

Pneumologie 2007 · 4:201–212  
 DOI 10.1007/s10405-007-0149-9  
 Online publiziert: 12. April 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

**Redaktion**

N. Konietzko, Essen  
 M. Rolke, Aschaffenburg



**CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

**Registrierung/Anmeldung**

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

**Online teilnehmen und 3 CME-Punkte sammeln**

Die CME-Teilnahme ist nur online möglich. Nach erfolgreicher Beantwortung von mindestens 7 der 10 CME-Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Bestätigung der Teilnahme und der 3 CME-Punkte per E-Mail zu.

**Zertifizierte Qualität**

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

**Springer Medizin Verlag GmbH**  
**Fachzeitschriften Medizin/Psychologie**  
**CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17**  
**69121 Heidelberg**  
**E-Mail: cme@springer.com**  
**CME.springer.de**

**D. Ukena**

Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Interdisziplinäres Lungenzentrum, Bremen

# Arzneimittelinduzierte Lungenerkrankungen

**Zusammenfassung**

Von mehr als 350 Medikamenten ist bekannt, dass sie zu unerwünschten Wirkungen an Lunge, Bronchien und den benachbarten Strukturen des Thorax führen können. Dementsprechend ist das Spektrum der pathologischen Veränderungen. Leitsymptome sind häufig eine unter Belastung neu aufgetretene Dyspnoe und ein in der Regel trockener Husten. Die weiterführende Diagnostik beinhaltet eine erweiterte Lungenfunktionsprüfung inklusive Diffusionskapazitätsbestimmung, ein hochauflösendes Computertomogramm und eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage. Es gibt keine für ein definiertes Medikament spezifische pathologische Änderung. Im Zweifelsfall muss das potenziell pneumotoxische Medikament abgesetzt werden. Bei erheblicher funktioneller Beeinträchtigung wird ein Therapieversuch mit systemischen Kortikosteroiden eingeleitet.

**Schlüsselwörter**

Arzneimittelinduzierte Lungenveränderungen · Unerwünschte Arzneimittelwirkungen · Interstitielle Lungenerkrankung · Dyspnoe · Bronchoskopie

## Drug-induced pulmonary diseases

**Abstract**

It is well-known that more than 350 drugs can cause unwanted effects in the lungs, bronchi, and neighboring structures of the thorax with a corresponding spectrum of pathological changes. Cardinal symptoms are often new onset of dyspnea on exertion and a cough that is usually dry. Further diagnostic work-up includes comprehensive pulmonary function testing with determination of diffusing capacity, high-resolution computed tomography, and bronchoscopy with bronchoalveolar lavage. There is no specific pathological alteration for a defined drug. In case of doubt the potentially pneumotoxic drug should be discontinued. An attempt should be made to treat severely compromised lung function with systemic corticosteroids.

**Keywords**

Drug-induced lung changes · Unwanted drug effects · Interstitial lung disease · Dyspnea · Bronchoscopy

Etwa 2–5% aller Krankenhauseinweisungen erfolgen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

#### ► GEPM

#### ► Klassifikation der Pulmotoxizität

#### ► Subgruppen

**Unter dem Begriff arzneimittelinduzierte Lungenerkrankungen („drug-induced lung disease“, DILD, oder „drug-induced pulmonary disease“, DIPD) werden diejenigen Veränderungen zusammengefasst, die Arzneimittel im Bereich der Bronchien und des Lungenparenchyms, der Pleura, der Lungengefäße, der neuromuskulären Strukturen und des Mediastinums als unerwünschte Wirkungen hervorrufen können. Gegenwärtig sind solche Veränderungen für mehr als 350 Medikamente beschrieben.**

Nach der Lektüre des Beitrags soll der Leser in der Lage sein, die wichtigsten arzneimittelinduzierten Lungenerkrankungen zu benennen.

### Häufigkeit und Einteilung

Über die Häufigkeit der arzneimittelinduzierten Veränderungen kann es naturgemäß nur Schätzungen geben [7, 19]. So wird angenommen, dass 2–5% aller Krankenhauseinweisungen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgen. Weiter sollen 0,3% der Todesfälle im Krankenhaus in ursächlicher Beziehung zu Arzneimitteln stehen. Schließlich wird geschätzt, dass <5% aller Fälle von DIPD überhaupt erfasst bzw. berichtet werden.

Als Einrichtung zur Erfassung der Pharmakovigilanz wurde im Jahr 1995 durch die Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) und der Association Francaise des Centres de Pharmacovigilance (AFCP) unter der Leitung von P. Foucher, P. Camus, P. Godard et al. ► **GEPM** (Groupe d'Etudes de la Pathologic Pulmonaire Iatrogene) gegründet [3, 4]. Alle Informationen über arzneimittelinduzierte Lungenveränderungen werden systematisch erfasst und können mit den zugehörigen Referenzen unter <http://www.pneumotox.com> abgerufen werden. Eine regelmäßige Aktualisierung findet statt, zuletzt im November 2006.

Sehr informativ und die aktuellen Publikationen berücksichtigend sind auch die Übersichten, die durch UpToDate® (<http://www.uptodate.com>) zur Verfügung gestellt werden.

Im GEPM wird folgende ► **Klassifikation der Pulmotoxizität** vorgenommen [3, 4]:

1. Interstitielle Lungenerkrankungen
2. Pulmonales Ödem
3. Pulmonale Hämorrhagie
4. Atemwegserkrankungen
5. Pleuraveränderungen
6. Gefäßveränderungen
7. Mediastinalveränderungen
8. Einbeziehung großer Atemwege
9. Muskel und Nerven
10. Konstitutionelle/systemische Symptome
11. „Variegated effects“

Diese Hauptgruppen werden in weitere Untergruppen unterteilt [3, 4]. Als Beispiel sind hier die ► **Subgruppen** der arzneimittelinduzierten interstitiellen Lungenerkrankungen aufgeführt:

- a) Akute Hypersensitivitätspneumonitis und respiratorisches Versagen (diffuse und schwere infiltrative Lungenerkrankung)
- b) Subakute zelluläre interstitielle Pneumonitis (geringgradige infiltrative Lungenerkrankung)
- c) Pulmonale Infiltrate und Eosinophilie
- d) Organisierende Pneumonie und Bronchiolitis obliterans (BOOP)
- e) Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- f) Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)
- g) Lungenfibrose
- h) Subklinische zytologische Veränderungen im BAL-Zellprofil
- i) Diffuse pulmonale Kalzifikation
- j) Mineralölpneumonie mit basalen oder mehr diffusen chronischen Lungenveränderungen
- k) Lungenknoten
- l) Diffuser alveolärer Schaden
- m) Granulomatöse interstitielle Lungenerkrankung

**Tab. 1** Arzneimittelinduzierte infiltrative Lungenkrankheiten. (Nach [4])

Typ der Veränderung	Prototyp	Häufigkeit	Schweregrad	Anzahl Medikamente
Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	Methotrexat	Üblich	Geringgradig	89
Granulomatöse interstitielle Pneumonie	BCG, Methotrexat	Unüblich	Geringgradig	8
Pseudosarkoidosis	Interferone	Unüblich	Geringgradig	3
Eosinophile Pneumonie	Antibiotika, NSAR, ACE-Inhibitoren	Üblich	Eventuell schwer	95
Organisierende Pneumonie	Amiodaron, Bleomycin	Üblich	Eventuell schwer	23
DIP	Nitrofurantoin	Selten	Mittelgradig	3
LIP	Phenytoin	Sehr selten	Geringgradig	1
Fibrosierende NSIP oder IPF-ähnlich	Amiodaron, Chemotherapeutika	Eher üblich	Schwer	34
AIP/DAD	Chemotherapeutika, Gold, Methotrexat	Eher üblich	Üblicherweise schwer	10
Alveolarraum gefüllt mit „foamy“ Makrophagen	Amiodaron, Mineralöl	Eher üblich	Variabel	2
Alveoläre Hämorrhagie	Antikoagulanzen, Fibrinolytika, Penicillamin	Unüblich	Variabel	25
Proteinosisähnlich	Busulfan	Selten	Unklar	1

NSAR nichtsteroidale Antirheumatika; DIP desquamative interstitielle Pneumonie; LIP lymphozytäre interstitielle Pneumonie; IPF idiopathische pulmonale Fibrose; AIP akute interstitielle Pneumonie; DAD diffuser alveolärer Schaden

Beispiele für arzneimittelinduzierte infiltrative Lungenkrankheiten sind in **Tab. 1**, für andere klinisch häufige Konstellationen in **Tab. 2** dargestellt.

Grundsätzlich werden die folgenden **Pathomechanismen**, die arzneimittelinduzierten Lungenkrankheiten zugrunde liegen, unterschieden [7, 19]:

- oxidative Schädigung (durch Sauerstoffradikale): chronische Nitrofurantointherapie,
- direkte zytotoxische Wirkung: Chemotherapeutika wie Bleomycin,
- Phospholipidablagerung wie durch Amiodaron,
- immunologisch vermittelte Toxizität, z. B. arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes, z. B. durch Hydralazin, Procainamid, INH.

### Klinische Symptomatologie/Basisdiagnostik

Die Mehrzahl der arzneimittelinduzierten Lungenerkrankungen präsentiert sich klinisch durch das Auftreten von Dyspnoe, häufig zunächst bei Belastung. Weiterhin charakteristisch ist ein in der Regel unproduktiver Husten.

Zusätzlich zu diesen beiden Kardinalsymptomen können Fieber, Pleuraschmerzen, Gewichtsabnahme oder allgemeine Abgeschlagenheit auftreten. Spezifische Symptome für eine DIPD existieren nicht.

Auch die klinisch-chemischen Werte sind üblicherweise im Normbereich. Neben einer Leukozytose kann die LDH-Aktivität im Serum erhöht wie auch die BSG beschleunigt sein.

Die pulmonale Funktionsuntersuchung inklusive Blutgasanalyse kann eine **Hypoxämie** ergeben, eine restriktive Ventilationsstörung sowie typischerweise eine Abnahme der Diffusionskapazität (aussagekräftig beispielsweise ein Abfall von >20%).

Neben der **Röntgenuntersuchung** der Thoraxorgane ist das hochauflösende CT (HR-CT) von zentraler Bedeutung bei der Beurteilung interstitieller Lungenveränderungen. Seine Bedeutung ergibt sich aus der Beschreibung der morphologischen Veränderungen (wichtig auch für die Differenzialdiagnose), der fehlenden Invasivität der Untersuchung und der guten Reproduzierbarkeit, was für Verlaufsuntersuchungen wichtig ist. Typische HR-CT-Befunde sind Milchglatrübung, Konsolidierungen, Verdickung interlobulärer Septen und zentrilobuläre Knoten.

Die **Bronchoskopie** inklusive der bronchoalveolären Lavage (BAL) und ggf. der transbronchialen Lungenbiopsie (TBB) ist in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung:

- Diagnosesicherung und differenzialdiagnostische Abgrenzung von z. B. Sarkoidose, Neoplasma (z. B. bronchoalveoläres Karzinom, BAC), eosinophile Pneumonie,
- im Fall einer Infektion Identifizierung eines Erregers bzw. vice versa Ausschluss einer Infektion.
- Die BAL-Zellularität kann wichtige Hinweise geben z. B. im Fall einer Lymphozytose, einer Neutrophilie, einer Eosinophilie, eines gemischten Zellbildes oder einer Makrophagenabnormalität.

#### ► Pathomechanismen

Spezifische Symptome für eine DIPD existieren nicht

#### ► Hypoxämie

#### ► Röntgenuntersuchung

#### ► Bronchoskopie

**Tab. 2** Arzneimittelinduzierte Lungenschädigungen (Beispiele). (Nach <http://www.pneumotox.com>)

Pulmonale Infiltrate+Eosinophilie	Organisierende Pneumonie+ Bronchiolitis obliterans	Pleuraerguss
ASS	Amiodaron	Amiodaron
Amiodaron	β-Blocker	β-Blocker
ACE-Inhibitoren	Bleomycin	Bromocriptin
NSAR	Carbamazepin	Carmustin (BCNU)
Antidepressiva	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid
β-Blocker	Nitrofurantoin	G(M)-CSF
Bleomycin	Penicillamin	L-Tryptophan
Bluttransfusion	Phenytoin	Methotrexat
G(M)-CSF		Nitrofurantoin
Hydrochlorothiazid		Penicillamin
Iodhaltige Röntgenkontrastmittel		Phenytoin
L-Tryptophan		Procainamid
Methotrexat		Propylthiouracil
Nitrofurantoin		Sulfonamide
Penicillamin		
Phenytoin		
Propylthiouracil		
Sulfonamide		

Es existieren keine für eine arzneimittelinduzierte Lungenschädigung spezifischen pathologischen Veränderungen

Eine DIPD entsteht unerwartet und idiosynkratisch

Die pathologische Untersuchung von Lungengewebe, gewonnen z. B. durch eine transbronchiale Lungenbiopsie, kann ebenfalls wichtige Hinweise geben wie im Falle einer organisierenden Pneumonie oder eines BOOP, einer Sarkoidose etc. Wichtig ist jedoch, dass keine für eine arzneimittelinduzierte Lungenschädigung spezifischen pathologischen Veränderungen existieren [17]. Das impliziert auch, dass im Verdachtsfall einer DIPD in der Regel keine Indikation zu einer offenen Lungenbiopsie besteht.

### Risikofaktoren

Es ist vollkommen unklar, warum bei einer insgesamt eher kleinen Gruppe von Patienten Arzneimittel zu einer Schädigung der Lunge führen können. Für die meisten Medikamente, die eine DIPD hervorrufen, besteht kein offensichtlicher Zusammenhang mit der Dosis des Medikaments oder der Therapiedauer, d. h., eine DIPD entsteht unerwartet und idiosynkratisch [3, 4].

Bekannte Konstellationen, die die Entwicklung einer DIPD begünstigen, sind z. B. [3, 4]:

- Grundkrankheit wie rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa. Hierfür eingesetzte sog. „disease modifying drugs“ können das Risiko für eine DIPD steigern;
- Umwelteinflüsse, wie z. B. Asbestexposition, können die Suszeptibilität für schädigende Arzneimittelwirkungen erhöhen;
- interindividuelle qualitative und quantitative Unterschiede im Arzneimittelstoffwechsel;
- hepatische oder systemische Reaktionen auf Arzneimittel sind möglicherweise vom HLA-Phänotyp oder Acetyliererphänotyp abhängig;
- gleichzeitig eingenommene andere Arzneimittel können den Arzneimittelmetabolismus (z. B. via Zytochrom P450) oder andere pharmakokinetische Eigenschaften verändern;
- potenzierende Einflüsse z. B. bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Chemotherapeutika, bei Zytostatikatherapie und simultaner Radiatio oder Zytostatikum mit hoher inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ).

### Chemotherapeutika

#### Methotrexat (MTX)

An schwerwiegenden und möglicherweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einer MTX-Therapie können hepatische Veränderungen (Zirrhose/Fibrose), Knochenmarkveränderungen (Zyto-

**Tab. 3** Risikofaktoren für Methotrexat-induzierte pulmonale Toxizität. (Nach [1])

Risikofaktor	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Höheres Alter (>60 Jahre)	5,1	1,2–21,1
Diabetes mellitus	35,6	1,3–unendlich
Frühere Anwendung krankheitsverändernder Pharmaka	5,6	1,2–27,0
Pleuropulmonale Beteiligung bei rheumatoider Arthritis	7,1	1,1–45,4
Hypoalbuminämie	19,5	3,5–109,7
Lungenerkrankung zur Beginn der MTX-Therapie	0,3	0,04–2,8
Männliches Geschlecht	1,3	0,3–5,3
Rauchen	2,6	0,7–9,8

penie verschiedener Zellreihen) und pulmonale Veränderungen auftreten [2]. Letztere werden wie folgt klassifiziert:

- entzündliche Lungenerkrankungen,
- Infektionen,
- neoplastische Erkrankungen.

**Entzündliche Lungenerkrankungen.** Die ► **Hypersensitivitätspneumonitis** ist die häufigste mit MTX assoziierte pulmonale Toxizität. Weitere pulmonale Veränderungen sind:

- Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP),
- akute pulmonale Läsion („acute lung injury“, ALI) mit nichtkardiogenem pulmonalem Ödem,
- Lungenfibrose,
- Bronchitis mit Atemwegshyperreagibilität.

Die der pulmonalen Toxizität zugrunde liegenden Pathomechanismen sind nicht geklärt. Aufgrund der Konstellation mit Fieber, Eosinophilie, erhöhten CD4+-T-Zellen in der BAL und der mononukleären Zellinfiltration mit granulomatöser Entzündung wird eine Hypersensitivitätsreaktion angenommen. Weitere Pathomechanismen sind z. B. ein direkt toxischer Effekt des MTX auf das Lungengewebe oder eine verminderte Abwehrlage gegenüber viralen Infektionen.

**Infektionen.** Unter laufender MTX-Therapie ist das Risiko für opportunistische Infektionen durch *Pneumocystis jiroveci*, CMV, Varizellen-zoster-Viren, Nokardien, Mykobakterien oder Pilzen erhöht. Insbesondere ► **Pneumocystis jiroveci** wurde als Problemkeim identifiziert, der in bis zu 40% der infektiösen Komplikationen verantwortlich ist [2, 11].

**Neoplastische Erkrankungen.** Das Auftreten von Non-Hodgkin- (B-Zell-)Lymphomen wurde beobachtet wie auch Epstein-Barr-Virus-assoziierte Lymphome. Ein direkter karzinogener Effekt des MTX wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht bewiesen.

Eine Reihe von ► **Risikofaktoren** für die MTX-induzierte pulmonale Toxizität wurde definiert (■ **Tab. 3**; [1]).

## Diagnosestellung

Es gibt akute Verlaufsformen (Manifestation innerhalb von Tagen), chronische Verläufe (Aufreten nach mehrjähriger Therapie) und am häufigsten subakute Verlaufsformen (Manifestation innerhalb des 1. Jahres nach Therapiebeginn). Typische Symptome sind Dyspnoe, nichtproduktiver Husten, Fieber und trockene Rasselgeräusche. Die weitergehende Diagnostik beinhaltet hauptsächlich die HR-CT-Untersuchung und die Lungenfunktionsprüfung inklusive DLCO. Allerdings ist auch mit seriellen Lungenfunktionsuntersuchungen eine präklinische Diagnose der MTX-Pneumonitis nicht möglich [2].

Die Bronchoskopie mit BAL kann eine infektiöse Ursache der Pneumonitis ausschließen und durch den Nachweis von CD4+-T-Zellen und eines erhöhten CD4/CD8-Quotienten die Diagnosestellung erleichtern. Die pathologische Untersuchung von Lungengewebe, z. B. durch eine transbronchiale Lungenbiopsie, ermöglicht die Diagnosestellung einer Pneumonitis, ohne jedoch für MTX

An schwerwiegenden Nebenwirkungen einer MTX-Therapie können hepatische, Knochenmark- und pulmonale Veränderungen auftreten

### ► Hypersensitivitätspneumonitis

### ► Pneumocystis jiroveci

### ► Risikofaktoren

Typische Symptome sind Dyspnoe, nichtproduktiver Husten, Fieber und trockene Rasselgeräusche

spezifische Änderungen nachweisen können. Sie ist für die Differenzialdiagnose, z. B. Lungenparenchymveränderungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis, von Bedeutung.

Ein Multiparameter-Score-System wurde für wissenschaftliche Fragestellungen entwickelt, ohne dass sein klinischer Nutzen für die klinische Praxis validiert wurde [2, 21].

## Behandlung

Durch ► **Folsäuresubstitution** wird das Risiko für eine MTX-induzierte pulmonale Toxizität nicht vermindert. Die Standardempfehlung – Absetzen des MTX und Einleitung einer systemischen ► **Kortikosteroidtherapie** (1 mg/kg KG) – beruht nicht auf den Ergebnissen qualifizierter klinischer Studien, sondern reflektiert klinische Erfahrungswerte. Die Dosisreduktion des Steroids sollte entsprechend dem klinischen Verlauf erfolgen. Eine infektiöse Ursache der pulmonalen Veränderungen muss ausgeschlossen werden. Normalerweise kommt es zu einer vollständigen Restitutio ad integrum. Die Mortalität beträgt <1%.

## Taxane

Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel werden zur Therapie verschiedener solider Tumoren, z. B. auch des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), eingesetzt. Paclitaxel in dem üblichen Dosisbereich von 30–250 mg/m<sup>2</sup> kann pulmonale Nebenwirkungen hervorrufen, deren Häufigkeit im Hochdosisbereich der Chemotherapie weiter zunimmt. Die in den initialen Studien beobachteten Typ-I-Hypersensitivitätsreaktionen, u. U. mit Bronchospasmus und Hypotonie einhergehend, können durch die Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Blockern auf eine Inzidenz von 1–3% reduziert werden.

Mit beiden Taxanen wird das akute Auftreten bilateraler, transients pulmonaler Infiltrate in Verbindung gebracht [13]. Diese können innerhalb von Stunden bis Tagen nach Taxangabe auftreten. Die Ursache wird in einer zellvermittelten Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion gesehen. Im Hochdosisbereich der Taxantherapie kann die pulmonale Toxizität therapielimitierend sein. Ähnlich kann die Pneumonitis im Rahmen einer taxanhaltigen Kombinationstherapie auftreten. In der häufig praktizierten Kombination mit einer Bestrahlungstherapie (simultane Chemo-/Radiotherapie) kann eine Pneumonitisreaktion häufiger als unter alleiniger Chemotherapie auftreten.

Die ► **Taxan-induzierte Pneumonitis** ist eine wichtige Differenzialdiagnose im Fall neu aufgetretener pulmonaler Infiltrate während einer Chemotherapie. Üblicherweise wird ein HR-CT durchgeführt. Zur Therapie werden systemische Kortikosteroide gegeben.

## Bleomycin

Dieses aus Streptomyces-Stämmen isolierte Antibiotikum wird zur Therapie solider Tumoren und von Lymphomen eingesetzt. Aus Sicht der Arzneimittelsicherheit ist das vorherrschende Problem bei der Therapie mit Bleomycin das Potenzial, eine lebensbedrohliche ► **interstitielle Lungenfibrose** (fibrosierende Alveolitis) bei bis zu 10% der Patienten zu induzieren. Diese Reaktion entwickelt sich üblicherweise zwischen 1 und 6 Monaten nach Beginn der Bleomycintherapie. Die akute Lungenschädigung im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion ist dagegen seltener. Sie tritt bei ca. 1% der Patienten während der Infusion auf [15].

Der dem fibrosierenden Prozess zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht geklärt, beinhaltet jedoch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen und proinflammatorischen Zytokinen.

Wahrscheinliche Risikofaktoren für die Bleomycinlungenfibrose sind:

- totale kumulative Dosis >450 mg/m<sup>2</sup>,
- hoher FiO<sub>2</sub>,
- Bestrahlungstherapie,
- Niereninsuffizienz.

Mögliche Risikofaktoren sind:

- höheres Lebensalter,
- Kombinationschemotherapie.

### ► Folsäuresubstitution

### ► Kortikosteroidtherapie

Mit Paclitaxel und Docetaxel wird das akute Auftreten bilateraler, transients pulmonaler Infiltrate in Verbindung gebracht

### ► Taxan-induzierte Pneumonitis

### ► Interstitielle Lungenfibrose

**Tab. 4 Pulmonale Schädigungen durch Medikamente zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. (Mod. nach [14])**

Pneumonitis	Fibrose	Bronchiolitis obliterans	Infektion	Lungenödem	Hämorrhagie	Bronchospasmus
Methotrexat	Methotrexat	D-Penicillamin	TNF-Inhibitoren:	ASS (in hoher Dosis)	D-Penicillamin	ASS
Gold	Gold	Gold	– Infliximab	NSAR		NSAR
D-Penicillamin	Cyclophosphamid	Sulfasalazin	– Etanercept	Methotrexat		Methotrexat
NSAR	Chlorambucil		– Adalimumab	Cyclophosphamid		
Cyclophosphamid	Azathioprin		IL-1-Inhibitor	Colchicin (Überdosierung)		
Azathioprin	Sulfasalazin		– Anakinra			
Sulfasalazin			Methotrexat			
Chlorambucil			Kortikosteroide			
			Cyclophosphamid			

ASS Acetylsalicylsäure; NSAR nichtsteroidale Antirheumatika

Die Behandlung mit Bleomycin sollte bei vermuteter und nachgewiesener Lungenschädigung beendet und nicht wieder neu initiiert werden. Systemische Kortikosteroide (Beginn mit 1 mg/kg KG) werden zur kurzfristigen symptomatischen Besserung eingesetzt. Deren Dosisreduktion erfolgt in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf über mehrere Monate. In Tierexperimenten werden zahlreiche andere Medikamente, wie z. B. Amifostin, Pentoxifyllin, oder Pirfenidon hinsichtlich ihrer Wirkungen auf die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose untersucht [15].

### Cyclophosphamid

Dieses alkylierende Medikament wird im Rahmen von Kombinationschemotherapien zur Behandlung zahlreicher Malignome sowie aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkungen auch bei gewissen Autoimmunerkrankungen eingesetzt, hierbei in der Regel zusammen mit systemischen Kortikosteroiden. Die Cyclophosphamid-induzierte Lungenschädigung ist wahrscheinlich ein eher seltenes Ereignis [22]. Das Risiko hierfür kann jedoch bei gleichzeitiger Bestrahlungstherapie, in Kombination mit anderen potenziell pneumotoxischen Medikamenten oder bei erhöhtem Sauerstoffpartialdruck (FiO<sub>2</sub>) gesteigert werden [22].

Eine ► **Pneumonitis** kann frühzeitig während der Cyclophosphamidbehandlung auftreten im Unterschied zu den fibrosierenden, progressiven Veränderungen, die sich nach langer Therapiedauer über mehrere Monate bis Jahre manifestieren können. Diese Lungenfibrose spricht üblicherweise schlecht auf Kortikosteroide an und führt in der Regel zu einem terminalen respiratorischen Versagen [22].

Die akute Pneumonitis unter Cyclophosphamid ist nach Absetzen und Einleitung einer Kortikosteroidtherapie in der Regel reversibel und besitzt entsprechend eine gute Prognose.

### Nitrofurantoin

Dieses Antibiotikum wird zur Therapie von Harnwegsinfektionen eingesetzt, durchaus auch zur chronischen Behandlung derselben. Seine Wertigkeit als Antibiotikum wird sehr kritisch beurteilt.

Nitrofurantoin kann eine akut bis subakut auftretende Lungenschädigung mit den Zeichen einer Vaskulitis, chronischen interstitiellen Entzündung, Eosinophilie etc. hervorrufen, z. B. 24–48 h nach Therapiebeginn. Die chronische Lungenschädigung präsentiert sich als Lungenfibrose nach mehrmonatiger bis mehrjähriger (durchaus auch diskontinuierlicher) Therapie [25].

Bei der akuten Form sollte eine symptomatische Besserung innerhalb von 1–2 Tagen nach Therapiebeginn auftreten. Ein positiver Stellenwert von Kortikosteroiden ist hierbei nicht belegt.

Der Erholungsprozess bei der chronischen Form kann u. U. mehrere Monate in Anspruch nehmen. Trotz schlechter Datenlage wird üblicherweise eine systemische Steroidtherapie eingeleitet.

### Medikamente zur Therapie der rheumatoiden Arthritis

Treten bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) respiratorische Symptome neu auf, so ist die arzneimittelinduzierte Lungenschädigung eine wichtige Differenzialdiagnose. Typischerweise können Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis auch zu einer pulmonalen Beteiligung

Die Behandlung mit Bleomycin sollte bei Lungenschädigung beendet und nicht wieder neu initiiert werden

#### ► Pneumonitis

Nitrofurantoin kann eine akut bis subakut auftretende Lungenschädigung mit den Zeichen einer Vaskulitis, Eosinophilie etc. hervorrufen

Unter laufender antirheumatischer Therapie kann das Auftreten pulmonaler Veränderungen auch Ausdruck einer Progression der Grundkrankheit sein

### ► Tuberkulose

Bei Persistenz des ACE-Hemmer-induzierten Hustens muss die Therapie beendet werden

β-Blocker können zur Exazerbation von Erkrankungen der Atemwege und der Lungengefäße führen

führen. Unter laufender antirheumatischer Therapie kann das Auftreten pulmonaler Veränderungen auch Ausdruck einer Progression der Grundkrankheit sein. Zusätzlich ist unter antirheumatischer Therapie auch mit dem vermehrten Auftreten von Infektionen zu rechnen. Das differenzialdiagnostische Spektrum bei neu aufgetretenen Lungenveränderungen umfasst damit u. a. die pulmonale Beteiligung der Grundkrankheit, Infektionskrankheiten und die arzneimittelinduzierte Lungenkrankheit. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann noch nicht abgeschätzt werden, inwieweit die sog. Biologics aus der Gruppe der krankheitsmodifizierenden Antirheumatika („disease modifying antirheumatic drugs“, DMARD) die Inzidenz der arzneimittelinduzierten Lungenkrankheiten durch Antirheumatika beeinflusst [14].

Eine Übersicht über potenzielle pulmonale Nebenwirkungen von Antirheumatika ist in **Tab. 4** dargestellt. Aktuell von besonderem Interesse ist das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose durch die Medikamente, welche die Wirkung des Tumornekrosefaktors α (TNF) antagonisieren können. Dazu gehören das TNF-Rezeptorfusionsprotein Etanercept, der dimerische anti-TNF-Antikörper Infliximab und der monoklonale anti-TNF-Antikörper Adalimumab. In einer initialen Erfassung von 147.000 mit Infliximab behandelten Patienten ergaben sich 70 Fälle einer behandlungsbedürftigen **► Tuberkulose** [12]. Nach spanischen Erhebungen ergaben sich durch die TNF-Blockade 1893 Tuberkulosefälle pro 100.000 im Jahr 2000, und 1113 Fälle pro 100.000 im Jahr 2001 [9]. Die Tuberkulose tritt hauptsächlich im 1. Behandlungsjahr, und zwar im Median 3 Monate nach Beginn der Behandlung, und nach Applikation von 3 Dosen auf [14].

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung zur TNF-Blockade eine behandlungsbedürftige Tuberkulose auszuschließen. Sodann sollte die Untersuchung auf eine latente Tuberkuloseinfektion erfolgen, am ehesten durch die Testung nach Mendel-Mantoux. Bei positivem Testergebnis (>5 mm bzw. >10 mm Durchmesser) sind die einschlägigen Empfehlungen zur Therapie der latenten Tuberkulose zu berücksichtigen.

### Kardiovaskuläre Pharmaka

Mehrere zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzte Medikamente besitzen das Potenzial zur Pneumotoxizität [5].

#### Angiotensin-Converting-Enzyme- (ACE-)Inhibitoren

Alle Wirkstoffe dieser Gruppe können einen trockenen, persistierenden, insbesondere nächtlichen Husten hervorrufen (Inzidenz 3–20%). Als Ursachen werden diskutiert: verminderter Abbau irritierender, bronchokonstriktiver Mediatoren wie Bradykinin und Substanz P; Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Irritantien; genetische Prädisposition (Unterschiede der ACE-Gene). Differenzialdiagnostisch bedeutsam ist, dass der Husten ebenfalls Symptom einer kongestiven Herzerkrankung sein kann. Bei Persistenz des ACE-Hemmer-induzierten Hustens muss die Therapie beendet werden. Als therapeutische Alternativen stehen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zur Verfügung, für die eine erhöhte Inzidenz von Husten nicht beschrieben ist [5].

#### β-Adrenozeptorblocker

Die sog. β-Blocker induzieren keine Lungenparenchymerkrankung, können jedoch zur Exazerbation von Erkrankungen der Atemwege wie Asthma oder COPD und der Lungengefäße wie portopulmonaler Hypertension führen. Neben β-Blockern können auch andere Medikamente einen Bronchospasmus hervorrufen (**Tab. 5**).

Die Problematik der β-Blocker-Therapie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen ist bestens bekannt. Aufgrund von Sicherheitsüberlegungen wurden in der Regel Patienten mit Asthma oder COPD aus den großen Studien zur β-Blocker-Therapie, z. B. der koronaren Herzkrankheit, ausgeschlossen. Diese Tatsache erklärt die limitierte Datenlage zur β-Blocker-Therapie bei pulmonaler Komorbidität. In einer Cochrane-Analyse von 20 randomisierten Studien wurde kein Unterschied in den Lungenfunktionswerten von COPD-Patienten mit β-Blocker-Therapie verglichen mit Placebo gefunden [20].

Im Sinn einer evidenzbasierten Praxis lassen sich die folgenden Empfehlungen abgeben [5]:

- Im jeden Einzelfall muss der Nutzen der β-Blocker-Therapie gegenüber dem Risiko derselben abgewogen werden.

**Tab. 5** Arzneimittelinduzierter Bronchospasmus (Auswahl; nach <http://www.pneumotox.com>)

Adenosin
β-Adrenozeptorblocker (β-Blocker)
Acetylsalicylsäure (ASS)
Amiodaron
Amphotericin B
ACE-Inhibitoren
Antidepressiva
Carbamazepin
Cyclophosphamid
D-Tubocurarin
Ergotamine
Heroin
Interferon-α, -β
Interleukin-2
Nichtsteroidale Antiphlogistika/ Antirheumatika (NSAR)
Nitrofurantoin
Penicillamin
Röntgenkontrastmittel
Sulfonamide
Vinblastin

- Patienten mit Asthma oder bronchialer Hyperreagibilität sollten nicht mit einem β-Blocker behandelt werden.
- Patienten mit stabiler COPD und partiell reversibler bzw. irreversibler Atemwegsobstruktion können bedarfsweise mit einem β<sub>1</sub>-selektiven Medikament wie Metoprolol, Bisoprolol etc. therapiert werden.
- Während der Exazerbation einer obstruktiven Atemwegserkrankung sollte eine β-Blocker-Therapie nicht eingeleitet werden.
- Falls klinisch zu vertreten, sollte die β-Blocker Therapie in niedriger Dosis begonnen werden, und die weitere Dosissteigerung sollte unter entsprechender engmaschiger Kontrolle erfolgen.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass β<sub>1</sub>-Blocker das Überleben von Patienten mit kongestiver Herzerkrankung verbessern können. Die Entscheidung, diese Medikamente aufgrund einer vermuteten oder nachgewiesenen obstruktiven Atemwegserkrankung nicht einzusetzen, muss nach sorgfältiger Abwägung erfolgen [5, 24].

β-Blocker werden zur Prophylaxe von Varizenblutungen bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension eingesetzt. Durch den β-Blocker-induzierten Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstandes kann die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten vermindert werden [18].

## Antiarrhythmika

Aus dieser Medikamentengruppe kann typischerweise Procainamid – seltener Chinidin – das klinische Bild eines ► **Lupus erythematodes** („drug induced LE“) induzieren [5]. Ungefähr 50–90% der Patienten weisen einen positiven ANA-Titer auf. Symptome eines LE zeigen sich bei ca. 10–20% der Patienten.

Im Bereich des Respirationstraktes sind 2 Manifestationsformen möglich:

- Pleuritis, einhergehend mit Pleuraerguss und Pleuraschmerzen,
- diffuse Lungenparenchymerkrankung.

Die Untersuchung der Pleuraflüssigkeit ergibt den Nachweis von LE-Zellen, einen ANA-Titer  $\geq 160$  und einen Quotienten ANA-Titer Pleuraflüssigkeit/Serum  $\geq 1,0$ . Mit diesen Parametern ist eine Abgrenzung gegenüber einem systemischen oder spontanen Lupus (SLE) nicht möglich. Im Unterschied zum SLE sprechen das Fehlen von renalen und zentralnervösen Krankheitszeichen, das Fehlen von anti-Doppelstrang-DNA-AK und die Hypokomplementämie für einen arzneimittelinduzierten Lupus erythematodes.

Ein serologischer Parameter mit positiv prädiktiver Aussagekraft für einen arzneimittelinduzierten Lupus ist der AK-Nachweis gegen den ► **Histonkomplex H2A-H2B** [23]. Das Fehlen dieser AK schließt einen arzneimittelinduzierten LE nahezu aus. Da umgekehrt ein Nachweis bei ca. 20% der SLE-Patienten gelingt, ist, basierend auf dem AK-Nachweis, keine Differenzierung zwischen SLE und Arzneimittel-LE möglich.

Antiarrhythmika wie Flecainid und Mexiletin können eine Pneumonitis induzieren. Durch Gabe von Sotalol kann eine Bronchokonstriktion ausgelöst werden. Das Gleiche gilt für Adenosin, das bei gleichzeitig bestehendem Asthma/CODP charakteristischerweise durch eine Mediatorfreisetzung aus Mastzellen einen Bronchospasmus hervorrufen kann.

## Amiodaron

Es handelt sich um ein hochwirksames Medikament zur Therapie supraventrikulärer und ventrikulärer Tachyarrhythmien. Die pulmonale Toxizität ist die wichtigste unerwünschte Wirkung des Antiarrhythmikums. Deren Inzidenz beträgt 2–3%, maximal 5% [10]. Pulmonale Manifestationsformen sind:

β<sub>1</sub>-Blocker können das Überleben von Patienten mit kongestiver Herzerkrankung verbessern

### ► Lupus erythematodes

### ► Histonkomplex H2A-H2B

### ► Risikokonstellationen

- chronische interstitielle Pneumonitis,
- organisierende Pneumonie, ggf. mit BOOP,
- akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS),
- solitärer pulmonaler Tumor („mass“).

Als Pathomechanismen werden eine direkte zytotoxische Wirkung und eine Hypersensitivitätsreaktion diskutiert [6].

► **Risikokonstellationen** für das Auftreten einer Amiodaron-induzierten pulmonalen Toxizität sind:

- hohe kumulative Dosis,
- Tagesdosen  $\geq 400$  mg,
- Therapiedauer  $> 2$  Monate,
- höheres Lebensalter,
- vorbestehende strukturelle Lungenerkrankung wie COPD,
- thorakale/extrathorakale Operation,
- Pulmonalisangiographie.

Auch bei niedrigen Tagesdosen von 150–300 mg können pulmonale Toxizitäten auftreten, wenn auch in geringerer Inzidenz.

Es gibt keinen Prädiktor der pulmonalen Toxizität von Amiodaron. Insofern sind auch serielle Messungen der Lungenfunktion und der Diffusionskapazität nicht indiziert. Die Diagnosestellung einer Amiodaron-induzierten Lungenschädigung erfolgt im Ausschlussverfahren. Differenzialdiagnostisch sind eine Linksherzinsuffizienz, eine erregerbedingte Pneumonie, eine Lungenarterienembolie und ein Malignom wie das bronchoalveoläre Karzinom (BAC) zu berücksichtigen.

Hinweisend auf eine Amiodaron-induzierte Pneumotoxizität ist das Vorliegen von mindestens 3 der folgenden Veränderungen [16]:

- neue oder sich verschlechternde Symptome,
- neu aufgetretene Veränderungen im Röntgenbild der Lunge,
- Abnahme der totalen Lungkapazität ( $\geq 15\%$ ) oder der Diffusionskapazität ( $> 20\%$ ),
- Phospholipidose in Lungenzellen,
- ausgeprägte CD8+-Lymphozytose in der BAL,
- Lungenbiopsie mit diffusem alveolären Schaden, organisierende Pneumonie, interstitielle Pneumonitis oder Fibrose,
- Besserung der pulmonalen Befunde nach Absetzen des Amiodaron (mit oder ohne Kortikosteroidtherapie).

Die Serumkonzentrationen von Amiodaron sind üblicherweise im Normbereich. Möglicherweise wegweisend ist die Bestimmung von ► **KL-6** im Serum, ein von Typ-II-Pneumozyten sezerniertes Glykoprotein. Dessen Serumkonzentration ist bei einer Amiodaron-induzierten Pneumotoxizität ca. 4- bis 6-fach erhöht [8].

Die Symptome und die Ergebnisse aus Funktionsuntersuchungen und aus der Bildgebung entsprechen denjenigen, wie sie für andere pulmotoxische Pharmaka beschrieben sind. Die BAL bei einer Amiodaron-induzierten Pneumonitis ergibt z. B. eine Lymphozytose, Neutrophilie, eine Eosinophilie oder auch eine normale Zellverteilung. Der Nachweis von phospholipidhaltigen lamellaren Einschlusskörperchen in Alveolarmakrophagen belegt die Exposition mit Amiodaron, aber nicht dessen Toxizität. Umgekehrt kann bei Fehlen dieser Zellen eine Amiodarontoxizität ausgeschlossen werden.

Die Behandlung besteht in der Beendigung der Amiodarontherapie (cave: Eliminationshalbwertszeit von 45 Tagen) und in Einleitung einer Kortikosteroidtherapie (40–60 mg pro Tag, Dosisreduktion über 2–6 Monate). Wegen der langen Halbwertszeit kann die pulmonale Krankheit auch nach Absetzen des Amiodaron zunächst noch progredient sein.

Die Prognose ist üblicherweise gut. Die Mortalität der Amiodaron-induzierten Lungenschädigung ist deutlich niedriger als 10% (jedoch bei ARDS bis 50% möglich).

Die Diagnosestellung einer Amiodaron-induzierten Lungenschädigung erfolgt im Ausschlussverfahren

### ► KL-6

Die Behandlung besteht in der Beendigung der Amiodarontherapie und in Einleitung einer Kortikosteroidtherapie

**Tab. 6** Schlussfolgerungen: Arzneimittelinduzierte Lungenerkrankungen

„Daran denken“ – insbesondere bei schwierig zu diagnostizierenden/klassifizierbaren Lungenveränderungen
Überprüfung der Medikation
Vertiefte Anamnese/Berücksichtigung von Risikofaktoren
Lungenfunktionsprüfung und Bestimmung der Diffusionskapazität, arterielle Blutgasanalyse
„High-resolution-CT“
Bronchoskopie inklusive BAL+ggf. TBB (transbronchiale Biopsie) => Differenzialdiagnose
In dubio Absetzen von potenziellen pneumotoxischen Medikamenten
Therapieversuch mit einem systemischen Glukokortikoid bei erheblicher funktioneller Beeinträchtigung

## Schlussfolgerungen

Abschließende Bemerkungen zu den arzneimittelinduzierten Lungenveränderungen sind in **Tab. 6** zusammengefasst.

## Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. D. Ukena**

Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Interdisziplinäres Lungenzentrum  
Züricher Straße 40, 28325 Bremen  
dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

- Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M et al. (1997) Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 127: 356–364
- Balk RA (2007) Methotrexate-induced lung injury. <http://www.uptodate.com>
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A et al. (2004) Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 25: 479–519
- Camus Ph, Foucher P, Bonniaud Ph, Ask K (2001) Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J [Suppl 32]* 18: 93s–100s
- Chan ED, King TE (2007) Pulmonary disease induced by cardiovascular drugs. <http://www.uptodate.com>
- Chan ED, King TE (2007) Amiodarone pulmonary toxicity. <http://www.uptodate.com>
- Cooper JAD, White DA, Matthay RA (1986) Drug-induced pulmonary disease. Part I: Cytotoxic drugs. Part II: Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133: 321–340; 488–505
- Endoh Y, Hanai R, Uto K et al. (2000) KL-6 as a potential new marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Am J Cardiol* 86: 229–231
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. (2003) Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 48: 2122–2127
- Heisel A, Berg M, Stopp M et al. (1997) Amiodaroninduzierte Lungenveränderungen. *Med Klinik [Suppl V]* 92: 33–36
- Hilliquin P, Renoux M, Perrot S et al. (1996) Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35: 441–445
- Keane J, Gershon S, Wise RP et al. (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345: 1098–1104
- King TE (2007) Taxane-induced pulmonary toxicity. <http://www.uptodate.com>
- Lake FR (2007) Drug-induced lung disease in rheumatoid arthritis. <http://www.uptodate.com>
- Lasky JA, Ortiz L (2007) Bleomycin-induced lung injury. <http://www.uptodate.com>
- Martin WJ, Rosenow EC (1988) Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1+Part 2). *Chest* 93: 1067–1075; 1242–1248
- Müller KM, Einsfelder BM (2006) Therapiebedingte Lungenveränderungen. *Pathologie* 27: 19–26
- Provencher S, Herve P, Jais X et al. (2006) Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 130: 120.6
- Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ (1992) Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 102: 239–250
- Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter S (2002) Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003566
- Searles G, McKendry RJ (1987) Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 14: 1164–1171
- Specks U (2007) Cyclophosphamide pulmonary toxicity. <http://www.uptodate.com>
- Totoritis MC, Tan EM, McNally EM et al. (1988) Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. *N Engl J Med* 318: 1431–1436
- Woude H van der, Zaagsma J, Postma DS et al. (2005) Detrimental effects of  $\beta$ -blockers in COPD. *Chest* 127: 818–824
- Zeeuw J de, Schuhmacher J, Schultze-Werninghaus G, Gillissen AG (2007) Nitrofurantoin-induced pulmonary injury. <http://www.uptodate.com>

Bitte beachten Sie:  
 Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**  
 Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online  
 individuell zusammengestellt.  
 Es ist immer nur eine Antwort möglich.

# CME-Fragebogen

## Welche Aussage zu arzneimittelinduzierten Lungenerkrankungen ist zutreffend?

- Mehr als 1000 Medikamente sind bekannte Auslöser.
- Ein bestimmtes Medikament kann nur eine definierte pulmonale Toxizität induzieren.
- Krankenhausbehandlungen wegen einer arzneimittelinduzierten Lungenschädigung implizieren häufig einen letalen Ausgang.
- Der größte Teil der arzneimittelinduzierten Lungenerkrankungen wird europaweit systematisch erfasst.
- Über die Häufigkeit der arzneimittelinduzierten Lungenerkrankungen existieren nur Schätzungen.

## Welches Symptom tritt häufig als initiales Zeichen bei arzneimittelinduzierten Lungenerkrankungen auf?

- Hämoptyse.
- Hypothermie.
- Dyspnoe, besonders bei Belastung.
- Pektangina.
- Eitriger Auswurf.

## Welche diagnostische Maßnahme gehört nicht zu den Standardverfahren bei Verdacht auf arzneimittelinduzierte Lungenerkrankung?

- Bestimmung der Diffusionskapazität.
- Offene Lungenbiopsie.
- HR-CT.
- Bronchoskopie mit BAL.
- Arzneimittelanamnese.

## Bei den arzneimittelinduzierten Lungenveränderungen ist welche Zuordnung „Typ der Veränderung ↔ Medikamenten Prototyp“ nicht zutreffend?

- Granulomatöse interstitielle Pneumonie ↔ Methotrexat.
- Fibrosierende Alveolitis ↔ Amiodaron.
- Eosinophile Pneumonie ↔ NSAR.
- Organisierende Pneumonie ↔ Bleomycin.
- Diffuser alveolärer Schaden ↔  $\beta$ -Blocker.

## Kein Risikofaktor für Methotrexat-induzierte pulmonale Toxizität ist:

- Rauchen.
- Pulmonale Beteiligung bei rheumatoider Arthritis.
- Diabetes mellitus.
- Junges Alter.
- Höheres Lebensalter.

## Durch Antagonisten des Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) zur Therapie der rheumatoiden Arthritis/chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wurden charakteristischerweise vermehrt Infektionen beobachtet durch:

- Helicobacter pylori*.
- Stenotrophomonas maltophilia*.
- Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*.
- M. tuberculosis*.
- Enterococcus faecalis*.

## Ein Bronchospasmus wird üblicherweise nicht hervorgerufen durch:

- Adenosin.
- Heroin.
- Theophyllin.
- $\beta$ -Blocker.
- ASS.

## Im Rahmen einer arzneimittelinduzierten Lungenschädigung wird ein trockener Husten üblicherweise nicht beobachtet nach Gabe von:

- ACE-Inhibitor.
- $\beta$ -Blocker.
- AT-II-Rezeptorantagonist.
- Methotrexat.
- ASS.

## Ein Risikofaktor für das Auftreten der Amiodaron-induzierten Lungenerkrankung ist nicht:

- Tagesdosen  $\geq 400$  mg.
- Höheres Lebensalter.
- Therapiedauer  $> 2$  Monate.
- Vorbestehende strukturelle Lungenerkrankung.
- EF  $< 30\%$ .

## Welche Aussage zur $\beta$ -Blocker-Therapie einer Herzkrankheit bei gleichzeitig bestehender obstruktiver Ventilationsstörung wie Asthma oder COPD ist zutreffend?

- $\beta$ -Blocker sind für die meisten Todesfälle im akuten Asthmaanfall verantwortlich.
- Jede obstruktive Ventilationsstörung ist eine absolute Kontraindikation für die Therapie mit  $\beta$ -Blockern.

- Patienten mit stabiler COPD ohne Anhalt für eine bronchiale Hyperreagibilität können mit einem  $\beta_1$ -selektiven Blocker behandelt werden.
- $\beta$ -Blocker wirken durch die Blockade präsynaptischer Autorezeptoren bronchodilatatorisch.
- Inhalative Kortikosteroide können die bronchialen Wirkungen von  $\beta_1$ -Blockern antagonisieren.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf [CME.springer.de](http://CME.springer.de) verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)