

Lungenerkrankungen als tückische Rheumakomplikation

Wachsamkeit in allen Stadien der Erkrankung

Eine interstitielle Lungenerkrankung ist insbesondere bei der systemischen Sklerose als die Lebenserwartung limitierende Komplikation gefürchtet. Allerdings kann die Lunge auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, in derselben Weise betroffen sein. Hierfür wurde kürzlich der Begriff der progressiven Pulmonalfibrose (PPF) eingeführt und eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib empfohlen.

Gemeinsam mit der Hautsymptomatik und gastrointestinalen Manifestationen zählt eine Lungenbeteiligung zu den im Krankheitsverlauf am frühesten auftretenden Komplikationen der systemischen Sklerose (SSc). Bei mehr als 75 Prozent der Patienten, die eine Lungenbeteiligung entwickelten, sei diese bereits in den ersten Jahren nach erstmaligem Auftreten des Raynaud-Phänomens vorhanden, so Prof. Gabriela Riemekasten vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Daten aus dem EUSTAR-Register zeigen, dass über die Hälfte der zum Untersuchungszeitpunkt eingeschlossenen 3656 Patienten eine Lungenbeteiligung in Form einer pulmonalen Fibrose aufwiesen (1). Die Auswirkungen auf die Lebenserwartung sind mit einem 10-Jahres-Überleben von 69 Prozent bei Lungenbeteiligung im Vergleich zu 82 Prozent ohne Lungenbeteiligung beträchtlich.

Lungenbeteiligung anfangs oft asymptomatisch

Da es sich um eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD, interstitial lung disease) handelt, äussert sich die Lungenbeteiligung bei SSc initial in Form einer eingeschränkten Diffusionskapazität, die sich mittels DLCO (diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide) messen lässt. Riemekasten unterstreicht, dass die beginnende Fibrosierung der Lunge über längere Zeit keinerlei Symptome verursache und folglich nicht allein anhand der Anamnese diagnostiziert werden könne. Lungenfunktion und Bildgebung spielten deshalb eine entscheidende Rolle. Wachsamkeit sei also in allen Stadien der Erkrankung gefragt.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer ILD bei Sklerodermie sind respiratorische Symptome, Rauchen, männliches Geschlecht, eine diffus kutane SSc sowie Anti-Topoisomerase-Antikörper. Sind hingegen Anti-Zentromer-Antikörper vorhanden, sinkt das Risiko, eine ILD zu entwickeln. Auch günstige und ungünstige Prognosefaktoren sind bekannt: So wirkt sich eine frühe Verschlechterung der Lungenfunktion ebenso ungünstig aus wie eine verspätete Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum. Ein Lungenemphysem ist ebenfalls prognostisch ungünstig wie eine hohe Monozytenzahl im Blut oder ein hohes Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten (2). Die Schwere der Erkrankung sollte anhand mehrerer Parameter evaluiert werden. Aussagekräftig sind die Bild-

gebung mittels eines hochauflösenden Dünnschicht-CT (HRCT) sowie die Lungenfunktion, die bei diffuser SSc alle 3 Monate überprüft werden sollte. Zusätzliche wichtige Parameter sind die Abnahme der Sauerstoffsättigung sowie die Verschlechterung der Symptome unter Belastung. Und nicht zuletzt sollte die Lebensqualität der Betroffenen regelmässig erfragt werden.

Lungenbeteiligung entzündlich oder fibrosierend?

Für das weitere Vorgehen entscheidend ist die Unterscheidung zwischen einer primär entzündlichen und einer fibrosierenden Lungenbeteiligung. Hier sei, so Riemekasten, die Forschung gefragt, da diese Unterscheidung wichtige therapeutische Konsequenzen habe – zumal sowohl eine anti-entzündliche/immunsuppressive als auch eine antifibrotische Therapie zur Verfügung stünden. Derzeit habe man jedoch keine zuverlässigen Kriterien, um vorherzusagen, welcher Patient auf welche Therapie besser ansprechen werde. Häufig sei es nur retrospektiv möglich, zwischen Inflammation und Fibrose zu unterscheiden.

Im Hinblick auf die antifibrotischen Therapien bei ILD weist Prof. Luca Richeldi von der Università Cattolica del Sacro Cuore in Rom auf die Gemeinsamkeiten unterschiedlicher fibrosierender Erkrankungen in verschiedenen Organsystemen hin, die zu Organschäden und Organversagen führen können. Betroffen sein können praktisch alle Organe, insbesondere Haut, Leber, Nieren, Herz und Lunge (3). Die Lunge nimmt hier eine besondere Stellung ein, da die Fibrose der Lunge die erste fibrosierende Erkrankung ist, für die es zugelassene Therapien gibt, die den Prozess der Fibrosierung zwar nicht aufhalten, aber in relevantem Ausmass verlangsamen können. Richeldi spricht von einer Reduktion der Progression der Erkrankung von ca. 50 Prozent. Das konnte in der Indikation idiopathische Lungenfibrose (IPF) für den Tyrosinkinase-Inhibitor Nintedanib (4) und den TGF- β -Inhibitor Pirfenidon (5) gezeigt werden. Die Diagnose einer IPF beruht laut Guidelines (6, 7) einerseits auf der Bildgebung (HRCT) bzw. der Biopsie, die das Bild einer «usual interstitial pneumonia» (UIP) zeigen sollten, das durch ein sogenanntes Honigwabemuster (honeycombing) bestimmt

wird. Andererseits erfordert sie den Ausschluss möglicher Grunderkrankungen wie eine SSc oder Schädigungen durch bekannte Noxen. Das heisst, Patienten mit ILD beispielsweise im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen waren von der Therapie ausgeschlossen.

Breite Empfehlung für Nintedanib bei ILD

Diese Situation hat sich in den vergangenen Jahren dank zusätzlichen Studiendaten zu Nintedanib, das unter anderen die Rezeptoren für «fibroblast growth factor» (FGF), «platelet-derived growth factor» (PDGF) und «vascular endothelial growth factor» hemmt, deutlich verändert. Richeldi weist in diesem Zusammenhang auf die Ergebnisse der Phase-III-Studie INBUILD hin, die zeigen, dass Patienten mit ILD und unterschiedlichen Grunderkrankungen von einer Therapie mit Nintedanib profitieren können und dass das Vorhandensein einer UIP mit Honeycombing dafür nicht ausschlaggebend ist. In die Studie eingeschlossen waren Patienten mit unterschiedlichen, aber progredient verlaufenden ILD. Eine Progression war definiert durch einen Verlust an forcierter Vitalkapazität (FVC) von mindestens 10 Prozent bzw. einen Verlust von mindestens 5 Prozent bei Verschlechterung der Symptomatik oder zunehmende Fibrosierung in der Bildgebung oder Verschlechterung der Symptomatik und zunehmende Fibrosierung in der Bildgebung innerhalb der letzten beiden Jahre. Nur ein Teil der Studienpopulation wies in der HRCT ein UIP-Muster auf. Patienten mit IPF-Diagnose waren von der Studie ausgeschlossen, da für diese Indikation ja bereits eine Zulassung bestand. Grunderkrankungen waren unter anderem: exogen allergische Alveolitis (EAA), idiopathische, nicht spezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP), unklassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP), rheumatoide Arthritis-assoziierte ILD (RA-ILD), SSc-assoziierte ILD (SSc-ILD), expositionsabhängige ILD, gemischte Bindegewebskrankung (mCTD), Sarkoidose sowie andere fibrosierende ILD. Nintedanib reduzierte die jährliche Rate des FVC-Abfalls (mL/Jahr) über 52 Wochen signifikant um 57 Prozent mit einer Differenz von 107 ml pro Jahr und verlängerte auch die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Damit habe die INBUILD-Studie den primären Endpunkt in einer Population erreicht, die, so Richeldi, ziemlich genau der ILD-Population entspreche, die er an seinem Zentrum sehe. Das Ansprechen war unabhängig vom Vorhandensein eines UIP-Musters und besser bei Patienten, die bei Beginn der Behandlung noch eine bessere Lungenfunktion aufwiesen. Das Nebenwirkungsprofil entsprach den Erfahrungen in der Indikation IPF (8).

Empfehlung zur progressiven Pulmonalfibrose in der Leitlinie

Angesichts dieser Studienergebnisse überarbeiteten die American Thoracic Society (ATS), die European Respiratory Society (ERS), die Japanese Respiratory Society (JRS) und die Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) kürzlich ihre gemeinsame Leitlinie und führten den Begriff der progressiven Pulmonalfibrose (PPF) ein. Eine solche liegt vor, wenn, unabhängig von der zugrunde liegenden Pathologie, 2 von 3 Kriterien im Jahr vor der Diagnosestellung erfüllt sind. Nämlich: Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik, physiologische Evidenz von Krankheitsprogression (nachgewiesen über Lungenfunktion oder Diffusionskapazität) sowie Evidenz von Krankheitsprogression in der Bildgebung. Für die betroffenen Patienten wird eine Therapie mit Nintedanib empfohlen (9). Eine entsprechende Empfehlung für Pirfenidon könne mangels Studiendaten in einer vergleichbaren Population nicht gegeben werden, so Richeldi. Für die Indikation SSc-ILD besteht zusätzlich Evidenz aus der doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie SENSICIS, die Nintedanib in einer Population von SSc-Patienten mit durch HRCT gesicherter Lungenfibrose und deutlich eingeschränkter Lungenfunktion untersuchte. Am Ende der 52-wöchigen Studie zeigte sich im Vergleich zu Plazebo im Nintedanib-Arm eine um 44 Prozent geringere Abnahme der Lungenfunktion (10). ▲

Reno Barth

Quelle: «ILD in systemic sclerosis». Hybride Jahrestagung der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), 4. Juni 2022 in Kopenhagen.

Referenzen:

1. Walker U et al.: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66: 754-63.
2. Hoffmann-Vold AM et al.: Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):219-227.
3. Rockey DC et al.: Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1138-49.
4. Richeldi L et al.: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82.
5. Noble PW et al.: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760-69.
6. 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:e44-e68.
7. Lynch DA et al.: Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153.
8. Flaherty KR et al.: Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New Engl J Med.* 2019; 381:1718-1727
9. Raghu G et al.: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
10. Distler O et al.: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-2528.