

Pneumologie 2018 · 15:404–412
<https://doi.org/10.1007/s10405-018-0209-3>
 Online publiziert: 25. September 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion

M. Kreuter, Heidelberg
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 T. Wessendorf, Essen



CrossMark

J. Schreiber¹ · U. Müller-Ladner²

¹Klinik für Pneumologie, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

²Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland

Rheumatherapie und Lungentoxizität

Hintergrund

Bronchopulmonale und pleurale Veränderungen sind bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen häufig. Die wesentlichen Differenzialdiagnosen sind bronchopulmonale oder pleurale Manifestationen der rheumatischen Grunderkrankung, Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, unabhängige Zweiterkrankungen sowie bronchopulmonale oder pleurale Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie. Gerade Letztere werden häufig nicht ausreichend in die oft herausfordernde Differenzialdiagnostik einbezogen.

» Von immenser praktischer Bedeutung ist der Ausschluss von Infektionen

Von immenser praktischer Bedeutung ist immer der Ausschluss von Infektionen. So wurde bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis per se ein erhöhtes Infektionsrisiko beschrieben. Die Mehrzahl der antirheumatischen Medikamente hat immunsuppressive Effekte, wodurch das Risiko von Infektionen, auch opportunistischen Infektionen, weiter zunimmt. Diese Infektionen können einen foudroyanten und atypischen Verlauf zeigen.

Nebenwirkungen an den Atmungsorganen wurden für zahlreiche verschiedenartige Arzneimittel, darunter auch zahlreiche antirheumatisch wirksame Substanzen beschrieben.

Die Datenbank www.pneumotox.com erfasst aktuell über 900 Medikamente und Prozeduren, die potenziell die Atmungsorgane schädigen können. Dabei handelt es sich auch um banale und als gut verträglich geltende, teilweise freiverkäufliche Medikamente oder Phytopharmaka [1].

Bronchopulmonale Medikamentennebenwirkungen können sich auf vielfältige Weise klinisch manifestieren. Das reicht vom banalen Husten, der Induktion von Bronchialobstruktionen bis zur Bronchiolitis obliterans mit oder ohne begleitende organisierende Pneumonie. Pneumotoxische Medikamente sind wichtige potenzielle Ursachen für Alveolitiden und Lungenfibrosen. Weitere Reaktionsmuster sind das nichtkardiogene Lungenödem, die diffuse alveoläre Hämorrhagie, das ARDS („acute respiratory distress syndrome“) und verschiedenartige eosinophile Lungenerkrankungen. Außerdem sind medikamentös induzierte Schädigungen der pulmonalen Blutgefäße (Vaskulitiden; pulmonale Hypertonie) möglich. Selten werden medikamenteninduzierte Pleuritiden oder Schädigungen der Atemmuskulatur beobachtet. Dabei können identische Schädigungsmuster durch strukturell und pharmakologisch unterschiedliche Medikamente verursacht werden, und einzelne Medikamente können verschiedene bronchopulmonale Krankheitsbilder induzieren [2–4].

Die Pathomechanismen sind vielfältig und oft nicht im Detail geklärt. Sie reichen von einer direkten Toxizität des Medikaments oder seiner Metaboliten über hyperergerge Reaktionen bis hin zur

Induktion von autoimmunen oder allergischen Reaktionen. Da die Lunge sowohl ein immunkompetentes als auch ein metabolisch aktives Organ mit einer individuellen Zytochrom-P450-Ausstattung ist, sind Arzneimittelinteraktionen, Enzyminduktion und -inhibition wahrscheinlich bedeutsam. Es können sowohl die Medikamente als auch deren Metabolite als Hapten, selten als Allergen wirken. Ein anderer potenzieller immunologischer Wirkmechanismus ist die medikamentöse Induktion eines sog. Danger-Signals, das seinerseits eine immunologische Kaskade mit Freisetzung von gewebs-toxischen Mediatoren, z. B. Perforinen, induziert. Das „p-i concept“ postuliert eine direkte Interaktion des Pharmakons oder Metaboliten mit immunkompetenten Zellen und deren konsekutive Aktivierung [5, 6].

» Die Pathomechanismen der Medikamentennebenwirkungen sind vielfältig

Das Spektrum der Medikamente zur Therapie rheumatologischer Erkrankungen ist breit und umfasst nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Glukokortikosteroide, Basistherapeutika (z. B. Methotrexat, MTX; Leflunomid; Sulfasalazin), zahlreiche Biologika, Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitoren und Januskinase(JAK)-Inhibitoren.

Im Folgenden wird ein Überblick über potenzielle Nebenwirkungen dieser Substanzgruppen an den Atmungsorganen gegeben.

Hier steht eine Anzeige.



Infobox 1 Pulmonale Nebenwirkungen von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), nach [1]

- Nichtkardiales Lungenödem
- Eosinophile Pneumonie, DRESS („drug rush eosinophilia syndrome“)
- Angioödem
- Bronchospasmus, potenziell fataler Asthmaanfall
- Anaphylaktoide Reaktion
- Intrathorakale Lymphadenopathie
- Singultus

Nichtsteroidale Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika gehören zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten überhaupt und sind teilweise frei verkäuflich. Bronchopulmonale Nebenwirkungen sind selten, können aber ein breites klinisches Spektrum umfassen (■ **Infobox 1**). Das bekannteste Beispiel ist die pseudoallergische Induktion von Asthmaanfällen und/oder anaphylaktoiden Reaktionen bei Patienten mit einem vorbestehenden Asthma und Analgetikaintoleranz. Sehr selten treten schwere, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen auf, wie ein nichtkardiales Lungenödem oder eine akute eosinophile Pneumonie [7–10].

Basistherapeutika**Methotrexat**

Methotrexat wird in der Rheumatologie in niedriger Dosis häufig eingesetzt. Eine bekannte Nebenwirkung ist die MTX-Pneumopathie, die in den letzten Jahren jedoch seltener geworden ist. Sie kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten und ist meist durch einen subakuten Beginn mit Husten, Dyspnoe, Fieber, pulmonalen Infiltraten und Leukozytose bei negativer Bakteriologie und einer restriktiven Ventilationsstörung mit Abfall des DLCO-Werts („diffusing capacity of the lung for carbon monoxide“) und p_aO_2 -Abfall gekennzeichnet. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist oft eine Lymphozytose, im Lungenparenchym histologisch eine Alveolitis und bei einem Teil der Patienten eine granulomatöse Entzündung nachweisbar. Ein perakuter Verlauf (diffuser Alveolarschaden

Infobox 2 Pulmonale Nebenwirkungen von Sulfasalazin, nach [1]

- Organisierende Pneumonie (OP; „bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia“, BOOP)
- Eosinophile Pneumonie, DRESS („drug rush eosinophilia syndrome“)
- Akute/subakute Pneumonitis/ Lungenfibrose
- Interstitielle Lungenerkrankung („interstitial lung disease“, ILD) mit granulomatöser Komponente
- Pleura-/Perikardergüsse, teilw. auf antinukleäre Antikörper (ANA-)positiv
- Intrathorakale Lymphadenopathie
- Systemische Vaskulitis

oder diffuse alveoläre Hämorrhagie) ist möglich.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind (opportunistische) Infektionen und pulmonale Manifestationen der Grunderkrankung, wofür eine frühzeitige bronchoskopische Klärung essenziell ist. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu einer pulmonalen Beteiligung bei der rheumatologischen Grunderkrankung kann schwierig sein.

Die Therapie einer MTX-Pneumopathie besteht in einer konsequenten Medikamentenkarenz, die bereits zu einer schnellen Besserung führen kann, und – je nach Schweregrad – in der Applikation von Glukokortikosteroiden. Über eine Toleranz dieser Substanz nach Reexposition wurde berichtet, allerdings wurden auch letale Verläufe beschrieben, sodass wir eine Reexposition nach einer MTX-Pneumopathie für kontraindiziert halten.

» Die Therapie einer MTX-Pneumopathie besteht in einer konsequenten Medikamentenkarenz

Kasuistisch wurde über die Induktion von pulmonalen und extrapulmonalen lymphoproliferativen Erkrankungen berichtet, z. B. eine lymphomatoide Granulomatose, mit und ohne Nachweis von EBV (Epstein-Barr-Virus), die teilweise

Infobox 3 Pulmonale Nebenwirkungen von Leflunomid, nach [1]

- Organisierende Pneumonie (OP; „bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia“, BOOP)
- Eosinophile Pneumonie, DRESS („drug rush eosinophilia syndrome“)
- Akute/subakute Pneumonitis/ Lungenfibrose/DAD – diffuser Alveolarschaden („diffuse alveolar damage“)
- Interstitielle Lungenerkrankung („interstitial lung disease“, ILD) mit granulomatöser Komponente
- Pulmonale Alveolarproteinose
- Pleura-, Perikardergüsse
- Pulmonalarterielle Hypertonie
- Lupus-Syndrom

eine spontane Remission nach Medikamentenkarenz zeigten.

Praktisch bedeutsam ist, dass MTX auch ohne manifeste Pneumopathie einen chronischen, unproduktiven Husten verursachen kann [11–17].

Sulfasalazin

Sulfasalazin kann in der Therapie der rheumatoiden Arthritis als Basistherapeutikum bei ungenügender Effektivität von MTX eingesetzt werden. Auch für diese Substanz wurde ein breites Spektrum von nichtinfektiösen pulmonalen Komplikationen beschrieben, u. a. eine sarkoidoseähnliche granulomatöse Entzündung, eosinophile Infiltrate und Alveolitiden (■ **Infobox 2**) [1].

Leflunomid

Auch für diese Substanz wurden Nebenwirkungen an den Atmungsorganen beschrieben, die ein breites Spektrum an potenziellen klinischen Manifestationen umfassen können, jedoch selten auftreten (■ **Infobox 3**) [1].

Biologika

Biologika sind Arzneimittel, deren aktiver Bestandteil mit biotechnologischen Methoden aus lebenden Organismen (häufig Mikroorganismen, z. B. E. coli) gewonnen wird. Dabei handelt es sich meist um komplexe Protein- bzw. Glykoproteinmoleküle: Hormone, Enzyme,

Hier steht eine Anzeige.



Antikörper, Zytokine, hämatopoetische Wachstumsfaktoren u. a.

Einen breiten Einsatz finden Antikörper in der Rheumatologie, die blockierend in das komplexe inflammatorische Netzwerk eingreifen, wie Anti-Tumornekrosefaktor(TNF)- α , Anti-Interleukin(IL)-6, Anti-IL1, B-Zell-Kostimulationsmolekül-Blocker, Anti-CD20, Anti-IL12 und Anti-IL17.

» Für die Mehrzahl der Antikörper wurden nichtinfektiöse pulmonale Nebenwirkungen beschrieben

Für die Mehrzahl dieser Antikörper wurden nichtinfektiöse pulmonale Nebenwirkungen beschrieben. Diese sind jedoch selten, und Infektionen sind auch hier die wichtigste Differenzialdiagnose.

Für Anti-TNF α -Antikörper wurden eine akzelerierte Bildung von pulmonalen Rheumaknoten und eine Pneumonitis mit nichtnekrotisierenden Granulomen, d. h. ein sarkoidoseähnliches Krankheitsbild mit pulmonalen und extrapulmonalen Manifestationen, sowie eine akute Progression einer pulmonalen Beteiligung bei rheumatoider Arthritis beschrieben. Darüber hinaus wird eine Potenzierung der pulmonalen Toxizität von MTX durch TNF α -Antagonisten diskutiert. Kasuistisch wurde auch über Fälle einer Pneumonitis und Fibrose durch den humanen Anti-TNF α -Antikörper Golimumab berichtet.

Nichtinfektiöse pulmonale Komplikationen unter einer Therapie mit Anti-TNF α -Antikörpern wurden bereits nach den ersten 2–3 Applikationen beobachtet. Bei Patienten mit vorbestehenden interstitiellen Lungenerkrankungen oder früherer Therapie mit MTX scheint das Risiko erhöht zu sein.

In der Rheumatologie wird auch ein Fusionsprotein aus der Fc-Region von Immunglobulin-G(IgG)-1 mit der extrazellulären Domäne von CTLA4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“, Abatacept) eingesetzt. Bei dieser Therapie wurden vermehrt Exazerbationen einer vorbestehenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung („chronic

Pneumologie 2018 · 15:404–412 <https://doi.org/10.1007/s10405-018-0209-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

J. Schreiber · U. Müller-Ladner

Rheumatherapie und Lungentoxizität

Zusammenfassung

In der Therapie rheumatischer Erkrankungen kommen zahlreiche verschiedene Medikamente zum Einsatz, die potenziell pneumotoxisch sein können. Medikamentennebenwirkungen an den Atmungsorganen können vielfältige bronchopulmonale Erkrankungen induzieren. Sie können vital bedrohlich verlaufen. Selten liegt ein pathognomonisches Muster vor, sodass medikamenteninduzierte Erkrankungen eine Differenzialdiagnose von pulmonalen Manifestationen der rheumatischen Grunderkrankung, Infektionen und anderen genuinen

pneumologischen Krankheiten darstellen. Die Diagnostik stützt sich vorwiegend auf den Nachweis eines kompatiblen Krankheitsbildes, den Ausschluss von Differenzialdiagnosen, die Bewertung des zeitlichen Zusammenhangs und der Effekte einer Medikamentenkaenz.

Schlüsselwörter

Bindegewebserkrankungen · Lungenfibrosen · Medikamentennebenwirkungen · Atmungsorgane · Biologica

Treatment of rheumatic diseases and pulmonary toxicity

Abstract

Rheumatic diseases are treated with manifold different drugs that can potentially be pneumotoxic. Adverse effects of drug therapy may induce a wide variety of bronchopulmonary and pleural disorders, which can have a life-threatening course. These side effects rarely have pathognomonic features; therefore, drug-induced diseases are relevant differential diagnoses of pulmonary manifestations of rheumatic diseases, infections, and other independent

genuine pulmonary diseases. Diagnosis is based mainly on verification of a compatible disease pattern and exclusion of differential diagnoses, as well as on assessment of the temporal relationship and the consequences of drug abstinence.

Keywords

Connective tissue diseases · Pulmonary fibrosis · Drug side effects · Respiratory system · Biologics

obstructive pulmonary disease“, COPD), bisher jedoch keine Lungenparenchymerkrankungen beobachtet.

Eine Therapie mit Anti-IL6 (Tocilizumab) kann durch eine Lungenfibrose, Alveolitis oder eine BOOP („bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia“)/organisierende Pneumonie kompliziert werden. Es wurde auch über eine letal verlaufende Exazerbation einer mit rheumatoider Arthritis (RA) assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung unter einer Therapie mit Tocilizumab berichtet.

Der Anti-CD20-Antikörper (Rituximab) finden eine breite Anwendung bei hämatologischen und rheumatologischen Erkrankungen. Nichtinfektiöse pulmonale Komplikationen sind selten und wurden bisher nahezu ausschließlich bei hämatologischen Patienten beobachtet. So wurden u. a. interstitielle Pneumonien, BOOP/OP, ARDS und diffuse

alveoläre Hämorrhagien beschrieben, die teilweise letal verlaufen sind.

In einer umfassenden retrospektiven Analyse wurde das Risiko für interstitielle Lungenerkrankungen bei einer Therapie mit Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Tocilizumab, Rituximab und Abatacept untersucht. Für alle diese Antikörper war das Risiko sehr gering, und es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen.

Der Anti-IL12-Antikörper Ustekinumab wird in der Therapie der Psoriasisarthritis eingesetzt. Auch für diesen Antikörper wurde kasuistisch über eine subakute interstitielle Pneumonitis und über eosinophile Infiltrate als nichtinfektiöse pulmonale Komplikationen berichtet. Ebenfalls in der Therapie der Psoriasisarthritis findet der Anti-IL17-Antikörper Secukinumab Anwendung. Für An-

Hier steht eine Anzeige.



ti-IL17 wurden bisher keine nichtinfektiösen pulmonalen Komplikationen beschrieben, allerdings erhöhen beide Antikörper das Risiko für unspezifische Pneumonien [1, 4, 18–34].

PDE4-Inhibitoren

Ein neues Therapieprinzip in der Behandlung der Psoriasisarthritis stellt die Hemmung der Phosphodiesterase 4 (PDE4) dar. Für den PDE4-Inhibitor Apremilast wurde bisher keine Pneumotoxizität beschrieben.

JAK-Inhibitoren

Ein weiteres neues Therapieprinzip besteht in der Hemmung der Januskinasen (JAK). Für den in der Therapie der rheumatoiden Arthritis von wenigen Jahren neu zugelassenen JAK-Inhibitor Baricitinib wurden bisher keine nichtinfektiösen bronchopulmonalen Komplikationen beschrieben.

Diagnostik und Management

Bei medikamentös induzierten Lungenkrankungen besteht nur selten ein pathognomonisches Muster oder Krankheitsbild. Oft wird sich der Kausalzusammenhang zwischen der Medikation und der bronchopulmonalen Schädigung nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nachweisen lassen. Die klinischen Manifestationen können ausgesprochen vielfältig sein.

» Die Diagnostik stützt sich auf das klinische Bild mit plausiblen zeitlichem Zusammenhang zur Exposition

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 und ggf. der histologischen Untersuchung des Lungenparenchyms. Der differenzialdiagnostische

Ausschluss ähnlicher Erkrankungen ist essenziell.

Es gibt zahlreiche Versuche, mit In-vitro-Methoden die Kausalität eines verdächtigen Medikaments zu beweisen. Dies ist bisher nicht sicher gelungen, und es wurden sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse berichtet. Die Interpretation von In-vitro-Ergebnissen muss mit sehr viel Vorsicht und immer im klinischen Kontext erfolgen.

Bedeutsam ist der Effekt einer Medikamentenkarenz. Diese führt jedoch nicht immer zu einer Verbesserung. Zum Beispiel ist bei medikamentös induzierten Lungenfibrosen die Schädigung oft irreversibel. Eine Reexposition birgt ein unkalkulierbares Risiko und ist selten indiziert. Eine Glukokortikosteroidtherapie sollte nur dann erfolgen, wenn sie aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes erforderlich ist, da sie die Beurteilung der Effekte der Karenz erschwert.

Je nach den Ergebnissen dieser Diagnostik wird empfohlen, die Wahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhangs in

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

einzuteilen.

In der klinischen Praxis wird es in der Regel sinnvoll sein, bei einem begründeten Verdacht die Therapie zu beenden und eine alternative Behandlung mit einem strukturell nicht verwandten Medikament zu initiieren [4, 35, 36].

Fazit für die Praxis

- Nahezu alle antirheumatisch wirksamen Medikamente können bronchopulmonale Nebenwirkungen haben.
- Infektionen sind die wichtigste Differenzialdiagnose.
- Bei begründetem Verdacht sind eine frühzeitige Diagnostik, eine Medikamentenkarenz und ggf. eine Behandlung der Nebenwirkungen erforderlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Schreiber

Klinik für Pneumologie, Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg,
Deutschland
jens.schreiber@med.ovgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Schreiber und U. Müller-Ladner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Camus P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. www.pneumotox.com. Zugegriffen: 10. Juni 2018
2. Schreiber J (2009) Medikamenteninduzierte parenchymatöse Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 6:316–327
3. Schreiber J (2009) Medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 6:113–124
4. Schreiber J, Camus P (2016) Medikamenteninduzierte Lungenerkrankungen. In: Kreuter M, Constabel U, Kirsten D, Herth F (Hrsg) Seltene Lungenerkrankungen. Springer, Heidelberg, S 111–126
5. Matsuno O (2012) Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 31:13–39
6. 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
7. Schreiber J, Schreiber C (2007) Noncardiogenic Pulmonary Edema due to Ibuprofen. *Respiration* 74:697
8. Allen J (2004) Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med* 25:77–88
9. Babu K (2004) Marshall B Drug-induced airway diseases. *Clin Chest Med* 25:113–122
10. Camus P, Bonniaud P, Fanton A et al (2004) Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 25:479–519
11. Camus P, Fanton A, Bonniaud P et al (2004) Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 71:301–326
12. Clearkin R, Corris PA, Thomas SHL (1997) Methotrexate pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Postgr Med J* 73:603–604
13. Alarcón 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
14. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO et al (2000) Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 15:373–381
15. Cannon G (1997) Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 23:917–937
16. Suemori K, Hasegawa H, Ishizaki J et al (2015) Methotrexate-associated Lymphoproliferative

Hier steht eine Anzeige.



- Disease with Multiple Pulmonary Nodules in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Intern Med 54:1421–1425
17. Shimada K, Matsui T, Kawakami M et al (2007) Methotrexate—related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 36:64–67
 18. Cunnane G, Warnock M, Kenneth H et al (2002) Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 47:445–449
 19. Ostör AJK, Chilvers ER, Somerville MF et al (2006) Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 33:622–628
 20. Braun J, Brandt J, Listing J et al (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 359(9313):1187–1193
 21. Kramer N, Chuzhin Y, Lee D et al (2002) Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 47:670–671
 22. Vavricka SR, Wettstein T, Speich R et al (2003) Pulmonary granulomas after tumour necrosis factor alpha antagonist therapy. Thorax 58:278–279
 23. Miyagi R, Ideguchi H, Soga T et al (2014) Development of pulmonary and cardiac sarcoidosis during etanercept therapy. Int J Rheum Dis 17:810–812
 24. Massara A, Cavazzini L, La Corte R et al (2010) Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new “class effect” paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. Semin Arthritis Rheum 39:313–319
 25. Bhamra I, Stevens R (2012) Pulmonary Sarcoidosis following Etanercept Treatment. Case Rep Rheumatol. <https://doi.org/10.1155/2012/724013>
 26. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P et al (2009) Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. Rheumatology 48:883–886
 27. Allanore Y, Devos G, Caramella FC et al (2006) Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. Ann Rheum Dis 65:834–835
 28. Ostor AJK, Crisp AJ, Scott DGI (2004) Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. BMJ 329(7477):1266
 29. Villeneuve E, St-Pierre A, Haraoui B (2006) Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. J Rheumatol 33:1189–1193
 30. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P et al (2015) Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. Arthritis Res Ther 17:319
 31. Kremer JM, Dougados M, Emery P et al (2005) Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 52:2263–2271
 32. Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al (2006) Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 54:2807–2816
 33. Hadjinicolaou AV, Nisar NK, Bhagat S et al (2011) Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. Rheumatology 50:2297–2305
 34. Hansen B, Kavanaugh A (2016) Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol 12(10):1027–1036
 35. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J (2004) Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. Clin Chest Med 25:25–35
 36. Flieder D, Flieder D (2004) Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. Clin Chest Med 25:37–45

DZK-Tuberkulosepreis

Preis für wissenschaftliche und mediale Beiträge

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e.V.) schreibt den mit **2.500 Euro** dotierten Preis für die beste wissenschaftliche oder mediale Arbeit aus dem Themengebiet der Tuberkulose aus. Ausgezeichnet werden Veröffentlichungen, die wesentlich zum Verständnis der Entstehung oder Bekämpfung der Tuberkulose beitragen. Eingereicht werden können Arbeiten der letzten beiden Jahre, die bereits veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht sind.

Bitte senden Sie Ihre Arbeit bis zum **31. Dezember 2018** an das DZK:

- **online** unter info@dzk-tuberkulose.de oder
- **postalisch** in 4-facher Ausfertigung an das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Walterhöferstrasse 11, Haus Q, 14165 Berlin

Für Rückfragen stehen wir unter **030/81490922** zur Verfügung