

## Rheumatische Erkrankungen

# Auf Lungenbeteiligung screenen und behandeln

**Eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) kann als gefährliche Komorbidität im Verlauf praktisch aller entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auftreten. In den vergangenen Jahren konnte für eine Reihe von Therapien die Wirksamkeit in dieser Indikation gezeigt werden. Entsprechende Empfehlungen in den Guidelines werden derzeit überarbeitet.**

Die Häufigkeit einer interstitiellen Lungenerkrankung ist bei verschiedenen rheumatischen Grunderkrankungen sehr unterschiedlich. Am höchsten ist das Risiko bei der systemischen Sklerose (SSc), wo bis zu 50 Prozent der Patienten betroffen sind. Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) hingegen liegt die Prävalenz einer Lungenbeteiligung bei 2 bis 10 Prozent, was sich aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung allerdings in relativ hohen absoluten Patientenzahlen niederschlägt, wie Prof. Dr. Oliver Distler, Klinikdirektor der Klinik für Rheumatologie am Universitätsspital Zürich, erläuterte. Hinzu kommt, dass sich eine ILD in Zusammenhang mit einer RA häufig mit dem prognostisch ungünstigen Bild einer UIP (usual interstitial pneumonia) präsentiert, mit Tendenz zur Progression.

### Alle Patienten mit systemischer Sklerose auf Lungenbeteiligung screenen

Für alle SSc-Patienten wird gleich bei Diagnosestellung ein Screening auf ILD empfohlen. Dies schliesst eine hochauflösende Computertomographie (HRCT) ein. Als Basisuntersuchungen sollten ein Lungenfunktionstest (mit Bestimmung der forcierten Vitalkapazität [FVC] sowie der Diffusionskapazität) und eine Auskultation erfolgen. Zumindest die Lungenfunktionsprüfung sollte in regelmässigen Abständen wiederholt werden; ob und wie oft die HRCT wiederholt wird, ist eine Frage der individuellen Einschätzung (1). Auf die HRCT sollte nicht verzichtet werden, denn Studiendaten zeigen, dass Auffälligkeiten in der Bildgebung bereits sichtbar sind, bevor es zu pathologischen Befunden in der Lungenfunktion kommt (2). Die Lungenfunktionsprüfung sei daher keine geeignete Screeninguntersuchung, so Distler. Auch Symptome sind nicht verlässlich: Eine Analyse der Population der SENSICIS-Studie zeigt, dass 30 Prozent der Patienten mit bestätigter, fortgeschrittener ILD keine Dyspnoe aufwiesen (3).

Bei rheumatoider Arthritis ist die Indikationsstellung aufgrund der deutlich niedrigeren Prävalenz von ILD deutlich schwieriger. Hier helfen mehrere Algorithmen, die RA-Patienten mit erhöhtem ILD-Risiko anhand klinischer Parameter identifizieren sollen. Distler wies auf die Publikation einer spanischen Gruppe hin, die anhand von Patientencharakteristika, Symptomen und Untersuchungsergebnis-

sen einen Risikoscore definiert, der den Weg zur HRCT weist (4).

Patienten mit ILD sollten engmaschig überwacht werden. Für SSc-Patienten, die eine ILD haben, werden regelmässige Wiederholungen der HRCT (über die Häufigkeit besteht kein Konsens), der Lungenfunktionsprüfung, der Messung der Sauerstoffsättigung unter Belastung sowie der Erfassung der Symptome empfohlen (1). Dieses Monitoring sei von hoher Wichtigkeit, so Distler; eine ILD kann rasch progredient verlaufen, und Verschlechterungen sind bei SSc-ILD mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (5). Auch für die RA konnte eine Assoziation zwischen einer Abnahme der FVC und der Mortalität nachgewiesen werden (6). Daher müsse das therapeutische Paradigma die Prävention einer Progression sein, so Distler.

### Progression der ILD ist mit Mortalität assoziiert

Eine Progression ist häufig: Daten aus der EUSTAR-Kohorte zeigen, dass innerhalb von 1 Jahr rund 30 Prozent der Patienten mit SSc-ILD in unterschiedlichem Ausmass davon betroffen sind. Allerdings zeigen Auswertungen dieser Kohorte über einen längeren Zeitraum, dass auf ein Jahr mit Progression häufig eine Phase der Stabilität folgt und es umgekehrt bei stabilen Patienten innerhalb des nächsten Jahres zu einer Progression kommen kann (7). Die Frage, welche Patienten behandelt werden sollen, könne daher derzeit auf Basis der Evidenz nicht eindeutig beantwortet werden, so Distler. An seinem Zentrum wird eine Therapie begonnen, sobald eine SSc-ILD im HRCT eindeutig nachweisbar ist.

Mittlerweile stehen zur Therapie einer Rheuma-ILD mehrere Optionen zur Verfügung: Bereits vor fast 20 Jahren konnte die Wirksamkeit von Cyclophosphamid in einer kontrollierten Studie gezeigt werden (8). Das Problem von Cyclophosphamid liegt jedoch in der Toxizität, weshalb die gleiche Gruppe einige Jahre später eine Studie mit Mycophenolat und Cyclophosphamid als Vergleichssubstanzen durchführte. Hier konnte zwar keine Überlegenheit für Mycophenolat gezeigt werden (9), aufgrund der besseren Verträglichkeit werde heute aber Mycophenolat meist der Vorzug gegeben, erläutert Distler.

Auch für den gegen Interleukin-6 gerichteten Antikörper Tocilizumab konnte in einer Phase-III-Studie eine Wirksam-

keit gezeigt werden, allerdings mit dem formalen Problem, dass die Lungenfunktion als sekundärer Endpunkt definiert war und der primäre Endpunkt, nämlich eine Besserung der Hautsymptomatik, nicht erreicht wurde (10). Auf jeden Fall war die Wirkung auf die Lungenfunktion in einer Population mit früher inflammatorischer, diffuser Erkrankung sehr deutlich – was Tocilizumab zu einer naheliegenden Therapie für Patienten macht, die den Einschlusskriterien dieser Studie entsprechen. Allerdings wies Distler darauf hin, dass Patienten mit diesen Charakteristika im klinischen Alltag selten sind.

### **Gute Daten für Nintedanib bei SSc-ILD und RA-ILD**

Die SENSICIS-Studie schloss eine vergleichsweise viel breitere Population ein und untersuchte die Wirksamkeit des Tyrosinkinaseinhibitors Nintedanib. In einer nicht selektierten SSc-ILD-Kohorte würden rund 40 Prozent der Patienten den Einschlusskriterien von SENSICIS entsprechen, so Distler. Nintedanib erwies sich dabei gegenüber Placebo als überlegen und reduzierte die Abnahme der FVC über 1 Jahr um 40 Prozent, wobei rund die Hälfte der Studienpopulation als Hintergrundtherapie Mycophenolat erhielt. Die Überlegenheit von Nintedanib blieb auch im zweiten Behandlungsjahr erhalten. In der Langzeitstudie SENSICIS-ON zeigte sich auch im dritten Jahr ein Abfall der Lungenfunktion, der den Werten in der Verumgruppe der kontrollierten Studie entspricht. Dies zeige, so Distler, dass es einen anhaltenden antifibrotischen Effekt gebe, der auch auf lange Sicht Lungenvolumen erhalte.

In der INBUILD-Studie wurde Nintedanib in einer breiten Population von Patienten mit unterschiedlichen, progredient verlaufenden Formen der ILD untersucht, darunter auch RA-ILD. Die Studie verlief insgesamt positiv; eine Subgruppenanalyse zeigt bei Patienten mit einer ILD im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen in der Nintedanibgruppe einen jährlichen Verlust von 75,9 ml gegenüber 178,6 ml in der Placebogruppe – und damit eine signifikante Überlegenheit der Studienmedikation (11).

Distler wies auch darauf hin, dass Rituximab seit Jahren in der Indikation SSc-ILD eingesetzt werde, obwohl dafür nur eine schwache Evidenz zur Verfügung gestanden habe. In der Phase-III-Studie RECITAL wurde Rituximab in einer Population von Patienten mit unterschiedlichen ILD mit Cyclophosphamid verglichen. Dabei ergab sich ein ähnliches Resultat wie mit Mycophenolat: Der primäre Endpunkt Überlegenheit wurde nicht erreicht, aber die Verträglichkeit war besser (12).

Für Pirfenidon, das in der Indikation idiopathische Pulmonalfibrose zugelassen ist, gibt es bislang weniger überzeugende Daten. Eine Phase-III-Studie in einer gemischten Population hatte Probleme mit der Rekrutierung und ist nach wie vor nicht publiziert; Kongresspräsentationen zeigen kein günstiges Ergebnis. Publiziert ist die TRAIL-Studie, die Pirfenidon bei Patienten mit RA-ILD untersuchte. Die Studie verfehlte den primären Endpunkt einer FVC-Abnahme um mindestens 10 Prozent. Jedoch bezeichnete Distler diesen Endpunkt als unglücklich gewählt. Betrachtet man den sekundären Endpunkt der Veränderung der FVC (in SENSICIS und INBUILD der primäre Endpunkt), so zeigt sich eine gute

Wirksamkeit von Pirfenidon. Dies ist vor allem auf die Subpopulation der Patienten mit UIP-Muster im HRCT zurückzuführen (13).

Alles in allem können auf Basis dieser Studien für die Behandlung einer SSc-ILD Cyclophosphamid, Nintedanib und Tocilizumab mit Oxford-Evidenz-Level 1 empfohlen werden. Für die RA-ILD gilt dies nur für Nintedanib. Level-2-Evidenz besteht für Mycophenolat und Rituximab bei der SSc-ILD und für Pirfenidon bei der RA-ILD. Entsprechende Leitlinienempfehlungen sollen noch in diesem Jahr publiziert werden.

### **Hohes Risiko für interstitielle Lungenerkrankung auch bei Psoriasisarthritis**

Eine ebenfalls im Rahmen des EULAR 2023 vorgestellte Studie der skandinavischen NorForsk-Kollaboration untersuchte das Risiko für die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung in einer grossen Kohorte von mehr als 30 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasisarthritis (PsA) unter Biologikatherapie aus den skandinavischen Registern. Dabei zeigte sich für beide Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, und zwar um den Faktor 10 für die Entwicklung einer ILD bei RA und um den Faktor 5 bei PsA. Während dies für die RA bereits länger bekannt ist, war das Ergebnis hinsichtlich der PsA überraschend. Die Kombination eines Biologikums mit Methotrexat hatte keinen Einfluss auf dieses Risiko (14). Im Rahmen der Diskussion der Studie wurde auf die überraschend hohe Inzidenz von ILD bei PsA hingewiesen. Studienautorin Sella Aarrestad Provan vom Diakonhjemmet Hospital, Center for Treatment of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (REMEDY), wies darauf hin, dass bislang zu dieser Frage nur sehr wenige Daten publiziert worden seien und dass die Resultate der aktuellen Studie nun in anderen Kohorten bestätigt werden müssten. Leider erlauben die zur Verfügung stehenden Daten keine weitere Aufschlüsselung hinsichtlich zusätzlicher Risikofaktoren wie zum Beispiel Adipositas. ▲

#### **Reno Barth**

Quelle: EULAR 2023, Sessions «Lung involvement in autoimmune rheumatic diseases» und «Abstract Opening Plenary», 31. Mai 2023 in Mailand.

## Referenzen:

1. Hoffmann-Vold AM et al.: The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e71-e83.
2. Sullman YA et al.: Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3256-61.
3. Volkmann ER et al.: Dyspnoea and cough in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the SENSIS trial. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):4397-4408.
4. Narváez J et al.: Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2023;19(2):74-81.
5. Volkmann ER et al.: Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):122-130.
6. Kelly CA et al.: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1676-82.
7. Hoffmann-Vold AM et al.: Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUS-TAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):219-227.
8. Tashkin DP et al.: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):1026-34.
9. Tashkin DP et al.: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-719.
10. Khanna D et al.: Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-974.
11. Wells AU et al.: Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-460.
12. Maher TM et al.: Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2023;11(1):45-54.
13. Solomon JJ et al.: Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(1):87-96.
14. Aarrestad Provan S et al.: Interstitial lung disease in patients with rheumatoid or psoriatic arthritis starting bDMARDs: incidence vs. general population, and the role of methotrexate co-medication. OP0006.