

Interstitielle Lungenerkrankungen

Sklerodermie und rheumatoide Arthritis gefährden die Lunge

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) können als Komplikationen von Autoimmunerkrankungen auftreten und die Prognose der Patienten massiv beeinträchtigen. Diese ILD können unter bestimmten Voraussetzungen wie eine idiopathische Lungenfibrose, also mit antifibrotischen Medikamenten, behandelt werden.

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) können primär, also beispielsweise in Form einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF), oder sekundär auftreten. Häufige Ursache sekundärer ILD sind rheumatische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen im weiteren Sinne. Diese betreffen in den Industriestaaten geschätzte 5 Prozent der Bevölkerung und seien damit bereits die dritthäufigste Krankheitsgruppe, so Prof. Michael Kreuter aus Heidelberg (D). Die Lungenbeteiligung im Rahmen dieser Erkrankungen kann die Pleura, die Atemwege, die Lungengefäße oder das Lungenparenchym betreffen. Während das Risiko einer Lungenbeteiligung für Erkrankungen wie den Lupus erythematoses oder die Sklerodermie gut bekannt ist, steht sie im Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen weniger im Fokus des Interesses. Das betreffe zum Beispiel die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, so Kreuter. Dabei entwickelt fast ein Drittel der Betroffenen extraintestinale Manifestationen, und in 1 bis 5 Prozent der Fälle ist die Lunge involviert. Dabei sind unterschiedlichste Manifestationen möglich, über den Pleuraerguss, thromboembolische Komplikationen und die eosinophile Pneumonitis bis zur NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) und UIP (usual interstitial pneumonia) als Ausdruck einer interstitiellen Lungenerkrankung (1). Beim Morbus Crohn kann es zu einer granulomatösen ILD kommen, die als Differenzialdiagnose bei Verdacht auf Sarkoidose berücksichtigt werden muss. Evidenzbasierte Therapien gibt es mangels Studien keine. Empirisch würden, so Kreuter, inhalative oder systemische Steroide, andere immunsuppressive Substanzen oder Antikörper eingesetzt.

Rheuma betrifft häufig auch die Lunge

Noch häufiger sind diverse Formen der Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen. Auch hier ist das Spektrum breit. Infrage kommen beispielsweise Medikamentennebenwirkungen, pulmonalarterielle Hypertonie (vorwiegend bei Bindegewebserkrankungen) oder auch eine direkte Beteiligung der Lunge im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung (2). Letztere tritt immer wieder als Komplikation der Sklerodermie auf, kommt jedoch auch oft bei der sehr

viel häufigeren rheumatoiden Arthritis (RA) vor. Ein spezielles RA-Problem stellen die sogenannten Rheumaknoten in der Lunge dar. Dabei handelt es sich um kleine Granulome, die differenzialdiagnostisch nicht leicht von einem Lungenkarzinom zu unterscheiden sind. Das erschwere vor allem bei Patienten mit Rauchanamnese die Situation, so Kreuter. Die Behandlung der Rheumaknoten besteht in einem verbesserten Management der Grunderkrankung.

Ein wesentlich schwerwiegenderes und im schlimmsten Falle lebensbedrohliches Problem sind die interstitiellen Lungenerkrankungen, die sich bei ungünstigen Verläufen als UIP präsentieren. Damit gleichen sie sowohl im histologischen Bild als auch in der Prognose der idiopathischen Lungenfibrose. Skandinavische Registerdaten zeigen bei 2,2 Prozent der RA-Patienten eine ILD – die sich äußerst ungünstig auf die Prognose auswirkt. Die 1-Jahres-Mortalität liegt bei 13,9 Prozent im Vergleich zu 3,8 Prozent bei RA-Patienten ohne ILD. Mehr als 60 Prozent der Patienten mit RA-ILD versterben innerhalb von 10 Jahren (3). Bei Patienten mit systemischer Sklerose ist ILD mittlerweile die häufigste Todesursache (4).

Im klinischen Alltag werden im Management der rheumaassoziierten interstitiellen Lungenerkrankung unterschiedliche immunsuppressive Therapien eingesetzt. Kreuter betonte jedoch, dass das in einem weitgehend evidenzfreien Raum geschehe und die Behandlung dieser Erkrankung erst in letzter Zeit und zunehmend auf eine wissenschaftliche Basis gestellt werde. So hat sich die Einschätzung zu Methotrexat (MTX) in den vergangenen Jahren verschoben. Kreuter berichtete, dass noch vor wenigen Jahren angenommen worden sei, dass MTX vor allem toxisch auf die Lunge wirke. Dagegen konnte in letzter Zeit gezeigt werden, dass Patienten mit RA-ILD unter MTX-Therapie ein besseres Überleben haben (5). In der Scleroderma-Lung-Studie 1 wurde mit Cyclophosphamid eine kleine, aber signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und eine Reduktion des modifizierten Rodnan-Skin-Scores (mRSS) gezeigt (6). In der nicht plazebokontrollierten Scleroderma-Lung-Studie 2 konnte das auch für Mycophenolatmofetil demonstriert werden, das vor allem besser vertragen wurde als das toxischere Cyclo-

phosphamid. Die EULAR gibt eine «Kann»-Empfehlung für Cyclophosphamid (7). Ob die erreichten Effekte klinisch relevant sind, wird unter Experten heftig diskutiert.

Nintedanib bei Sklerodermie-assoziiertes ILD

Für Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) und Fibrosierung der Lunge steht mit Nintedanib (Ofev®) nun eine spezifisch in dieser Indikation zugelassene Substanz zur Verfügung. In der Phase-III-Studie SENSICIS wurde mit Nintedanib im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Abnahme an Lungenfunktion (gemessen als FVC) erreicht. Patienten, die als Hintergrundtherapie Mycophenolat einnahmen, sprachen besonders gut auf die Therapie an (8). Die SENSICIS-Daten sind nur für die Behandlung der SSc-ILD aufschlussreich. Doch mittlerweile nähert man sich der ILD im Zusammenhang mit anderen Grundkrankheiten zunehmend pragmatisch. Es wurde spekuliert, dass man jede ILD, die sich wie eine IPF verhalte, auch wie eine IPF behandeln könne – also mit Nintedanib oder Pirfenidon. Für Nintedanib wurde dieser Ansatz in der Phase-III-Studie INBUILD untersucht, und es konnte ebenfalls eine Reduktion des jährlichen Verlustes an FVC demonstriert werden (9). Für Pirfenidon (Esbriet®) wurden in der kleineren und noch nicht vollständig publizierten RELIEF Studie ähnliche Ergebnisse gezeigt (10).

Für die Indikationsstellung zur Therapie mit Nintedanib oder Pirfenidon muss die Diagnose einer UIP gegeben sein. Besteht eine UIP ohne bekannte Grunderkrankung und werden keine alternativen Erklärungen für den Zustand der Lunge gefunden, handelt es sich um eine IPF. Die UIP kann mittels hochauflösender CT (HRCT) diagnostiziert werden, so sie durch ein typisches Honigwabemuster (honey combing) auffällt, das irreparabel untergegangenes und fibrosiertes Lungparenchym repräsentiert. Leider ist der Befund aber nicht immer so klar. Die ERS-Leitlinie zur Diagnostik der IPF von 2018 unterscheidet zwischen sicherer UIP, wahrscheinlicher (probable) UIP, unbestimmt (indeterminate) im Hinblick auf UIP und alternativer Diagnose (11).

Biopsie bei unklaren Befunden umstritten

Lässt die Bildgebung keinen eindeutigen Befund zu, kommt die Lungenbiopsie ins Spiel, die in der Leitlinie bei wahrscheinlicher UIP, unbestimmt im Hinblick auf UIP und alternativer Diagnose empfohlen wird. Dabei handelt es sich jedoch um eine eingeschränkte (conditional) Empfehlung auf Basis schwacher Evidenz. Denn sie hat den erheblichen Nachteil, dass für die IPF-Diagnose eine offene, chirurgische Biopsie erforderlich ist, die besonders für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand ein nicht zu unterschätzendes Mortalitätsrisiko bedeutet.

Prof. Athol Wells aus London (GB) empfiehlt einen pragmatischen Zugang zur Frage nach der Biopsie und weist auf ein

ebenfalls 2018 publiziertes Statement der Fleischner Society (12) hin. Darin wird festgehalten, dass die Biopsie unterbleiben kann, wenn eine wahrscheinliche UIP vorhanden ist und das klinische Bild einer IPF entspricht. Damit erlaubt die Fleischner Society eine medikamentöse Therapie der IPF auf Basis einer «Arbeitshypothese». Wells unterstreicht jedoch, dass sowohl die ERS als auch die Fleischner Society bei unklarer HRCT die multidisziplinäre Diskussion des Falls empfehlen. Die Fleischner Society hebt auch hervor, dass bei wahrscheinlicher UIP die tatsächliche Wahrscheinlichkeit, ob diese mit der Biopsie bestätigt werden kann, stark von der klinischen Präsentation und dem Alter des Patienten abhängt. In der Praxis genügt einer Mehrheit der Kliniker die «Arbeitsdiagnose» im Sinne der Fleischner Society. Offene Biopsien werden nach Möglichkeit vermieden (13). ▲

Reno Barth

Quelle: Session «Image-based guidelines and recommendations in respiratory diseases» und State of the Art Session «Interstitial lung diseases (ILD) and beyond» am 7. und 9. September im Rahmen des virtuellen Kongresses der European Respiratory Society (ERS 2020).

Referenzen:

1. Massart A, Hunt DP: Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med* 2020; 133(1): 39–43.
2. Mathai SC, Danoff SK: Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: h6819.
3. Hyldegaard C et al.: A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(10): 1700–1706.
4. Rubio-Rivas M et al.: Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 208–219.
5. Rojas-Serrano J et al.: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 2017; 36(7): 1493–1500.
6. Tashkin DP et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666.
7. 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: 708–719.
8. Distler O et al.: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2518–2528.
9. Flaherty KR et al.: Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381(18): 1718–1727.
10. Günther A et al.: Exploring Efficacy and Safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF Lung Fibrosis (RELIEF). RCT 1879, presented at ERS 2019.
11. Raghu G et al.: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): e44–e68.
12. Lynch DA et al.: Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 138–153.
13. Walsh SLF et al.: Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(9): 1146–1153.