

Interstitielle Lungenerkrankung bei rheumatischen Erkrankungen

B. Mosheimer-Feistritz, I. Tancevski, J. Löffler-Ragg

Die Prävalenz der diffusen interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) beträgt 60-80/100000, davon treten ca. 50% im Rahmen einer Idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) auf, gefolgt von Lungenfibrosen bei rheumatischen Erkrankungen (1). Eine Lungenbeteiligung bei einer rheumatischen Erkrankung ist ein wichtiger prognostischer Faktor für die Morbidität und Mortalität dieser Patienten. So stellt eine kardiopulmonale Beteiligung im Sinne einer ILD und/oder pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mittlerweile die Haupttodesursache bei Pat. mit systemischer Sklerose (SSc) dar (2). Daher sind das rechtzeitige Erkennen einer pulmonalen Beteiligung und eine wirksame Therapie besonders wichtig.

Rezent wurden 167 Kollagenosepatienten unserer pulmologischen Ambulanz retrospektiv hinsichtlich einer möglichen Lungenbeteiligung evaluiert. Bei 12,6% aller erfassten Patienten bestand eine Lungenfibrose, unter Patienten mit SSc (n=72) lag der Anteil sogar bei 23,6%.

Das Risiko eine ILD zu entwickeln hängt stark vom Antikörperprofil der Grunderkrankung ab. So ist bei der rheumatoiden Arthritis (RA) neben dem männlichen Geschlecht und einer Raucheranamnese die Seropositivität ein Hauptrisikofaktor für eine RA-ILD (3). Bei SSc sind Scl-70 Antikörper prädisponierend für die Entwicklung einer ILD (4)). So waren auch in unserer Auswertung 75% der Patienten mit Lungenfibrose Scl-70 positiv. Ein Screening bezüglich einer Lungenbeteiligung von Patienten mit jenen rheumatischen Erkrankungen, die mit einer hohen Inzidenz einer Lungenfibrose einhergehen (SSc, seropos. RA, Antisynthetasesyndrom und der Mischkollagenosen) erscheint somit sinnvoll.

Allerdings gibt es derzeit keine Leitlinien für ein systematisches Screening bezüglich einer ILD bei rheumatischen Erkrankungen. In unserer Ambulanz werden zur Basisabklärung eine Spirometrie +/- Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung, sowie ein Lungenröntgen und eine Echokardiographie durchgeführt. Es ist zu bedenken, dass eine FVC >80% eine signifikante ILD nicht ausschließt (5). Die Durchführung einer DLCO Messung, eine ausführliche sowie spezifische Anamnese und ggf. Messung der O₂-Sättigung bzw. BGA nach Belastung sollten daher erwogen werden. Bei symptomatischen Patienten veranlassen wir auch bei unauffälligen funktionellen Befunden eine Computertomographie des Thorax. Diese Untersuchung erlaubt in den meisten Fällen auch die Zuordnung des Fibroseusters, im Fall der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen hauptsächlich NSIP +/- OP und UIP. Das Fibrosemuster ist sowohl für die Prognose als auch die Therapieplanung relevant.

Zur medikamentösen Therapie der ILD bei rheumatischen Erkrankungen gibt es nur wenige Daten aus prospektiven kontrolliert randomisierten Studien. So konnte die Scleroderma-Lung-Study-I (SLS-I) bei Patienten mit SSc-ILD zeigen, dass eine orale Therapie mit Cyclophosphamid die Lungenfunktion und subjektive Atemnot im Vergleich zu Placebo moderat, aber signifikant besserte (6). In der Nachfolgestudie SLS-II wurde beobachtet, dass MMF bei diesen Patienten gleich wirksam, jedoch besser verträglich als Cyclophosphamid ist (7).

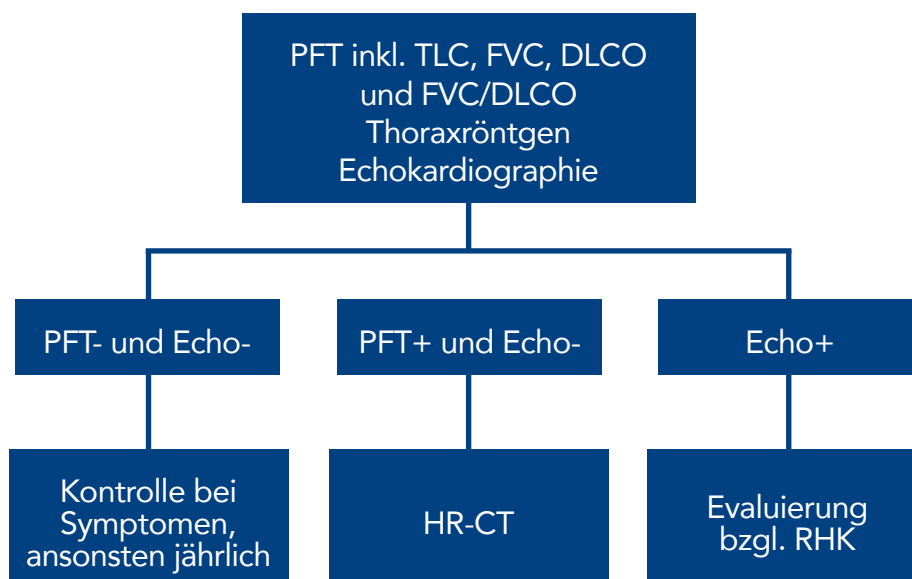
Weiterhin besteht jedoch der Bedarf für neue effektivere Therapiestrategien.

Derzeit sind zwei antifibrotische Substanzen, Nintedanib und Pirfenidon, für die Behandlung der IPF zugelassen. Nintedanib zeigte im SSc Mausmodell antifibrotische und antiinflammatorische Wirkung (8), eine mögliche Wirkung auf die SSc-ILD beim Menschen wird derzeit in einer randomisiert kontrollierten Studie untersucht. Pirfenidon führte in einer Fallserie mit 5 Patienten zu einer Verbesserung der FVC bei Patienten mit SSc und ILD (9), eine randomisiert kontrollierten Studie ist geplant.

Weitere mögliche Therapiestrategien beinhalten immunsuppressive Ansätze. Mehrere kleinere Fallserien zeigen einen positiven Effekt einer Therapie mit Rituximab bei SSc-ILD (10, 11, 12), weiters wird die Wirkung von Abatacept und Tocilizumab bei SSc-ILD dzt. untersucht.

Neben der spezifischen Therapie sollte man zudem bei ILD Patienten eine effektive Refluxtherapie und supportive Maßnahmen (LTOT, Atemphysiotherapie und Impfungen/ Pneumocystisprophylaxe bei Immunsuppression) nicht außer Acht lassen.

Möglicher Abklärungs-Algorithmus zur Lungenbeteiligung bei Kollagenosen:



- (1) Epidemiology of interstitial lung diseases. Valeyre D, Presse Med. 2010 Jan;39(1):53-9. doi: 10.1016/j.lpm.2009.09.015. Epub 2009 Dec 4.
- (2) Interstitial lung disease in systemic sclerosis, Wells AU, Semin Respir Crit Care Med. 2014 Apr;35(2):213-21. doi: 10.1055/s-0034-1371541
- (3) Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Giles JT, Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1487-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203160. Epub 2013 May 28.
- (4) Connective tissue disease-related interstitial lung disease. Demoruelle MK, Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Feb;30(1):39-52. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.006. Epub 2016 Jul 7.
- (5) Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. Suliman YA, Arthritis Rheumatol. 2015 Dec;67(12):3256-61. doi: 10.1002/art.39405.
- (6) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. Tashkin DP, N Engl J Med. 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
- (7) Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Tashkin DP, Lancet Respir Med. 2016 Sep;4(9):708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25.
- (8) Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. Huang J, Ann Rheum Dis. 2016 May;75(5):883-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207109. Epub 2015 Apr 9.
- (9) Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. Miura Y, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014 Oct 20;31(3):235-8.
- (10) Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. Moazedi-Fuerst FC, Scand J Rheumatol. 2014;43(3):257-8. doi: 10.3109/03009742.2013.869617. Epub 2014 Mar 11.
- (11) Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. Bosello SL, Semin Arthritis Rheum. 2015 Feb;44(4):428-36. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002. Epub 2014 Sep 8.
- (12) Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. Keir GJ, Eur Respir J. 2012 Sep;40(3):641-8. doi: 10.1183/09031936.00163911. Epub 2012 Jan 26.