

Rheumatoide Arthritis

Interstitielle Lungenerkrankungen unter Methotrexat nicht vermehrt



Die Gabe von Methotrexat steigert das Risiko für Lungenerkrankungen nicht.

Hintergrund und Fragestellung: Die pulmonale Toxizität von Medikamenten findet in den letzten Jahren verstärkt wissenschaftliche Beachtung. Methotrexat (MTX) steht unter Verdacht, das Risiko für das Auftreten interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) zu erhöhen. Im Bereich der Rheumatologie zählt Methotrexat zu den am häufigsten verordneten Wirksubstanzen unter den DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug). In der Pneumologie ist Methotrexat in der Sarkoidosetherapie die Wirksubstanz der Wahl zur steroidsparenden immunsuppressiven Kombinationstherapie. Vor diesem Hintergrund ist eine belastbare Datenbasis zur Therapiesicherheit von Methotrexat von großem Interesse, die mit dieser Studie erweitert werden sollte.

Patienten, Methoden und Ergebnisse: Eine dänische Arbeitsgruppe analysierte 30.512 Patientendaten aus dem Dänischen Nationalen Patientenregister sowie dem DANBIO-Register für rheumatische Erkrankungen für den Zeitraum von 1997 bis 2015. Die Diagnosen „Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)“ und „Respiratorische Insuffizienz“ wurden mit der Dauermedikation aus dem Dänischen „Prescription Register“ verglichen. Mittels Cox-Regression-Analyse wurde eine Assoziation von MTX und pulmonaler Toxizität geprüft adjustiert nach Alter, Geschlecht und Komedikation mit ebenfalls potenzieller Pneumotoxizität (z. B. Amiodaron, Nitrofurantoin). Die Inzidenz (Standardized Incidence Ratios, SIRs) von pulmonalen Erkrankungen wurde in der Kohorte mit der Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung verglichen.

Von den 30.512 Rheumapatienten wurden 60 % der Patienten mindestens einmal mit MTX behandelt, 35 % der Patienten mit Sulfasalazin und 6 % der Patienten erhielten eine potenziell lungentoxische Komedikation mit Amiodaron oder Nitrofurantoin. 27 % der Patienten hatten im 5-Jahres-Follow-up kein potenziell pneumotoxisches Medikament verschrieben bekommen. MTX zeigte keine Assoziation mit einer erhöhten Lungentoxizität bei Patienten mit mindestens einer Verschreibung. (ILD: HR 1,00; 95%-KI 0,78–1,27); respiratorisches Versagen: HR 0,54; 95-KI 0,43–0,67. Die Inzidenz (SIR) einer ILD war zwar bei MTX-behandelten Rheumapatienten 3- bis 4-mal höher, unterschied sich jedoch nicht von der Inzidenz bei Rheumapatienten in der Allgemeinbevölkerung. Somit ließ sich kein erhöhtes ILD-Risiko für Rheumapatienten unter MTX-Therapie belegen.

– **Kommentar von**
Prof. Dr. med. Martin Kohlhäufel

Ergebnis wiederholt bestätigt

Die Mehrzahl der pulmonalen Manifestationen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wird während der ersten 5 Erkrankungsjahre diagnostiziert. Bei 10–20% der Patienten kann den Gelenkbeschwerden eine Lungenbeteiligung vorausgehen. Dieses generelle Risiko einer pulmonalen Beteiligung wird nach der aktuellen großen dänischen Kohortenstudie durch eine MTX-Therapie offensichtlich nicht erhöht. Dabei wurden weitere lungentoxische Wirkstoffe bei der Komedikation berücksichtigt (z. B. Amiodaron, Nitrofurantoin). Die Ergebnisse werden durch eine weitere aktuelle französische Studie bei 1.223 Patienten mit RA unterstützt, die auch keinen Einfluss der MTX-Therapie auf die ILD-Entstehung zeigen konnte [2]. Im Gegenteil: Rheumapatienten mit MTX waren deutlich seltener von ILD betroffen als Rheumapatienten ohne MTX. In einer früheren, 2014 publizierten Untersuchung fanden sich ebenfalls keine belastbaren Hinweise, dass MTX eine ILD hervorrufen kann [3]. Die Inzidenz einer akuten Pneumonitis unter MTX wurden in der dänischen und französischen Kohortenstudie nicht erfasst [4].

Literatur

1. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev.* 2020;29:190146
2. Juge PA, Lee JS, Lau J et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79 (Suppl 1):25
3. Conway R, Low C, Coughlan RJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2014;66:803-12
4. Imokawa S, Colby TV, K O Leslie et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15(2):373-81

Originalie

Ibftel H, Jacobsen K, Kopp TI et al. Treatment with methotrexate and risk of lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study from denmark. *Ann Rheum Dis.* 2020;79 (Suppl 1):147-8



Prof. Dr. med. Martin Kohlhäufel

Lungenpraxis
Eltinger Str. 51
71229 Stuttgart-Leonberg
mjkohlhaeufl@t-online.de