

Pneumonitis unter niedrig dosierter Methotrexat-Therapie

Luzia Nigg, Clemens Caspar, Edelbert Imhof

Erster Fall

Eine 70jährige Patientin suchte wegen seit 2 Wochen bestehender nicht-pleuritischer linksseitiger Thoraxschmerzen, Palpitationen, Halsschmerzen und Mundtrockenheit die Notfallstation auf. Bei normalem Status, unauffälligem Thoraxröntgenbild und EKG, negativen Herzenzymen, einem CRP von 32 mg/l und, abgesehen von einer leichten normochromen Anämie (Hb 11,2 g/dl), unauffälligem Blutbild, wurden die Beschwerden als muskuloskelettales Schmerzsyndrom beurteilt und die Patientin mit Paracetamol behandelt. 5 Tage später wurde sie wegen zunehmender Dyspnoe, Temperaturen bis 38 °C, trockenen Hustens und persistierender Thoraxschmerzen wieder eingewiesen.

In der persönlichen Anamnese bestand eine seronegative rheumatoide Arthritis, die 1982 diagnostiziert und in den ersten Jahren intermittierend mit Goldpräparaten behandelt wurde. Wegen generalisierter schmerzhafter Synovitiden wurde 5 Monate vor der Zuweisung eine Therapie mit niedrig dosiertem Prednison (5 mg täglich) begonnen und in den letzten 3 Monaten mit Methotrexat 12,5 mg i.m.

einmal wöchentlich ergänzt. Darunter verschwanden die Symptome der Synovitiden und die Patientin war von seiten der rheumatoiden Arthritis beschwerdefrei. An weiteren Medikamenten nahm die Patientin Rofecoxib 25 mg und Enalapril 20 mg täglich ein.

Im *Eintrittsstatus* fand sich eine Patientin in stark reduziertem Allgemeinzustand. BD 150/95 mm Hg, P 100/min, regelmässig, Temperatur 36,7 °C, Atemfrequenz 38/min, generalisiert verschärftes Atemgeräusch, feinblasige inspiratorische Nebengeräusche über der rechten und linken Lunge.

Die arterielle Blutgasanalyse ergab mit 10 Litern Sauerstoff per Nasensonde eine O₂-Spannung von 8,3 kPa bei normalem pH und normaler CO₂-Spannung. Das CRP war auf 231 mg/l angestiegen. Weitere pathologische Laborbefunde waren: eine leichte Leukozytose von 9700/μl (85% Neutrophile, 0,6% Eosinophile, 0,3% Basophile, 3,8% Monozyten, 8,2% Lymphozyten), eine Thrombozytose von 445 000/μl, eine normozytäre Anämie mit einem Hb von 9,1 g/dl, GOT 62 IU/l, GPT 184 IU/l, LDH 343 IU/l, Albumin 28 g/l, D-Dimere 1,94 μg/ml (N <0,36). INR und Fibrinogen waren im Normbereich.

Korrespondenz:
Dr. med. E. Imhof
Medizinische Klinik
Pneumologie
Stadtpital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich

Edelbert.Imhof@triemli.stzh.ch

Abbildung 1.

Thoraxröntgenbild mit disseminierten, fleckförmigen Infiltraten in allen Lungenlappen ohne zusätzlichen Pleuraerguss.



Abbildung 2.
CT-Thorax mit disseminierten,
fleckförmigen Infiltraten in
allen Lungenlappen ohne
zusätzlichen Pleuraerguss.



Das konventionelle Thorax-Röntgenbild und das CT-Thorax zeigten disseminierte, fleckförmige Infiltrate in allen Lungenlappen ohne zusätzlichen Pleuraerguss (Abb. 1 und 2). Dopplerechokardiographisch bestand eine mittelschwere pulmonalarterielle Hypertonie (RVP über RAP 42 mm Hg) bei normaler Linksherzfunktion.

Trotz initialer BiPAP-Beatmung über eine Gesichtsmaske und antibiotischer Therapie mit Clarithromycin und Amoxicillin/Clavulansäure verschlechterte sich der Zustand der Patientin und sie musste am zweiten Tag unter dem klinischen Bild eines ARDS intubiert werden.

Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde durchgeführt und ergab eine Lymphozytose von 79% mit einem CD4/CD8-Quotienten von 3,3. Die ausgedehnte infektiologische Diagnostik in der BAL, im Blut und im Urin blieb negativ. Ein Vaskulitis-Screening (Rheumafaktoren, ANCA, ANA negativ) war unauffällig.

Somit ergab sich der dringende Verdacht auf eine akute Methotrexatpneumonitis mit zusätzlicher «drug-related» Hepatitis. Unter einer hochdosierten Steroidtherapie (2 Tage 1 g Methylprednisolon, 3 Tage 100 mg Prednisolon i.v.) kam es zur raschen Besserung der respiratorischen Situation und zur Regredienz des CRP auf 19 mg/l. Nach rascher Reduktion der Steroiddosis auf 10 mg Prednisolon täglich verschlechterte sich am 6. Tag erneut der Zustand, so dass die Patientin tracheotomiert wurde. Die wegen des erneuten Anstiegs der CRP eingeleitete antibiotische Therapie mit Meropenem und Netilmicin wurde nach nochmals negativer bakte-

riologischer Untersuchung gestoppt. Erst unter nochmaliger hochdosierter Steroidtherapie (50 mg Prednisolon täglich p.o.) über weitere 3 Wochen besserte sich der Zustand. Die Patientin konnte am 22. Hospitalisationstag nach Hause entlassen werden. Lungenfunktionell bestand zu diesem Zeitpunkt noch eine mittelschwere Restriktion (TLC 50% Soll, FVC 48% Soll), welche ebenso wie die interstitiellen und alveolären Lungeninfiltrate nach einem weiteren dreimonatigen Verlauf vollends verschwand.

Zweiter Fall

Eine 68jährige Patientin wurde wegen trockenen Hustens, Dyspnoe, AZ-Verschlechterung mit Fieber bis 38 °C und zunehmender respiratorischer Insuffizienz trotz antibiotischer Therapie mit Clarithromycin zur stationären Abklärung eingewiesen.

Die Patientin litt seit 10 Jahren an einer Polymyalgia rheumatica, welche seit 3 Monaten mit Methotrexat 15 mg einmal wöchentlich i.m., mit 6 mg Prednisolon und 200 mg Celecoxib täglich behandelt wurde. Ein Diabetes mellitus Typ 2 war mit Glimepirid eingestellt. An weiteren Medikamenten nahm die Patientin täglich Propanolol, Acetylsalicylsäure, Hydrochlorthiazid, Omeprazol, Alendronat, Folsäure, Calciumcarbonat, Cholecalciferol und Simvastatin ein. Im *Eintrittsstatus* fand sich eine tachypnoische, afebrile Patientin in reduziertem Allgemeinzustand mit pulmonal feinblasigen inspiratorischen Nebengeräuschen basal bds.

Es zeigten sich folgende pathologischen Laborbefunde: Leukozytose von 11 200/ μ l (81% Neutrophile, 11% Monozyten, 11% Lymphozyten), BSR 87 mm/h, CRP 154 mg/l, LDH 401 IU/l. Die Blutgasanalyse ergab eine schwere respiratorische Partialinsuffizienz (pO_2 5,3 kPa, pCO_2 4,58 kPa, Sauerstoffsättigung 82%, pH 7,57 bei Zimmerluft). Lungenfunktionell bestand eine mittelschwere restriktive Ventilationsstörung ohne Obstruktion (TLC 54% Soll, FVC 61% Soll). Das HR-CT ergab eine retikuläre, peripher betonte Strukturverdichtung beider Lungen. Bioptisch und mittels BAL konnte ein infektiöser Prozess weitgehend ausgeschlossen werden. Im transbronchialen Biopsiematerial zeigte sich eine leichte interstitielle Fibrose mit Verbreiterung der Alveolarsepten. Die antinukleären Antikörper waren mit 1:40 (Norm <1:20) leicht erhöht, die Rheumafaktoren und die Anti-DNS-Antikörper hingegen waren negativ. Die Befunde auch dieser Patienten waren vereinbar mit einer Methotrexatpneumonitis, weshalb Methotrexat sistiert und eine Therapie mit 50 mg Prednison p.o. eingeleitet wurde. Unter mehrmonatiger Therapie mit Prednison in ausschleichender Dosierung kam es zu einer *restitutio ad integrum*.

Kommentar

Methotrexat wird als häufigste DMARD («disease modifying antirheumatic drug») bei der rheumatoiden Arthritis in niedrig dosierter oraler oder parenteraler Form verwendet. Trotz allgemein guter Verträglichkeit kann es gelegentlich, wie unsere beiden Fälle illustrieren, zu sehr schweren, potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen kommen. An pulmonalen Komplikationen werden opportunistische Infekte (*Pneumocystis carinii* und seltener

CMV-, Kryptokokken-, Aspergillen-, Histoplasmen-, Parainfluenzapneumonien) und relativ häufig in 0,3–11,6% der Fälle auch interstitielle Pneumopathien beschrieben [1]. Bei den letzteren werden zwei verschiedene Krankheitsbilder unterschieden, einerseits die häufigere akute interstitielle Pneumonitis und andererseits eine chronische meist irreversible interstitielle Fibrose. Teilweise bestehen beide Formen bei ein und demselben Patienten nebeneinander [2].

Die genaue Pathogenese der akuten Methotrexatpneumonitis ist nicht geklärt. Die pulmonalen Nebenwirkungen von Methotrexat sind nicht mit einem Folsäuremangel assoziiert [1]. Für eine Hypersensitivitätspneumonitis und gegen eine rein toxische Genese sprechen das gute Ansprechen auf Glukokortikoide und die nicht eindeutige Abhängigkeit von der Dosis. Eine Methotrexatpneumonitis tritt zumeist innerhalb der ersten 5 Therapiemonate auf, wurde aber schon nach einmaliger Gabe von nur 12,5 mg Methotrexat und in anderen Fällen erst nach dreijähriger Therapie oder nach Absetzen von Methotrexat beschrieben [4]. Auf einen immunologisch vermittelten Zellschaden weisen zudem die BAL-Befunde mit Lymphozytose (sowohl erhöhter als auch erniedrigter CD4/CD8-Quotient) und teilweise milder Eosinophilie hin. Unter Steroidtherapie kommt es in vielen Fällen innerhalb einiger Monate zur Normalisierung der radiologischen Befunde, des pulmonalen Gasaustausches und der Lungenvolumina. Gelegentlich werden spontane Remissionen unter fortbestehender Methotrexattherapie beobachtet, und nicht in jedem Fall kommt es nach Wiederbeginn einer Methotrexattherapie zu einem schweren Pneumonitis-Rezidiv. Diese Tatsache wird von einigen Autoren als Argument gegen die Hypersensitivitätstheorie aufgeführt und eine idiosynkratische Reaktion wird postuliert [1].

Die Risikofaktoren der akuten interstitiellen Pneumonitis sind unklar und die Zusammenhänge ungenügend belegt. Mögliche Risikofaktoren sind höheres Alter, Diabetes mellitus, Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion, rheumatoide Arthritis, DMARD (v.a. Gold), NSAR, Applikationsdauer und Dosis von Methotrexat, Rauchen, vorbestehende Lungenerkrankung und abnormes Thoraxröntgenbild [3, 4]. Ob allenfalls die kombinierte Therapie mit Methotrexat und Cox-Inhibitor (erster Fall: Rofecoxib, zweiter Fall: Celecoxib) ein erhöhtes Risiko darstellt, ist unbekannt. Methotrexat wird bei vorbestehender Lungenerkrankung, bei interstitiellen Veränderungen im Thoraxröntgenbild und bei einer Kombination mehrerer der möglichen Risikofaktoren nur bei dringender Indikation empfohlen.

Die häufigsten Symptome der Methotrexatpneumonitis sind Atemnot und ein meist trocken-

Tabelle 1. Methotrexatpneumonitis: Modifizierte Diagnose-Kriterien nach Searles [3].

Hauptkriterien

- Radiologisch interstitielle oder alveoläre Lungeninfiltrate
- Negative Blut- und Sputumkulturen
- Bioptisch unspezifische Bronchiolitis / interstitielle Pneumonitis mit Riesenzellen ohne Hinweise für pathogenetisch wichtige Mikroorganismen

Nebenkriterien

- Atemnot <8 Wochen
- Nicht-produktiver Husten
- Im Blutbild Leukozyten $\leq 15\,000/\text{ml}$ (\pm Eosinophilie)
- PO_2 in der Eintritts-Blutgasanalyse bei Zimmerluft <7,5 kPa, SaO_2 <90%
- Lungenfunktionell restriktive Ventilationsstörung und erniedrigte Diffusionskapazität <70% Soll

ner Husten. In zwei Dritteln der Fälle besteht auch Fieber. Gelegentlich klagen die Patienten über pleuritische Thoraxschmerzen. Die Symptome können sowohl subakut als auch akut auftreten. Im Status sind eine Tachypnoe, diskontinuierliche pulmonale Nebengeräusche und eine Zyanose häufige Befunde. Nicht selten stehen spärliche auskultatorische Befunde in starkem Kontrast zu schweren radiologischen Veränderungen.

Im Thorax-Röntgenbild sind meist bilaterale und basallbetonte interstitielle oder gemischt interstitiell-alveoläre Infiltrate zu sehen. Pleuraergüsse und eine hiläre oder mediastinale Lymphadenopathie sind selten.

Die Laboruntersuchungen sind unspezifisch. 90–95% der Patienten haben eine Hypoxämie. Im Blutbild besteht in einigen Fällen eine leichte Leukozytose ohne Linksverschiebung und eine milde Eosinophilie. Gelegentlich ist die LDH erhöht. Die BAL ist zum Ausschluss einer infektiösen Ursache, insbesondere *Pneumocystis carinii*, wichtig und zeigt meist eine Hyperzellulärität mit Lymphozytose.

Zumeist ist die Methotrexatpneumonitis eine Ausschlussdiagnose. Differentialdiagnostisch müssen infektiöse Ursachen, Lungenembolien und eine rheumatoide Lungenerkrankung ausgeschlossen werden. Zur Diagnose werden zumeist die modifizierten Kriterien von Searles, et al. [3, 5] (Tab. 1) verwendet. Sind 2 der 3 Hauptkriterien und 3 bzw. 2 der 5 Nebenkriterien, wie in den beiden vorgestellten Fällen vorhanden, ist eine Methotrexatpneumonitis gesichert bzw. sehr wahrscheinlich.

Die Therapie der Methotrexatpneumonitis beruht auf Erfahrung aus Fallschilderungen. Neben einer supportiven Behandlung scheint das Stoppen von Methotrexat einleuchtend und von einer Reexposition [6] wird dringend abgeraten. Es besteht keine Evidenz für eine präventive Wirkung von Kortikosteroiden, sie scheinen aber die Erholung bei etablierter Erkrankung zu beschleunigen. Dies zeigte sich deutlich bei unserem ersten Fallbeispiel, wo eine zu schnelle Reduktion der Steroide zu einer massiven Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik führte. Insgesamt erfolgte bei beiden von uns geschilderten Patientinnen eine dreimonatige Steroidtherapie in ausschleichender Dosierung bis zur vollständigen klinischen, radiologischen und lungenfunktionellen Normalisierung der Befunde.

Die Methotrexatpneumonitis ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Mortalität bis 17% [6]. Nach Überbrückung der akuten Situation ist die Prognose gut und unter adäquater Therapie ist eine *restitutio ad integrum* zu erwarten. Patienten, die unter Methotrexattherapie stehen, sollten über diese potentielle Nebenwirkung aufgeklärt werden. Bei Auftreten entsprechender pulmonaler Symptome muss Methotrexat abgesetzt werden. Leider kann die Methotrexatpneumonitis durch regelmässige lungenfunktionelle Messungen nicht vorzeitig diagnostiziert werden [7]. Eine sehr sorgfältige Medikamentenanamnese ist von vitaler Bedeutung, da die Pneumonitis auch Wochen nach Absetzen von Methotrexat auftreten kann.

Literatur

- 1 Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434–9.
- 2 Van der Veen MJ, Dekker JJ, Dinant HJ, van Soesbergen RM, Bijlsma JW. Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1766–8.
- 3 Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1997;127:356–64.
- 4 Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373–81.
- 5 Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1164–71.
- 6 Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829–37.
- 7 Cottin V, Tebib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933–8.