

## Seltener Verlauf einer bekannten Nebenwirkung

## ARDS durch Methotrexat

Manuel Bürgi<sup>a</sup>, dipl. Arzt; Dr. med. Michael Stephan<sup>b</sup>; Dr. med. Marek Nemec<sup>a</sup><sup>a</sup> Innere Medizin und <sup>b</sup> Anästhesie/Intensivmedizin, Spital Oberengadin, Samedan

## Fallbericht

Der 83-jährige wurde uns durch den Hausarzt wegen morgendlichen Fröstelns, Dyspnoe und erhöhter Entzündungszeichen stationär zugewiesen.

## Status und Befunde

Der Patient war bei Eintritt kreislaufstabil (Blutdruck 144/84 mm Hg, Puls 78/min), tachydyspnoeisch (Atemfrequenz 24/min), afebril und wies eine spontane Sauerstoffsättigung von 88% auf. In der nativen arteriellen Blutgasanalyse auf 1700 Meter über dem Meer betrug der pH 7,43, PaO<sub>2</sub> 7,4 kPa, PaCO<sub>2</sub> 4,23 kPa, BE -2,3 mmol/l. Klinisch waren inspiratorisch beidseitige basale Rasselgeräusche auskultierbar. Im Labor fielen eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) von 61 mg/l, eine erhöhte Plasmaglukose von 19,2 mmol/l sowie eine Thrombozytopenie von 95 G/l auf. Die Leukozyten befanden sich mit 5,5 G/l im Normbereich. Der Urinstatus war mit einem Harnwegsinfekt vereinbar. Das konventionelle Röntgenbild des Thorax zeigte ein Infiltrat im linken Unterlappen (Abb. 1).



Manuel Bürgi

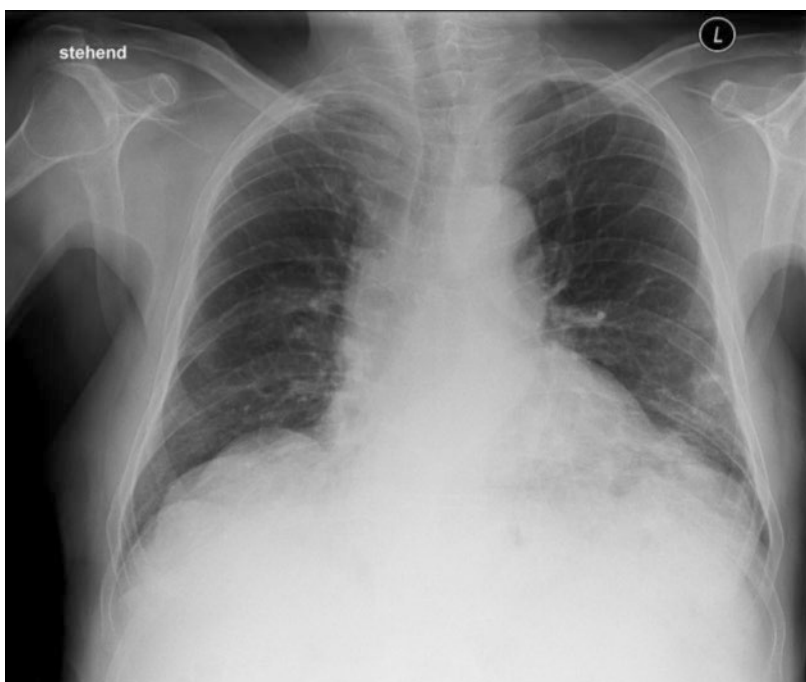


Abbildung 1: Röntgen-Thorax bei Eintritt des Patienten.

## Persönliche Anamnese

Aus der persönlichen Anamnese ist zu erwähnen, dass der Patient 4 Monate vor dieser Hospitalisation ein histologisch gesichertes bullöses Pemphigoid entwickelte, welches nach fehlendem Ansprechen auf topische Steroide seit 5 Wochen mit oralen Steroiden (initial Prednison 60 mg/Tag mit Dosisreduktion um 10 mg/Woche bis auf 20 mg/Tag bei Eintritt) und wöchentlichem Low-dose-Methotrexat (kumulativ 50 mg) therapiert wurde. Als Folge der Steroidtherapie wurde sein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 schwer einstellbar. Die übrige Medikation bestand aus Amlodipin und Candesartan bei arterieller Hypertonie, Lansoprazol bei Refluxbeschwerden, Simvastatin bei Dyslipidämie und Zolpidem bei Bedarf.

Zwei Wochen vor der Hospitalisation wurde der Patient wegen eines Harnwegsinfekts bereits während sieben Tagen mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt.

## Diagnose, Verlauf und Therapie

Bei der Diagnose einer Community-acquired Pneumonie (CAP) starteten wir mit Piperacillin/Tazobactam aufgrund vorbestehender Antibiotikatherapie, um gleichzeitig die CAP und den Harnwegsinfekt zu behandeln. In der Urinkultur wuchsen *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis*. Aufgrund der intermediären Resistenz auf Piperacillin/Tazobactam wechselten wir die Antibiotikatherapie auf Imipenem. Die wöchentliche Applikation von Methotrexat (MTX) wurde gestoppt, die Prednisontherapie mit 20 mg/d fortgeführt.

Innett weniger Tage kam es zu repetitiven Fieberepisoden und zu einer progredienten respiratorischen Partialsuffizienz. Im Labor verzeichneten wir einen Anstieg des CRP bis auf 259 mg/l unter laufender Antibiotikatherapie. Im konventionellen Thorax-Röntgen sahen wir eine bilaterale Ausbreitung und Zunahme der pulmonalen Infiltrate (Abb. 2). Nachdem durch eine nicht-invasive Ventilation keine suffiziente Oxygenation mehr erreicht werden konnte, wurde der Patient am Tag 7 intubiert. Der CT-Befund zeigte ausgedehnte konfluierende pneumonische Infiltrate beidseits und milchglasartige Transparenzminderungen. Nach Ausschluss einer kardialen Genese mittels Echokardiographie bestand bei erfüllten Diagnosekriterien und einem PaO<sub>2</sub>/

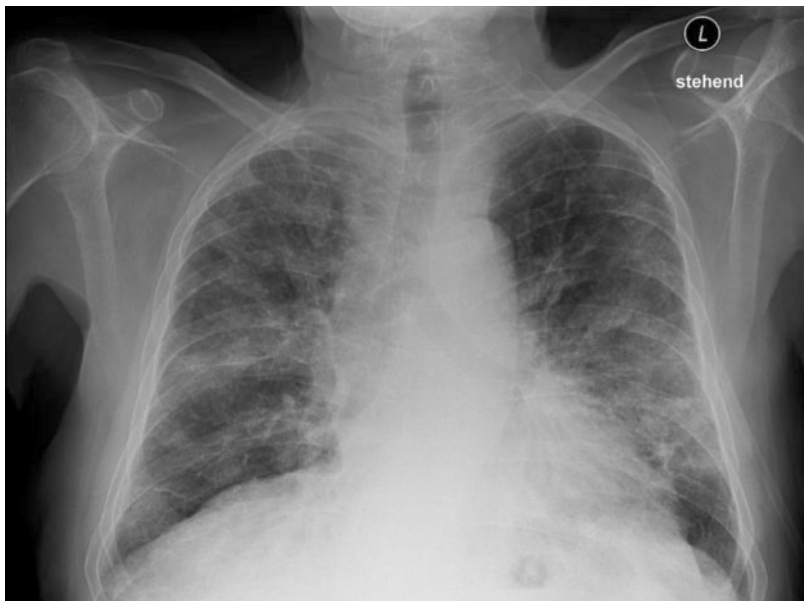


Abbildung 2: Röntgen-Thorax vor Intubation.



Abbildung 3: CT-Thorax nach Intubation.

Tabelle 1: Die Berliner Definition des «Acute Respiratory Distress Syndrome» (ARDS), adaptiert nach [11].

	ARDS		
	Mild	Mittel	Schwer
<b>Zeitpunkt</b>	Akutes Auftreten innerhalb einer Woche		
<b>Thorakale Bildgebung</b>	Beidseitige Verdichtungen in Röntgen oder Computertomogramm		
<b>Ursache des Lungenödems</b>	Respiratorisches Versagen, welches nicht vollständig durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklärbar ist (beurteilt durch Echokardiographie)		
<b>Oxygenation</b>	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 201–300 mm Hg mit PEEP/CPAP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 101–200 mm Hg mit PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 mm Hg mit PEEP ≥ 5 cm H <sub>2</sub> O

Abkürzungen: CPAP = kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck; PEEP = positiver end-expiratorischer Druck

FiO<sub>2</sub> von 48 mm Hg das klinische Bild eines schweren ARDS (Abb. 3, Tab. 1).

Es erfolgte eine notfallmässige Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) zur Suche eines Infekts. Angesichts der Möglichkeit einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (Steroide und Methotrexat als Risikofaktor, keine Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Prophylaxe) wurde anschliessend die bestehende Antibiotikatherapie mit Imipenem durch Trimethoprim/Sulfamethoxazol hochdosiert ergänzt.

Die BAL ergab eine ausgeprägte Lymphozytose von 85% ohne Hinweise für *Pneumocystis jirovecii*, eine Neoplasie oder einen bakteriellen, mykobakteriellen oder fungalen Infekt. Der CD4/CD8-Quotient lag mit 1,8 im Normbereich. Alle PCR-Analysen auf die häufigsten viralen und atypischen bakteriellen Erreger blieben negativ. HIV wurde ausgeschlossen. Sämtliche mikrobiologische Untersuchungen inkl. Blutkulturen und Trachealsekret blieben negativ.

Aufgrund der BAL-Lymphozytose als Surrogat für Steroidsensitivität sowie fehlendem Erregernachweis entschieden wir uns am Folgetag der Intubation für eine hochdosierte Steroidtherapie mit initial 1 g Methylprednisolon pro Tag, welche wir im Verlauf auf 1 mg/kg Körpergewicht reduzierten.

Nach Ausschluss eines Infektes und bei erfüllten Diagnosekriterien nach Searles [1] stellten wir die Diagnose einer Methotrexat-Pneumonitis (Tab. 2).

Nach initialer Verbesserung der Oxygenation und der Entzündungsparameter kam es zu einer erneuten respiratorischen Verschlechterung, welche nach Diagnostik mittels Computertomographie des Thorax durch zentrale Lungenembolien erklärt werden konnte. Die prophylaktische Antikoagulation erhöhten wir auf eine therapeutische Dosis. Am Tag 10 nach Intubation erhielt der Patient eine dilatative Tracheotomie. Der weitere Verlauf wurde durch eine ventilatorassoziierte

Tabelle 2: Diagnose-Kriterien für eine Methotrexat-Pneumonitis nach Searles und McKendry [1].

Hauptkriterien
Radiologischer Nachweis von interstitiellen oder alveolären Lungeninfiltraten
Histologischer Nachweis einer Hypersensitivitätspneumonitis ohne Hinweis für pathogenetische Mikroorganismen
Negative Sputum- und Blutkulturen
Nebenkriterien
Atemnot < 8 Wochen
Nicht-produktiver Husten
Sauerstoffsättigung < 90% in Raumluft
DLCO < 70% des altersentsprechenden Sollwerts
Leukozyten ≤ 15000/ml

Pneumonie sowie eine obere gastrointestinale Blutung durch mechanische Irritation der Ernährungssonde kompliziert. Deshalb musste eine Breitspektrum-Antibiotikatherapie sowie passager eine PEG-Sonde eingesetzt werden.

Schliesslich konnte der äusserst kooperative und lebenswillige Patient am Tracheostoma geweant und am Tag 25 nach Intubation dekanüliert werden. Wir entliessen den Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 15 mg Prednison in die stationäre pulmonale Rehabilitation.

Einen Monat später konnte der Patient selbständig 30-minütige Spaziergänge ohne zusätzliche Sauerstofftherapie durchführen. In der pneumologischen Nachkontrolle waren im Thorax-Röntgen noch peripher betonte interstitielle Lungenveränderungen zu sehen (Abb. 4). In der Lungenfunktion war eine leichte Restriktion mit leichtgradig eingeschränkter Diffusionskapazität nachweisbar. Die Ruhe-O<sub>2</sub>-Sättigung betrug 92%. Der Patient kehrte wenige Wochen nach der Rehabilitation in seinen Sommerwohnsitz nach Italien zurück. Nach erfreulichem Verlauf kam es 4 Monate nach Spitalaustritt zu einem Sturz mit fataler Hirnblutung unter Antikoagulation.

## Diskussion

Eine steroidsparende Basistherapie mit Low-dose-Methotrexat wird bei vielen Autoimmunerkrankungen

aufgrund der günstigen antiproliferativen, entzündungshemmenden und immunmodulierenden Effekte angewendet. Auch beim bullösen Pemphigoid gilt diese als Standardtherapie und wurde bei unserem Patienten richtigerweise gewählt [2]. Neben relativ häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen, welche auf eine präventive Folsäuresubstitution gut ansprechen, kann es selten zu potenziell lebensbedrohlicher Organtoxizität kommen (Leber, Lunge, Knochenmark, Niere).

Die Lungentoxizität präsentiert sich mit sowohl akuter als auch chronischer Symptomatik und ist häufiger in den ersten Behandlungsmonaten. Bei symptomatischen oder asymptomatischen radiologischen Lungenparenchymveränderungen unter Methotrexat-Therapie ist an eine Infektion (inkl. opportunistischen Keime), Methotrexat-induzierte v.a. lymphoproliferative Neoplasie, Methotrexat-Pneumonitis, aber auch an eine pulmonale Manifestation der rheumatologischen Grunderkrankung zu denken. Die Prävalenz der Methotrexat-Pneumonitis wird in der Literatur zwischen 0,5% (prospektive Kohorte) und 3–7% (retrospektive Daten) beschrieben [3].

Wie bei anderen medikamentös induzierten Lungenschäden kann Methotrexat mehrere unspezifische histopathologische Reaktionsmuster auslösen. Die häufigste Form ist eine Hypersensitiväts-pneumonitis, ähnlich derjenigen bei organischer Antigenexposition. Die anderen Muster beinhalten organisierende Pneumonie, akute interstitielle Pneumonitis (diffuser Alveolarschaden) mit nicht-kardiogenem Lungenödem, chronische interstitielle Pneumonien bis zur Lungenfibrose oder selten eine Pleuritis mit Pleuraerguss.

Die Pathogenese der akuten Methotrexat-Pneumonitis ist ungeklärt und vermutlich multifaktoriell. Neben der immunologischen Hypersensitivitätsreaktion (Fieber, Eosinophilie, Lymphozytenprädominanz in der BAL) wird eine direkt toxische Wirkung von Methotrexat postuliert [4]. Diskutiert wird auch eine durch Methotrexat gestörte Immunabwehrreaktion gegen latente oder erworbene virale Infekte, welche in einer Pneumonitis resultiert.

Einige Risikofaktoren werden bei der Entstehung einer Methotrexat-Pneumonitis diskutiert (Tab. 3). Unser Patient wies mit hohem Alter, Hypoalbuminämie und Diabetes mellitus gleich mehrere Risikofaktoren auf.

Ein Patient mit Methotrexat-Pneumonitis stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Einerseits ist die klinische Manifestation mit Dyspnoe, nicht-produktivem Husten mit oder ohne Fieber unspezifisch. Andererseits existiert kein spezifischer diagnostischer Test. In der Literatur wird eine Zusammenstellung diagnosti-

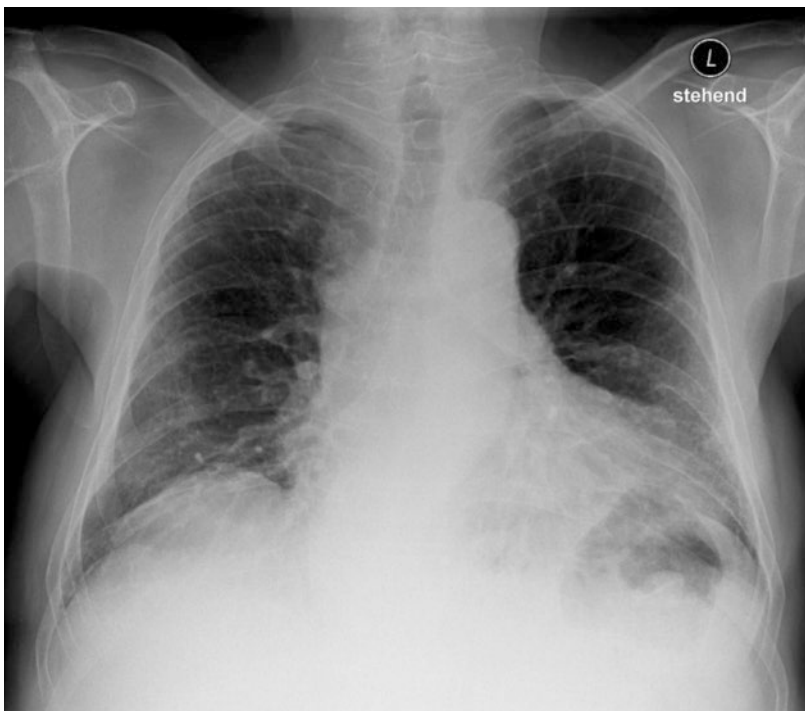


Abbildung 4: Röntgen-Thorax nach Entlassung aus stationärer Rehabilitation.

**Tabelle 3:** Diskutierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Methotrexat-Pneumonitis [12].

Alter >60 Jahre
Rheumatoide pleuropulmonale Mitbeteiligung
Vorgängiger Gebrauch von «disease-modifying anti-rheumatic drugs» (DMARD)
Hypoalbuminämie
Diabetes mellitus
Höhere Methotrexat-Dosis
Vorbestehende Lungenerkrankung
Pathologische Lungenfunktionsprüfung oder Thoraxröntgenbild vor Therapiebeginn
Eingeschränkte Nierenfunktion

scher Kriterien vorgeschlagen (Tab. 2) [1]. Diese sind jedoch nicht klinisch prospektiv validiert, weshalb die Methotrexat-Pneumonitis eine Ausschlussdiagnose bleibt. Diese basiert auf der passenden Symptomatik, der Methotrexat-Einnahme, radiologischem Befund, Ausschluss anderer, v.a. infektiöser Ursachen, BAL und ggf. Biopsiebefund sowie dem Verlauf nach Absetzen des Methotrexats.

Eine Methotrexat-Pneumonitis gilt als sehr wahrscheinlich, wenn 2 von 3 Hauptkriterien und 3 von 5 Nebenkriterien erfüllt sind. Unser Patient erfüllte diese Kriterien.

Ein auffälliges Thorax-Röntgenbild impliziert die Durchführung einer High-resolution-Computertomographie. Hier finden sich typischerweise bilaterale diffuse milchglasartige Infiltrate mit oder ohne Konsolidationsarealen. Bei chronischem Verlauf kann das radiologische Bild einer Lungenfibrose vorliegen. Korrespondierend zum Ausmass der radiologischen Veränderungen findet sich lungenfunktionell eine Restriktion und Diffusionsstörung und blutgasanalytisch eine Hypoxämie.

Die BAL stellt einen wichtigen Abklärungsschritt dar, insbesondere zum Ausschluss infektiöser Ursachen. Unter Methotrexat-Therapie können gewöhnliche sowie opportunistische Infektionen auftreten, insbesondere *Pneumozystis jirovecii* (PCP), Pilze, Mykobakterien, seltener Cytomegalie-Virus, Herpes zoster, Nocardien, Kryptokokken oder Histoplasmen.

Eine PCP-Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Bactrim®) ist gemäss Literatur bei Methotrexat-Therapie in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden nicht zwingend.

Der BAL-Befund bei Methotrexat-Pneumonitis ist unspezifisch, allerdings wurden mehrere zytologische Muster beschrieben [5]. Bei vorgängig gesunder Lunge erscheint typischerweise ein mit einer Hypersensitivitätspneumonitis vereinbarer Befund mit Lymphozytenprädominanz, was wir auch bei unserem Patienten

gesehen haben. Bei rheumatoider Arthritis dagegen ist die Lymphozytose weniger ausgeprägt und eine Neutrophilie zu sehen. Wahrscheinlich erklärt bei rheumatoider Arthritis die subklinische Lungenbeteiligung durch den entzündlichen Grundprozess den Unterschied.

Die CD4/CD8-Ratio, welche bei klassischer Hypersensitivitätspneumonitis (wie z.B. Vogelzüchterlunge) erniedrigt ist, ist wenig hilfreich bei der Methotrexat-Pneumonitis, da sie sowohl erhöht, erniedrigt oder auch normal sein kann.

Therapeutisch ist die wichtigste Massnahme das Absetzen von Methotrexat. Eine Reexposition von Methotrexat sollte vermieden werden. Das pathophysiologische Konzept einer Hypersensitivitätspneumonitis impliziert den therapeutischen Einsatz von hochdosierten Glukokortikoiden, obwohl prospektive Studien fehlen. Gemäss Fallserien beschleunigen Steroide die Erholung, verhindern die Mortalität aber nicht.

Bei schwerem Verlauf wird eine empirische Antibiotikatherapie begonnen, während die Abklärungsresultate abgewartet werden. Dabei ist auch an PCP zu denken.

In unserem Fall ist auffallend, dass der Patient bei Eintritt bereits unter ausschleichender Steroidtherapie von 20 mg Prednison war. Möglicherweise genügte die Dosisreduktion von Prednison für die Entstehung der Lungentoxizität.

Bei schweren Verläufen ist eine supportive Behandlung mit Sauerstofftherapie und assistierter Ventilation notwendig. Die meisten Patienten mit Methotrexat-Pneumonitis erholen sich ad integrum, eine Progression zur Lungenfibrose ist selten. Dennoch ist in der Literatur eine Mortalität von 11–30% beschrieben. Häufiger und mit schwerwiegendem Verlauf tritt die Methotrexat-Pneumonitis in den ersten Monaten der Methotrexat-Behandlung auf [6–8].

Die schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt vor dem Beginn einer Methotrexat-Therapie die Durchführung eines Thorax-Röntgen. Zudem sollten unter laufender Therapie 2 bis 4 wöchentlich die Leber- und Nierenwerte kontrolliert werden [9]. Bei abnormaler Leber- oder Nierenfunktion soll eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Während der Therapie wird eine Folsäuresubstitution empfohlen, um die Nebenwirkungen (Stomatitis, Knochenmarksdepression) zu vermindern. Die Folsäuresubstitution reduziert jedoch das Risiko einer Methotrexat-Pneumonitis nicht. Eine routinemässige Prüfung der Lungenfunktion vor und während der Therapie mit Methotrexat konnte keinen Benefit im Erkennen einer Methotrexat-Pneumonitis aufzeigen [10].

Korrespondenz:  
 Dr. med. Marek Nemeč  
 Facharzt Allgemeine Innere  
 Medizin/Pneumologie  
 Medizinische Klinik,  
 Spital Oberengadin  
 Via Nouva 3  
 CH-7503 Samedan  
 nemeč.marek[at]spital.net

Unser Fall zeigt auf, dass eine Therapie mit Methotrexat neben schleichend verlaufenden interstitiellen Lungenveränderungen selten auch zum fulminanten Verlauf mit klinischem Bild eines ARDS führen kann.

#### Verdankungen

Die Autoren danken Dr. med. Thomas Rothe, Chefarzt Innere Medizin und Pneumologie, Zürcher Höhenklinik Davos, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die praxisrelevanten Ratschläge. Ebenfalls danken wir Dr. med. Jens Fischer, Chefarzt Radiologie Spital Oberengadin, für die zur Verfügung gestellten radiologischen Bilder.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 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(6):1164–71.
- 2 Schulze F, Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Bullöses Pemphigoid. *Der Hautarzt.* 2013;64(12):931–45.
- 3 Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, Wiswell R, Dawson JK. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):79–83.
- 4 Kim YJ, Song M, Ryu JC. Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(4):451–8.
- 5 D'Elia T. Methotrexate-induced pneumonitis: heterogeneity of bronchoalveolar lavage and differences between cancer and rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy-Drug Targets.* 2014;13(1):25–33.
- 6 Imokawa S, Colby T, Leslie K, Helmers R. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15(2):373–81.
- 7 Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1647–50.
- 8 Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1100–4.
- 9 Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. Empfehlung Basistherapie Methotrexat. 3/2017. <http://www.rheuma-net.ch/Richtlinien>
- 10 Cottin V, Tébib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest.* 1996;109(4):933–8.
- 11 The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669
- 12 Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;127(5):356–64.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Methotrexat kann in 1 bis 7% zu einer Pneumonitis führen, die selten auch fulminant und tödlich verlaufen kann. Diese Nebenwirkung kann durch Folsäuresubstitution nicht vermieden werden. Aufgrund von relativ häufigem Gebrauch von Methotrexat ist bei unspezifischer respiratorischer Symptomatik an eine Methotrexat-Pneumonitis zu denken. Die Patienten sind über die potentielle Symptomatik vor Therapiebeginn entsprechend aufzuklären.
- Die Diagnose einer Methotrexat-Pneumonitis ist eine Ausschlussdiagnose. Diese beruht auf Kombination von respiratorischer Symptomatik, radiologischem Befund, Resultaten der BAL oder Lungenbiopsie und negativer Mikrobiologie.
- Der Ausschluss einer Infektion ist von zentraler Bedeutung, da opportunistische Infektionen (u.a. *Pneumocystis*-Pneumonie) bei immunsupprimiertem Patienten die entscheidende Differentialdiagnose darstellen. Eine medikamentöse Pneumonitis kann aber auch einer opportunistischen Infektion vorausgehen.