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 25:479–519
- Camus P, Costabel U (2005) Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 26:458–481

- Camus P, Fanton A, Bonniaud P et al (2004) Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 71:301–326
- Camus P, Martin W, Rosenow E et al (2004) Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 25:65–75
- Cannon G (1997) Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 23:917–937
- Cleverley J, Screation N, Hiorns M et al (2002) Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 57:292–299
- Costabel U, Uzaslan E, Guzman J (2004) Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25:25–35
- Dimopoulou I, Bamias A, Liberopoulos P et al (2005) Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 17:372–379
- Ellis S, Cleverley J, Muller N (2000) Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 175:1019–1024
- Epler GR (2004) Drug induces bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin ChestMed* 25:37–45
- Flieder D, Travis W (2004) Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25:37–45
- Foucher P, Camus P, and the Groupe d'étude de la pathologie pulmonaire iatrogène (2009) Pneumotox online. The drug-induced lung diseases. [www.penumotox.com](http://www.penumotox.com)
- Higenbottam T, Kuwano K, Nemery B et al (2004) Understanding the mechanisms of drug-associated interstitial lung disease. *Br J Cancer* 91(Suppl 2):31–37
- Kedia R, Allen M (1999) Pulmonary toxicity of cardiac drugs. *Drugs Today (Barc)* 35:867–878
- Lee-Chiong T, Matthay R (2004) Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 25:95–104
- Lock BJ, Eggert M, Cooper JAD Jr (2004) Infiltrative lung disease due to non-toxic agents. *Clin Chest Med* 25:47–52
- Meadors M, Floyd J, Perry M (2006) Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 33:98–105
- Mellot F, Scherrer A (2005) Imaging features of drug-induced lung diseases. *J Radiol* 86:550–557
- Muller K, Einsfelder B (2006) Drug-induced pulmonary damage. *Pathologie* 27:19–26
- Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A et al (2006) Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy. *Am J Med* 119:639–646
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30:239–245
- Rubin RL (2005) Drug-induced lupus. *Toxicology* 209:135–147
- Saravanan V, Kelly C (2006) Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 45:787–789
- Schwarz M, Fontenot A (2004) Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 25:133–140
- Souza C, Muller N, Johkoh T et al (2006) Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 186:368–373