

## Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatoider Arthritis

# Hohe Rheumaaktivität, hohes Mortalitätsrisiko

**Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zumeist subklinisch. 7 bis 10 Prozent leiden jedoch an einer klinisch relevanten Form. Sie ist gekennzeichnet durch hohe Rheumaaktivität, hohe Antikörpertiter gegen CCP – und ein hohes Mortalitätsrisiko.**



Foto: KD

José Maria Álvaro-Gracia

Betroffen von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) sind vor allem Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischer Sklerose. Bei RA-Patienten mit pulmonaler Beteiligung können verschiedenste Lungenkompartimente in Mitleidenschaft gezogen werden. Dazu gehören die oberen Atemwege, verschiedene Gefässe oder die Pleura. «Die klinisch wichtigste Beteiligung bezieht sich jedoch auf das Lungenparenchym», erklärte Prof. José Maria Álvaro-Gracia aus Madrid (E), an einem Symposium der Firma BMS am diesjährigen EULAR in Madrid.

Tatsächlich leiden bis zu 56 Prozent der ILD-Betroffenen unter einer «gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie» (UIP) und 12 bis 30 Prozent unter einer «unspezifischen interstitiellen Pneumonie» (NSIP). Typisch für ILD sind unnatürliche Lufträume im Interstitium, verdickte Gewebe zwischen den Alveolen und grossflächig vernarbte Regionen. Häufige Symptome sind Luftknappheit, speziell nach Anstrengung, sowie trockener Husten (1).

### ACPA-positive Patienten mit höherem Risiko

Die Prävalenz der interstitiellen Lungenerkrankungen ist hoch, denn 19 bis 57 Prozent der RA-Patienten sind von einer subklinischen Form und 7 bis 10 Prozent von einer klinisch relevanten Form betroffen (2). Hinsichtlich der Mortalität sei ILD bei RA wahrscheinlich die wichtigste extraartikuläre Manifestation, sagte Alvaro-Gracia. So liegt die mediane Überlebensrate in klinisch relevanten Fällen bei nur 2,6 Jahren.

Risikofaktoren für ILD sind neben dem Lebensalter, männlichem Geschlecht und Rauchen auch RF- und ACPA-Seropositivität (3). Tatsächlich können bei 63 Prozent der ACPA-positiven Patienten in frühem RA-Stadium, trotz fehlender ILD-Symptomatik, im hochauflösenden CT Veränderungen im Lungenparenchym festgestellt werden (4). Im Vergleich zu ACPA-negativen RA-Patienten ist bei solchen Patienten zudem die Menge bronchialer lymphozytärer Zellinfiltrate signifikant erhöht (50% vs. 13%). In einer weiteren Studie waren bei RA-ILD-Patienten im Vergleich zur RA-Kontrollgruppe ohne ILD überdies die Rheumafaktoren (RF) (98% vs. 58%) sowie die CCP-Antikörper (94% vs. 55%) deutlich erhöht (5). Tatsächlich findet in den Lungen von RA-ILD-Patienten eine aktive Citrullination von Peptiden statt. Das löst wiederum in den Synovialgeweben die Produktion von Antikörpern gegen diese Peptide aus, wodurch die Arthritis weiter getriggert wird. Schliesslich ist auch die Expression der Pepsidylarginindeiminase 4 (PAD) bei ILD-Patienten in der befallenen Lunge signifikant erhöht, was für eine aktive

pathogenetische Rolle dieses Enzyms sprechen könnte, so die Einschätzung des Madrider Rheumatologen.

### Biologika mit gewisser Wirkung

Welche Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung? Die Daten zu Methotrexat sind nicht eindeutig. So zeige Methotrexat laut einer britischen Studie einen «potenziellen Benefit» für die Behandlung von ILD-Patienten mit RA, erklärte Álvaro-Gracia (6). Die Behandlung von RA-ILD-Patienten mit TNF-alpha-Inhibitoren (n = 367) war laut einer Analyse des British Rheumatology Biologics Register im Vergleich zu konventionellen csDMARDs (n = 68) mit einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (aMRR = 1,26). Allerdings blieb nach der Bereinigung zufälliger Störgrössen von diesem Risiko nichts mehr übrig – im Gegenteil: Das Mortalitätsrisiko mit Anti-TNF-Therapie erwies sich mit 0,81 aMRR sogar niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Auch mit dem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Rituximab (RTX) wurden RA-ILD-Patienten (n = 700) im Rahmen einer Beobachtungsstudie behandelt (8). Zwar verschlechterte sich die Lungenfunktion (FVC) einzelner Patienten nach Beginn der RTX-Therapie, jedoch zeigte sich der mediane relative FVC dieser Gruppe insgesamt signifikant verbessert (p = 0,025).

Für eine neue japanische retrospektive Studie wurden die Daten von 49 RA-ILD-Patienten evaluiert, die mit unterschiedlichen Biologika behandelt worden waren (9). Auch wenn die Zahl der Teilnehmer nur sehr gering war, habe sich Abatacept im Vergleich zu den anderen untersuchten Substanzen als unabhängiger protektiver Faktor gegenüber einer ILD-Progression erwiesen, so Álvaro-Gracia (OR = 0,07) (9). Zudem seien in einer retrospektiven weiteren Untersuchung mit 118 RA-Patienten nach 12 Monaten Abatacept- respektive Rituximab-Therapie bei 36 respektive 29 Prozent der Betroffenen ILD-Verbesserungen im CT festgestellt worden (10).

Aufgrund solcher Studienergebnisse wurden von manchen Fachgesellschaften die Leitlinien erneuert. So sollten ILD-Patienten mit schlechtem Atemvolumen grundsätzlich von ILD-Spezialisten behandelt werden. Zudem sollte laut Empfehlung für Patienten mit ausgeprägter ILD (Grad 2C) eine Behandlung mit Rituximab oder Abatacept in Erwägung gezogen werden (11). ▲

Klaus Duffner

Quelle: Satellitensymposium «The Role of pathogenetic autoantibodies in systemic manifestations of RA» (Sponsor: BMS) beim Jahreskongress der European League against Rheumatism (EULAR) 2019, 13. Juni 2019 in Madrid.

## Referenzen:

1. Zamora Legoff JA et al.: Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 542–549.
2. Olson AL et al.: Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183: 372–378.
3. Spagnolo P et al.: The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1544–1554.
4. Reynisdottir G et al.: Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 31–39.
5. Kelly CA et al.: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014; 53: 1676–1682.
6. Kiely P et al.: Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019; 9(5): e028466.
7. Davon WG et al.: Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 1086–1091.
8. Yusof MY et al.: Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology* 2017; 56: 1348–1357.
9. Kurata I et al.: Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2019; 58(12): 1703–1712.
10. Fernandez-Diaz et al.: Rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. multicentric retrospective study of 118 patients treated with biological no anti tnf. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 312.1–312.
11. Holroyd CR et al: The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2019; 58(2): e3–e42.