

# Wenn die Lunge an rheumatoider Arthritis leidet ...

## Viele offene Fragen, wenig Evidenz

**Lungenbeteiligung stellt bei Patienten mit Sklerodermie oder Lupus erythematoses eine gefürchtete und weithin bekannte Komplikation dar. Viel weniger bekannt ist, dass es auch im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis (RA) zu pulmonalen Komplikationen kommen kann.**

Lungenbeteiligung im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis (RA) ist nicht selten. Rund 10 bis 15 Prozent aller RA-Patienten entwickeln eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD), so Prof. Athol Wells aus London (GB). Zur Behandlung dieser RA-ILD fehlt allerdings so gut wie jede Evidenz aus klinischen Studien. Wells: «Wir haben den Eindruck, dass die RA-ILD schlechter auf immunsuppressive Therapien anspricht als ILD im Zusammenhang mit rheumatischen Bindegeweserkrankungen. Allerdings bezieht sich das auf die Regression der Erkrankung und nicht unbedingt auf deren Stabilisierung. Damit können wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine evidenzbasierten Empfehlungen zum Management der RA-ILD geben. Und das ist alarmierend.» Gefragt sei also ein «logischer» Umgang mit der Erkrankung, der auf die verschiedenen diskutierten Pathologiemodelle der «Rheumalunge» eingeht. Generell habe man im Falle der interstitiellen Lungenerkrankungen immer weitgehend unhinterfragt angenommen, dass Entzündung der treibende Faktor hinter der Fibrosierung sei. Dies gelte gegenwärtig jedoch keineswegs mehr als gesichert. Statt einer Klassifikation anhand der Pathophysiologie wurde vor einigen Jahren eine Klassifikation anhand der klinischen Präsentation und der sich daraus ergebenden Therapieziele vorgeschlagen (1). Darin spielen unter anderem die vorherrschende morphologische Auffälligkeit sowie die Schwere der Erkrankung eine wichtige Rolle. Ein dermassen pragmatischer Zugang sei, so Wells, angesichts der grossen Zahl unterschiedlicher histologischer Bilder in Biopsaten von «Rheumalungen» erforderlich. Es sei schlicht nicht möglich, für jede dieser zum Teil sehr seltenen Entitäten klinische Studien durchzuführen.

### HRCT spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik

Viele der beobachteten Lungenkomplikationen im Verlauf einer RA sind selbstlimitierend oder voll reversibel. Leider trifft dies nicht auf alle Fälle zu, und eine Lungenbeteiligung stellt eine nicht zu unterschätzende Ursache für die bei RA generell erhöhte Mortalität dar. Im Falle einer irreversiblen, progressiven Erkrankung sei das Ziel, die Progression aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen.

Wichtig für den Umgang mit RA-ILD ist die anhand der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) zu treffende Unterscheidung zwischen der «Usual Interstitial Pneumonia» (UIP) und der nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP). Typisch für die prognostisch viel

ungünstigere UIP ist das sowohl in der HR-CT als auch in der Histologie auffällige «Honigwabenmuster» (honeycombing), das ein Residuum zerstörten Lungengewebes darstellt und daher immer eine irreversible Schädigung der Lunge bedeutet. Ein grosses Problem sei, so Wells, dass in den wenigen verfügbaren Studien zur RA-ILD in der Regel Patienten mit UIP und NSIP undifferenziert eingeschlossen würden, was die Aussagekraft dieser Daten erheblich einschränke.

Die fibrotische NSIP fällt nach dem Schema von Travis et al. in die Gruppe der irreversiblen Erkrankungen mit Potenzial zur Stabilisierung. Leider sind kontrollierte Studiendaten nur zu Patienten mit systemischer Sklerodermie als Grunderkrankung verfügbar. In einer plazebokontrollierten Studie wurden 73 Patienten mit oralem Cyclophosphamid behandelt, was einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt auf die Vitalkapazität hatte. Allerdings bezeichnet Wells die Wirkung ungeachtet der Effektgrösse in der Gesamtpopulation als klinisch durchaus relevant, da in dieser Studie schwerer erkrankte Patienten am deutlichsten profitierten (2).

### Offene Fragen zu Prognose und Therapie

Eine deutlich andere Situation besteht, wenn sich eine RA-ILD mit dem Bild einer UIP präsentiert. Wells unterstrich allerdings, dass auch innerhalb dieser Gruppe differenziert werden müsse, da die Erkrankung zwar immer irreversibel ist, bei einem Teil der Betroffenen jedoch Potenzial zur Stabilisierung besteht, während bei manchen Patienten allenfalls die Verlangsamung der Progression gelingen kann. Wells: «Bei manchen unserer Patienten verläuft die Erkrankung günstiger als bei anderen.» Klinisch, radiologisch und histologisch ist die RA-ILD mit dem Bild einer UIP bei vielen Patienten nicht von einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF/UIP) zu unterscheiden. Allerdings scheint die Prognose etwas weniger hoffnungslos zu sein als bei der unbehandelt oft rasch zum Tode führenden IPF.

Bereits vor zehn Jahren verglich eine koreanische Studie, ausgehend von histologischen Diagnosen aus Lungenbiopsaten, die Prognose bei interstitieller Lungenerkrankung unterschiedlicher Genese (3). Erwartungsgemäss zeigte sich dabei generell und unabhängig von der Grunderkrankung für die NSIP eine bessere Prognose als für die UIP. Innerhalb der UIP-Gruppe waren die Verläufe für RA- und IPF-Patienten über die ersten beiden Jahre gleich schlecht, mit einer Mortalität von rund 40 Prozent in

zwei Jahren. Danach liefen die Kurven jedoch klar auseinander: Während in insgesamt 15 Jahren alle IPF-Patienten verstarben, gab es bei den Patienten mit RA-ILD/UIP nach dem zweiten Jahr kaum noch Todesfälle, und nach 15 Jahren waren noch 40 Prozent am Leben.

Diese Ergebnisse wurden, so Wells, in weiteren Fallserien bestätigt, die allerdings auch zeigten, dass bei RA-Patienten die prognostisch ungünstigere UIP häufiger vorkommt als die NSIP. Die diagnostische Unterscheidung zwischen UIP und NSIP ist daher von Bedeutung – aber nicht ausreichend. Denn die im Vergleich zur IPF günstigere Prognose der RA-ILD/UIP dürfte auf eine Subgruppe von Patienten mit deutlich besserem Outcome zurückzuführen sein. Wells: «Die Patienten mit guter Prognose sind nicht die Patienten mit den typischen UIP-Befunden in der HRCT.» Damit ergibt sich eine paradoxe Situation: Die HRCT (als das in der Praxis eingesetzte Diagnoseverfahren) scheint im Vergleich zur Biopsie den Anteil der UIP an der RA-ILD zu unterschätzen. Und sie ist eben deshalb prognostisch aussagekräftiger, weil sie jene UIP-Patienten verfehlt, die die höchste Lebenserwartung haben. In der klinischen Praxis steht man nun vor dem Problem, dass es für die IPF zugelassene Therapien gibt, die jedoch bei Patienten mit RA-ILD nicht untersucht wurden und in dieser Indikation nicht zugelassen sind. Wells: «Wir würden diese Patienten gerne mit antifibrotischen Therapien behandeln, die sich bei der IPF als wirksam erwiesen haben. Da entsprechende Studien fehlen, können wir diese Medikamente aber nur einsetzen, wenn wir eine IPF diagnostizieren, sonst bewegen wir uns ausserhalb der Indikation.»

In dieser Situation werden bei RA-ILD verschiedene immunsuppressive Therapien eingesetzt. Mycophenolatmofetil in Kombination mit niedrig dosierten Steroiden ist, so Wells, eine naheliegende Wahl. Die Evidenz dazu stammt aus einer Fallserie von über hundert Patienten mit Lungenbeteiligung infolge unterschiedlicher Bindegewebserkrankungen sowie von RA (4). Berichtet wurde eine Stabilisierung der Lungenfunktion bei UIP-Patienten. Wells: «Leider wissen wir nicht, welche der UIP-Patienten eine RA als Grunderkrankung hatten.» Weiterhin kommen Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat oder Rituximab ebenso zum Einsatz wie Hydroxychloroquin. Hochdosierte Steroide sind zu vermeiden, da sie in dieser Patientengruppe mit erhöhter Mortalität assoziiert sind.



## Take Home Messages

- **Lungenbeteiligung ist auch im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis relativ häufig.**
- **Die Lungenbeteiligung im Rahmen einer RA äussert sich meist als interstitielle Lungenkrankung (RA-ILD).**
- **Zahllose Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit RA wurden beschrieben, viele sind selbstlimitierend.**
- **Problematisch ist die RA-ILD vor allem, wenn sie sich als nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) oder als «Usual Interstitial Pneumonia» (UIP) äussert.**
- **Die UIP ist prognostisch ungünstiger als die NSIP.**
- **Zur Behandlung der RA-ILD liegt gegenwärtig keine Evidenz aus kontrollierten Studien vor.**

## Kardiovaskuläres Risiko von RA-Patienten geht zurück

Erfreuliche Daten gab es am EULAR 2017 im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko von RA-Patienten, das generell aufgrund der systemischen Inflammation, aber auch wegen des oft durch die Krankheit erzwungenen Bewegungsmangels erhöht ist (5). Eine aktuelle Metaanalyse zeigte nun, dass dieses Risiko im Biologikazeitalter niedriger ist als vor Einführung der Biologika. Die kardiovaskuläre Mortalität von RA-Patienten liegt heute nicht mehr signifikant über jener der Normalbevölkerung (6). Eine französische Gruppe identifizierte aus PubMed und der Cochrane Library 28 Beobachtungsstudien, die einen Vergleich zwischen der RA-Population und der Normalbevölkerung im Hinblick auf akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Tod erlaubten. In mehreren Metaanalysen wurden Vergleiche über den gesamten untersuchten Zeitraum sowie für die Zeit vor beziehungsweise nach dem Jahr 2000 durchgeführt. Dabei ergaben die Studien aus der Zeit vor 2000 hochsignifikante Risikoerhöhungen gegenüber der Normalbevölkerung für alle Endpunkte. Nämlich: RR = 1,32 für Myokardinfarkt, RR = 1,25 für Herzinsuffizienz und RR = 1,21 für kardiovaskuläre Mortalität. In den Jahren nach 2000 war das Myokardinfarktrisiko nach wie vor erhöht, dies allerdings nicht mehr so deutlich, wie in der Zeit vor der Jahrtausendwende (RR=1,18). Sowohl das Herzinsuffizienzrisiko als auch die kardiovaskuläre Mortalität waren nach 2000 nur noch numerisch, jedoch nicht mehr signifikant höher als in der Normalbevölkerung. Beim Schlaganfall wurde keine Verbesserung beobachtet, das Risiko liegt bei RA-Patienten nach wie vor rund 10 Prozent über dem der Normalbevölkerung.

Dr. Elisabeth Filhol aus Nîmes (F), die Erstautorin der Studie, führt diese kardiovaskuläre Verbesserung auf unterschiedliche Faktoren zurück. Moderne RA-Therapien erlauben ein besseres Management der Inflammation. Darüber hinaus dürften jedoch auch das verbesserte Management kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie die bessere Akutversorgung nach Herzinfarkten zu den Verbesserungen, insbesondere bei der Mortalität, beigetragen haben.

**Reno Barth**

### Referenzen:

1. Travis WD et al.: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733–748.
2. Tashkin DP et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2655–2666.
3. Park JH et al.: Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 705–711.
4. Fischer A et al.: Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013 May; 40(5): 640–646.
5. van den Oever IAM, van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2013; 5(4): 166–181.
6. Filhol E, Hua C, Nutz A et al.: Decrease in cardiovascular event excess risk in Rheumatoid Arthritis since 2000: a meta-analysis of controlled studies. *EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0146.*

Quelle: Session «Co-morbidities in rheumatoid arthritis» und Pressekonferenz beim EULAR 2017, 14. bis 17. Juni 2017 in Madrid.