

Z Rheumatol 2021 · 80:743–754
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-01067-3>
Angenommen: 30. Juli 2021
Online publiziert: 10. September 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Wissenschaftliche Leitung
J. Wollenhaupt, Hamburg (Leitung)
P. M. Aries, Hamburg
J. Leipe, Mannheim
O. Distler, Zürich
M. Fleck, Bad Abbach
J. Grifka, Bad Abbach



CME

Zertifizierte Fortbildung

Therapie von Lungenfibrosen bei rheumatischen Systemerkrankungen (neue Therapien)

Katharina Buschulte¹ · Anna-Maria Hoffmann-Vold² · Rucsandra Dobrota³ · Philipp Höger¹ · Andreas Krause⁴ · Michael Kreuter¹

¹ Zentrum für seltene und interstitielle Lungenerkrankungen, Pneumologie, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland

² Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norwegen

³ Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

⁴ Abteilung für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Osteologie, Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Eine interstitielle Lungenerkrankung stellt eine relevante Organmanifestation bei vielen rheumatischen Systemerkrankungen dar (CTD-ILD [„connective tissue disease-interstitial lung disease“]). In 10 % der Fälle geht eine Lungenfibrose einer zugrunde liegenden Systemerkrankung sogar voraus. Häufig sind CTD-ILDs mit einer schlechten Prognose assoziiert. Daher ist es wichtig, Patienten mit rheumatischen Systemerkrankungen früh und regelmäßig auf das Vorliegen einer ILD („interstitial lung disease“) hin zu untersuchen. Therapieentscheidungen, besonders bezogen auf die Einleitung einer spezifischen Therapie, sollten gemeinsam von Pneumologe und Rheumatologe getroffen werden. Die Therapien beruhen nur in wenigen Fällen auf randomisierten Studien, meist gehen diese auf Fallkontrollstudien zurück. Bei systemischer Sklerose-assoziiertes ILD (SSc-ILD) ist neben einer immunsuppressiven Therapie nun auch eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib zugelassen. Bei anderen CTD-ILDs ist eine antifibrotische Therapie je nach Grunderkrankung entsprechend einer progredient fibrosierenden ILD interdisziplinär zu diskutieren.

Schlüsselwörter

Systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung · Rheumatoide Arthritis mit interstitieller Lungenerkrankung · Immunsuppression · Interstitielle Pneumonie mit autoimmunem Anteil · Antifibrotische Therapie

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Im August 2020 stellte sich eine 60-jährige Patientin mit einer 2012 erstdiagnostizierten systemischen Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) in unserer ILD-Sprechstunde vor. Es bestand eine immunmodulatorische Therapie mit Mycophenolat-Mofetil. Die Patientin berichtete über eine in den letzten Monaten progrediente Belastungsdyspnoe sowie vermehrten Husten mit Auswurf. Funktionell zeigte sich ein Abfall der DLCO („diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide“, Transferfaktor für Kohlenmonoxid) um 5 % innerhalb der letzten 6 Monate, die forcierte Vitalkapazität (FVC) war stabil. CT(Computertomographie)-morphologisch zeigte sich eine ILD mit NSIP(nichtspezifische interstitielle Pneumonie)-Muster (**Abb. 1**). Im Vergleich zur Voruntersuchung vom Januar 2019 waren sowohl die retikulären als auch die milchglasartigen Veränderungen progredient. Zusammenfassend handelte es sich um einen Progress der SSc-ILD, insbesondere der fibrotischen Lungenparenchymveränderungen. Es wurde die Indikation zur Einleitung einer antifibrotischen Therapie mit Nintedanib gestellt. Die bisherige Therapie mit Mycophenolat-Mofetil wurde unverändert fortgeführt.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie, welche rheumatischen Systemerkrankungen häufig mit interstitiellen Lungenerkrankungen einhergehen,
- haben Sie Kenntnisse über Screening und Diagnostik von Patienten mit rheumatischen Systemerkrankungen auf das Vorliegen einer ILD („interstitial lung disease“),
- kennen Sie grundsätzliche nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapieformen bei CTD-ILD („connective tissue disease-interstitial lung disease“),
- können Sie die Indikationen zur Einleitung einer antifibrotischen Therapie bei CTD-ILD benennen.

Einleitung

Rheumatische Systemerkrankungen gehen oft mit pulmonalen Manifestationen einher. Dies geschieht häufig in Form einer **inter-**

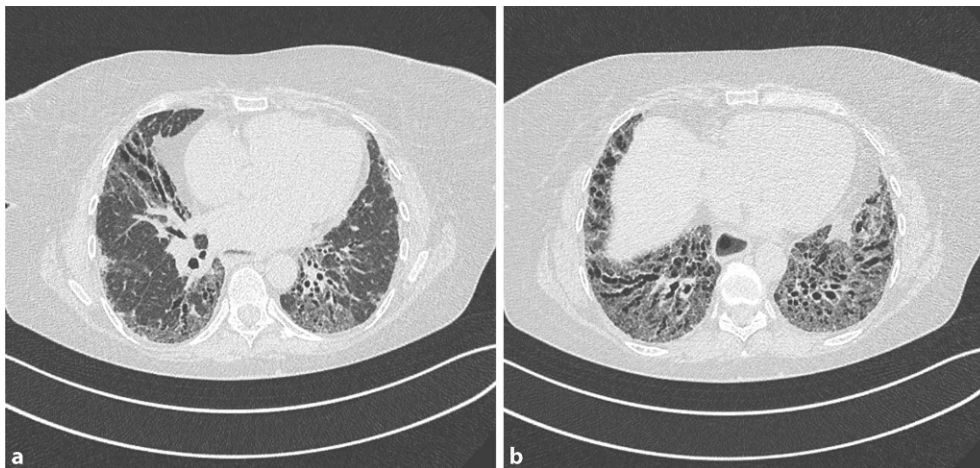


Abb. 1 ▲ 60-jährige Patientin mit einer progredienten SSc-ILD(systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung). **a, b** NSIP(nichtspezifische interstitielle Pneumonie)-Muster mit einem dilatierten Ösophagus. In **a** sieht man zentrale Traktionsbronchiektasen, in **b** wird die basale Betonung der fibrotischen Lungenparenchymveränderungen deutlich

Treatment of lung fibrosis in systemic rheumatic diseases (new treatment)

An interstitial lung disease represents a relevant organ manifestation in many systemic rheumatic diseases (connective tissue disease-interstitial lung disease, CTD-ILD). In 10% of the cases pulmonary fibrosis even results in an underlying systemic disease. The CTD-ILDs are frequently associated with a poor prognosis. Therefore, it is important to test patients with systemic rheumatic diseases timely and regularly for the presence of an ILD. Treatment decisions should be made together with pneumologists and rheumatologists, particularly with respect to the initiation of a specific treatment. Treatment is based on randomized studies only in a few cases and can mostly be derived from case control studies. For systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) antifibrotic treatment with nintedanib has also now been approved in addition to an immunosuppressive treatment. For other CTD-ILDs an antifibrotic treatment should be discussed in an interdisciplinary approach depending on the underlying disease corresponding to a progressively fibrosing ILD.

Keywords

Systemic sclerosis-associated interstitial lung diseases · Rheumatoid arthritis with interstitial lung disease · Immunosuppression · Interstitial pneumonia with autoimmune features · Antifibrotic treatment

stitionen Lungenerkrankung (ILD) und kann bei Kollagenosen, idiopathischen inflammatorischen Myopathien (Myositiden) und der rheumatoiden Arthritis auftreten. Solche Organmanifestationen sind häufig mit einer schlechten Prognose assoziiert. Aus diesem Grund sind ein frühzeitiges Erkennen dieser Manifestation sowie eine adäquate Therapie in gemeinsamer Abstimmung zwischen Rheumatologen und Pneumologen unerlässlich. Generell wird eine **immunmodulatorische Therapie** empfohlen. Die Evidenz für spezifische Substanzen ist jedoch gering [1].

Tab. 1 Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen. (Adaptiert nach [1])

Befallsmuster	Rheumatoide Arthritis	Systemischer Lupus erythematoses	Systemische Sklerose	Poly-/Dermatomyositis	Mischkollagenose	Sjögren-Syndrom	Ankylosierende Spondylitis
Diffuser Alveolarschaden (DAD)	(Sehr selten)	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
Organisierende Pneumonie (OP)	Möglich	Möglich	Möglich	Häufig	Häufig	Möglich	Selten
Fibrose (NSIP/UIP)	Häufig (UIP)	Gelegentlich (NSIP)	Häufig (NSIP)	Häufig (NSIP)	Häufig (NSIP)	Gelegentlich (NSIP)	Selten (NSIP)
LIP	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Gelegentlich	Sehr selten
Eosinophile Infiltrate	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
Apikale fibroblulöse Veränderungen	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Sehr selten	Gelegentlich
Alveoläre Hämorrhagien	Sehr selten	Häufig	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
Bronchiektasen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich	Selten	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Pulmonale Hypertonie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Selten	Gelegentlich	Selten	Selten
Pleurale Affektionen	Häufig	Häufig	Selten	Selten	Selten	Selten	Gelegentlich
Zwerchfell/Brustwand	–	Selten („shrinking lung“)	Selten	Häufig (Myositis)	–	–	Häufig (kostovertebrale Restriktion)

NSIP nichtspezifische interstitielle Pneumonie, UIP „usual interstitial pneumonia“, LIP lymphozytische interstitielle Pneumonie

Übersicht über interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatischen Systemerkrankungen

Die **pulmonalen Manifestationen** rheumatologischer Erkrankungen sind vielgestaltig. Fast jede Systemerkrankung kann mit einerILD vergesellschaftet sein [1]. Hierzu gehören beispielsweise ILDs bei systemischer Sklerose, idiopathischen inflammatorischen Myopathien, rheumatoider Arthritis und beim Sjögren-Syndrom ([2]; Tab. 1).

Systemische Sklerose

Bei der systemischen Sklerose tritt eineILD je nach Subtyp in bis zu 50% der Fälle auf und manifestiert sich meist früh [4, 5]. Bei 25–30% kommt es zu einer **progressiven interstitiellen Lungenerkrankung** [6]. In der HRCT (hochauflösende Computertomographie) sowie auch histologisch wird hauptsächlich ein **NSIP-Muster** gesehen [7]. Der Verlauf variiert stark von stabil bis rasch progredient [6]. Es gibt mehrere Risikofaktoren für die Entstehung einerILD, wie z. B. der diffus kutane Subtyp, positive Anti-Topoisomerase-I-Antikörper oder eine afroamerikanische Ethnie [8]. Risikofaktoren für eine progredienteILD mit FVC-Abfall sind das männliche Geschlecht, ein höherer modifizierter Rodnan-Hautscore und Reflux- bzw. Dysphagiesymptome [6, 9].

Systemischer Lupus erythematoses

Bei Patienten, die an einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) erkrankt sind, ist eineILD in bis zu 12% der Fälle beschrieben [10]. Das Risiko ist erhöht in Abhängigkeit von Alter, Erkrankungsdauer und Umweltbelastungen, Rauchverhalten und Sjögren-SLE-Overlap [11]. Differenzialdiagnostisch ist bei SLE auch an ein **pulmonales Hämorrhagiesyndrom** zu denken [11].

Idiopathische inflammatorische Myopathien

Bei diesen Erkrankungen ist das Auftreten einerILD mit myositisspezifischen (MSA) und myositisassoziierten (MAA) Autoantikörpern vergesellschaftet [12]. EineILD tritt häufig bei **Overlap-Myositiden** auf. Beim Anti-Synthetasesyndrom findet sich eineILD in ca. 70% der Fälle und oft auch beim sehr seltenen MDA5 („melanoma differentiation-associated protein 5“-) Syndrom. Es handelt sich vornehmlich um NSIP-, UIP („usual interstitial pneumonia“-) und OP (organisierende Pneumonie)-Muster ([13]; Abb. 2).

Rheumatoide Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) findet sich in ca. 5(–10)% eine klinisch manifesteILD [14, 15, 16]. Das Risiko für eineILD ist bei Männern, Rauchern und RA mit **positivem Rheumafaktor** und Antikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA) am höchsten [14]. In der HRCT findet sich v. a. ein UIP (gewöhnliche interstitielle Pneumonie)-Muster ([17]; Abb. 3).

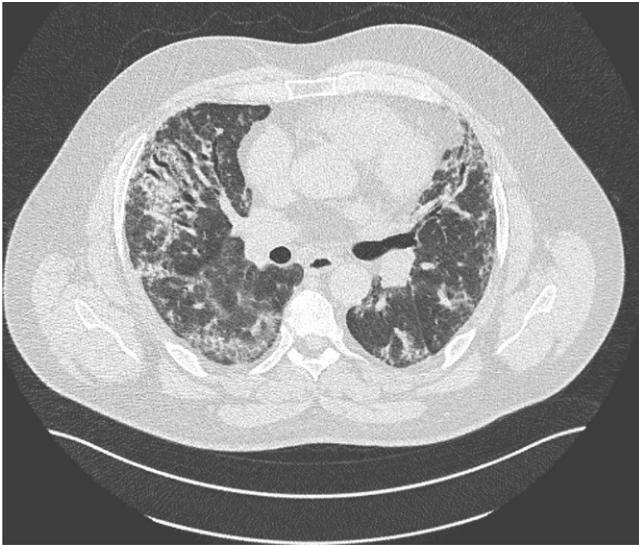


Abb. 2 ▲ 49-jähriger Patient mit einer neu diagnostizierten inflammatorischen Myositis-assoziierten ILD („interstitial lung disease“). Radiologisch zeigt sich ein NSIP(nichtspezifische interstitielle Pneumonie)-Muster mit zentralen Traktionsbronchiektasen und geschrumpften Unterlappen

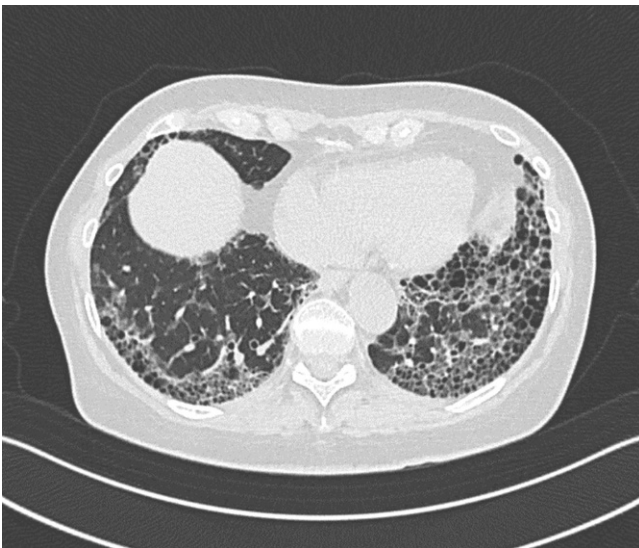


Abb. 3 ▲ 69-jährige Patientin mit einer bekannten RA(rheumatoide Arthritis)-ILD („interstitial lung disease“). Radiologisch zeigt sich eine fortgeschrittene fibrosierende ILD mit einem typischen UIP („usual interstitial pneumonia“)-Muster

Sjögren-Syndrom

Eine Lungenbeteiligung im Allgemeinen findet sich hier bei 16% der Patienten, interstitielle Veränderungen sind deutlich seltener [18]. In vielen Fällen ist dies nicht klinisch relevant [19]. Am häufigsten findet sich ein NSIP-Muster [20, 21]. Eine Besonderheit beim Sjögren-Syndrom ist die **lymphozytäre interstitielle Pneumonie** (LIP) mit Ausbildung charakteristischer Lungenzysten [22].

Mischkollagenosen

Bei 47–78% der Patienten mit einer Mischkollagenose wird eine **Lungenbeteiligung** gefunden [23]. Hierbei handelt es sich v. a. um ein NSIP-Muster, seltener um ein UIP-Muster [13].

► Cave

Fast bei jeder rheumatischen Systemerkrankung kann sich eine interstitielle Lungenerkrankung manifestieren.

Prognose autoimmuner interstitieller Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis-assoziierten ILD ist die Prognose signifikant schlechter als ohne ILD [24]. Der Verlauf kann dem einer idiopathischen Lungenfibrose ähneln [25]. Bei Patienten mit systemischer Sklerose-assoziiierter ILD ist der Verlauf besser als bei einer idiopathischen Lungenfibrose und mit einem langsameren **Lungenfunktionsverlust** assoziiert [4]. Dennoch ist die interstitielle Lungenerkrankung derzeit die häufigste Todesursache bei der SSc (systemische Sklerose) und hat hierbei über die Jahrzehnte die renale Krise abgelöst [26]. Hinweisend auf eine schlechtere Prognose bei idiopathischen inflammatorischen Myopathien können das Vorliegen von Anti-Jo-1-Antikörpern, besonders in Kombination mit Anti-Ro52, und eine MDA5-Positivität sein, hierzu liegen jedoch widersprüchliche Daten vor [27]. Im Rahmen einer großen Kohortenstudie bezüglich ILD bei Sjögren-Syndrom zeigte sich ein 5-Jahres-Überleben von 88,5% [20]. Bei Mischkollagenosen und ILD wurde in einer Studie bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 4 Jahren eine **Mortalität** von 21% beschrieben [28].

Als wesentliche **Komplikationen** können bei Lungenfibrosen akute Exazerbationen und die pulmonale Hypertonie auftreten [1, 29], die neben der ILD die andere sehr relevant pulmonale Organkomplika-tion darstellt. Die Evidenz zu akuten Exazerbationen bei CTD-ILD ist jedoch insgesamt gering [30]. Eine **akute Exazerbation** zeichnet sich durch eine Verschlechterung der Dyspnoe innerhalb eines Monats oder eine Verschlechterung des Gasaustausches aus. Radiologisch finden sich neue alveoläre Infiltrate im Sinne von Milchglasinfiltrationen. Analog zur Therapie der akuten Exazerbation einer idiopathischen Lungenfibrose werden (Ausnahme SSc) hoch dosierte Glukokortikoide in Kombination mit Breitspektrumantibiotika (kombiniert mit Makrolid) empfohlen [31]. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um evidenzgesicherte Empfehlungen [32].

Unter einer **progredient fibrosierenden ILD** (PF-ILD) versteht man eine trotz herkömmlicher Therapie progrediente Lungenfibrose, dies kommt bei ca. 25% der fibrosierenden CTD-ILDs vor [2]. Eine genaue, international akzeptierte Definition ist derzeit in Erarbeitung. Einem Expertenstatement zufolge liegt eine PF-ILD vor, wenn es zu einem signifikanten Abfall der Lungenfunktion über 24 Monate kommt (Tab. 2; [33]).

Für die Einstufung, ob es sich um eine PF-ILD handelt, ist die **Radiomorphologie** essenziell, da nur eine Progredienz der fibrotischen Veränderungen (z.B. Retikulationen) zu werten ist

Tab. 2 Expertenstatement zur Definition einer PF-ILD (progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung) [33]
Relativer FVC-Abfall von $\geq 10\%$ innerhalb von 24 Monaten trotz Therapie
Relativer FVC-Abfall von $\geq 5\%$ und DLCO-Abfall $\geq 15\%$ innerhalb von 24 Monaten trotz Therapie
Relativer FVC-Abfall von $\geq 5\%$ und vermehrte Fibrosierung in der HRCT innerhalb von 24 Monaten trotz Therapie
Relativer FVC-Abfall von $\geq 5\%$ und progrediente Symptomatik innerhalb von 24 Monaten trotz Therapie
Progrediente Symptomatik und vermehrte Fibrosierung in der HRCT innerhalb von 24 Monaten trotz Therapie
FVC forcierte Vitalkapazität, DLCO „diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide“, HRCT hochauflösende Computertomographie

(Abb. 4a, b). Andere Ursachen für eine klinische Verschlechterung müssen ausgeschlossen sein (Abb. 4c, d).

► **Cave**

Eine CTD-ILD ist häufig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Patienten mit rheumatischen Systemerkrankungen sollten möglichst bei Erstdiagnose auf das Vorliegen einer pulmonalen Mitbeteiligung, v. a. einer interstitiellen Lungenerkrankung untersucht werden. Dabei sollte je nach Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit einer ILD bei den einzelnen rheumatischen Grunderkrankungen differenziert vorgegangen werden [34]. Zunächst empfiehlt es sich,

alle Patienten mit einer Systemerkrankung bei Erstdiagnose nach **pulmonalen Symptomen** zu befragen und bei der Auskultation auf eine **Sklerosiphonie** zu achten, die bei Fibrose oft zu hören ist. Während sich bei Patienten mit RA ohne weitere pulmonale Risikofaktoren und Symptome die weitere Diagnostik auf eine konventionelle **Thoraxröntgenaufnahme** beschränken kann, sollte v. a. bei SSc, bestimmten Formen der idiopathischen inflammatorischen Myopathien und bei Mischkollagenosen bei Erstdiagnose eine **HRCT** angedacht werden [35]. Regelmäßig sollten auch im Verlauf bei allen CTD („connective tissue disease“)-Patienten respiratorische Symptome wie Dyspnoe oder Husten erfragt werden [4], um klinische Hinweise auf eine sich entwickelnde ILD finden zu können. Zudem empfiehlt es sich, mindestens einmal jährlich eine Lungenfunktionsprüfung durchzuführen und hierbei besonders die **forcierte Vitalkapazität** als Hinweis auf eine Restriktion zu beachten. Eine Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) erhöht die Sensitivität in der Detektion einer ILD bzw. einer Progression [35], kann aber auch durch eine pulmonale Hypertonie eingeschränkt sein. Wesentlich in der ILD-Diagnostik ist die Bildgebung mit einer hochauflösenden, nicht kontrastmittelverstärkten Dünnschicht-Computertomographie (HRCT) [4].

Bei klinisch und radiologischem Verdacht auf eine ILD bei einer zugrunde liegenden Systemerkrankung kann eine **bronchoalveoläre Lavage** (BAL) erwogen werden. Hierbei geht es um eine Untersuchung von Zellmorphologie, Differenzialzytologie und Mikrobiologie [1]. Bei Medikamententoxizität und Kollagenosen kann neben Lymphozytose ($> 30\%$), v. a. auch eine Erhöhung von Eosinophilen, ggf. von Neutrophilen festgestellt werden [1, 36]. Eine eindeutige Assoziation zwischen BAL-Zellprofil und Therapiean-

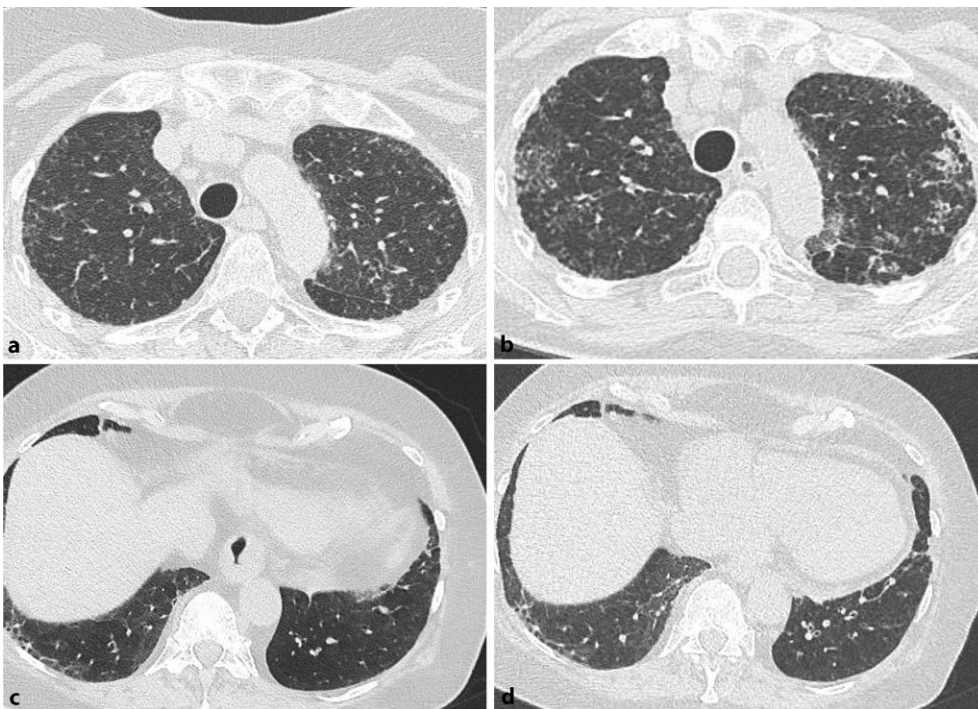


Abb. 4 ▲ **a, b** 78-jähriger Patient mit einer RA (rheumatoide Arthritis)-ILD („interstitial lung disease“), Abfall der FVC (forcierte Vitalkapazität) um 10% in 1,5 Jahren und Progress der Fibrose. **c, d** 73-jähriger Patient mit einer SSc (systemischen Sklerose)-ILD mit geringer und konstanter Fibrose, jedoch Entwicklung einer PH (pulmonalen Hypertonie)

sprechen oder Prognose ist nicht belegt [37]. Ältere Daten legen einen Zusammenhang zwischen Neutrophilen- und Eosinophilenzahl und dem Ansprechen auf Prednisolon oder Cyclophosphamid nahe [38]. Wichtig ist immer auch die **mikrobiologische Diagnostik** [39]. In Zukunft könnte eine molekulare Diagnostik, wie sie vor Kurzem für die idiopathische Lungenfibrose beschrieben wurde, hilfreich in der Therapieauswahl sein – allerdings sind Daten hierzu noch ausstehend [40]. Eine Biopsie ist bei gesicherter CTD-ILD bisher meist nicht indiziert, bei entsprechenden Differenzialdiagnosen kann diese jedoch notwendig sein [1], beispielsweise in der Abklärung bei einem rauchenden, Tauben züchtenden Patienten mit einer CTD, bei der unterschieden werden muss, welche Form einerILD vorliegt: Raucher-assoziierteILD vs. exogen allergische Alveolitis vs. einer CTD-ILD. Nach Abschluss der Diagnostik sollten die Fälle in einem interdisziplinärenILD-Board diskutiert werden [1].

Eine Lungenfibrose kann einer zugrunde liegenden Systemerkrankung vorausgehen und dadurch fälschlicherweise als idiopathisch klassifiziert werden [41]. Auch daher wurde die Begrifflichkeit der interstitiellen Pneumonie mit autoimmunen Anteilen (**IPAF**) eingeführt. Dies beschreibt idiopathische interstitielle Lungenerkrankungen, die klinisch, serologisch und radiologisch Hinweise, aber nicht das Vollbild einer Systemerkrankung zeigen [42]. Am häufigsten handelt es sich um weibliche Patienten mit Raynaud-Phänomen und/oder positiven antinukleären Antikörpern (ANA) [43, 44, 45]. Radiologisch und histopathologisch findet sich v. a. ein NSIP-Muster [43, 45]. Bisher ist die IPAF jedoch nur als wissenschaftlicher Begriff definiert und noch nicht als eigenständige Erkrankung anerkannt [42].

Differenzialdiagnostisch muss bei Vorliegen einerILD auch an eine mögliche **Medikamenttoxizität** gedacht werden, da Immunsuppressiva pneumotoxisch sein können [46]. Welche Medikamente infrage kommen, kann über die Internetseite www.pneumotox.com geprüft werden. Zudem können Exazerbationen, d. h. Verschlechterungen einer bekannten CTD-ILD durch Medikamente, insbesondere TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- α -Inhibitoren, ausgelöst werden [47].

► Cave

Patienten mit einer Systemerkrankung sollten bei Erstdiagnose und regelmäßig im Verlauf auf das Vorliegen einerILD hin untersucht werden.

Therapien

Nichtmedikamentöse und prophylaktische Therapien

Empfohlen wird eine **Impfung** gegen Pneumokokken und die saisonale Influenza [48], auch eine Corona-Impfung wird empfohlen (www.rki.de).

Das Ziel nichtmedikamentöser Therapieformen ist es, Symptome und Lebensqualität positiv zu beeinflussen. Eine **Langzeitsauerstofftherapie** scheint besonders bei Belastung mit einer besseren Lebensqualität assoziiert zu sein [49], die Indikationsstellung richtet sich nach der gültigen Leitlinie [50]. Auch eine pulmonale **Rehabilitationsbehandlung** kann die körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Dyspnoe positiv beeinflussen. Dies gelingt

v. a. dann, wenn der Lungensport auch nach Abschluss der Rehabilitation fortgeführt wird [51]. Abschließend sollte frühzeitig, v. a. bei fehlender Möglichkeit einer Lungentransplantation, an die Integration der **Palliativmedizin** gedacht werden [52]. Generell sollte ein ganzheitlicher Ansatz genutzt werden, um möglichst viel Lebensqualität zu erhalten ([53]; **Abb. 5**).

Medikamentöse Therapien

Die Entscheidung zur Einleitung einer spezifischen Therapie bei CTD-ILD sollte interdisziplinär durch Pneumologe und Rheumatologe zusammen getroffen werden. Dabei sind die Wahrscheinlichkeit einer **Progression**, das Ausmaß und die Prognose derILD zu beachten. Dies hängt von der Grundkrankheit und Manifestation anderer Organe, aber auch vom Ausmaß und Schädigungsmuster der Fibrose in der HRCT sowie von den lungenfunktionellen Parametern ab [54]. Bei vielen interstitiellen Lungenerkrankungen bei rheumatischen Systemerkrankungen scheint das Risiko für eine Progression derILD bei niedriger Aktivität der Grunderkrankung geringer zu sein, dies trifft auf SSc-ILDs jedoch beispielsweise nur bedingt zu [55].

Immunsuppressiva

Generell wird bei CTD-ILDs eine **immunmodulatorische Therapie** empfohlen. Die Evidenz für spezifische Substanzen ist jedoch gering und basiert v. a. auf retrospektiven und Registerdaten [1]. Wirksamkeitshinweise gibt es für Glukokortikoide, Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA), Cyclophosphamid (CYC), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Mycophenolat-Natrium, außerdem für Tacrolimus und Ciclosporin A. Glukokortikoide werden teilweise zu Beginn und als Kombinationspartner eingesetzt [54], je nach Grunderkrankung und Lungenbefallsmuster.

Biologika

Es liegen keine kontrollierten Studien zum Einsatz von Biologika bei CTD-ILD vor. **Rituximab** kann bei verschiedenen CTD-ILDs erfolgreich eingesetzt werden [56]. Abatacept ist der Behandlung der RA-ILD vorbehalten. Hierzu liegt eine große Fallserie vor, die einen positiven Einfluss auf RA undILD gezeigt hat [57]. Bei SSc-ILD konnte in 2 Studien eine mögliche Wirksamkeit von Tocilizumab bei SSc-ILD gezeigt werden [58, 59].

Antifibrotika

Zur Behandlung einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF) sind die beiden antifibrotischen Substanzen Nintedanib und Pirfenidon zugelassen. Zu **Nintedanib**, einem Tyrosin-Kinase-Inhibitor, wurden 2019 2 Phase-III-Studien veröffentlicht, von denen sich eine auf SSc-ILD (SENSCIS-Studie, [60]) bezieht und die andere auf PF-ILD, welche auch Patienten mit Systemerkrankungen berücksichtigt (INBUILD-Studie, [61]). In beiden Studien wurde eine signifikante Verlangsamung des FVC-Verlustes gezeigt [60, 61]; zudem zeigte die INBUILD-Studie einen gewissen protektiven Effekt bezüglich akuter Exazerbationen. Seit kurzem ist daher Nintedanib in Deutschland zur Behandlung einer SSc-ILD sowie von PF-ILDs, somit also auch bei Systemerkrankungen, zugelassen. Bezüglich **Pirfenidon** untersuchte eine Phase-II-Studie das Toxizitätsprofil,

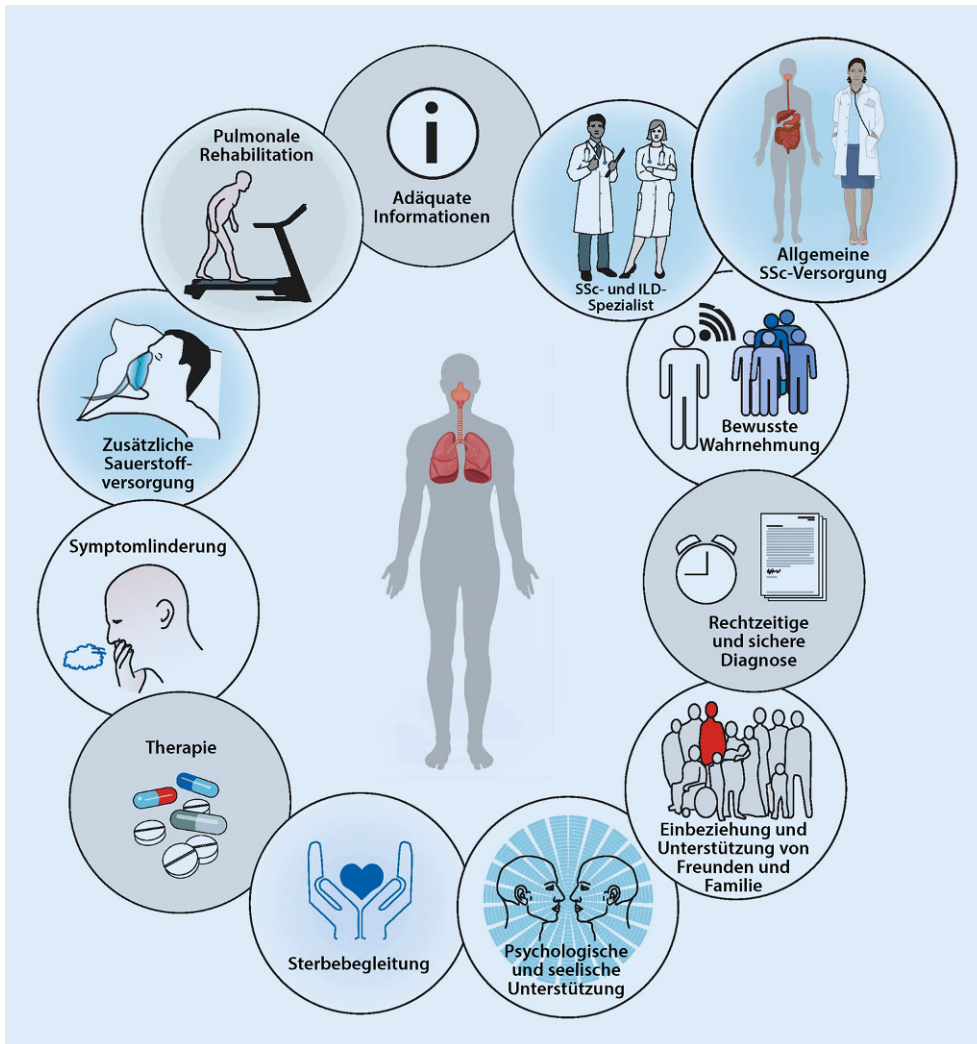


Abb. 5 ▲ Integration nichtmedikamentöser und medikamentöser Therapien und Strategien in der Therapie von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen. (Copyright: die Autoren) [53]

das einen Einsatz von Pirfenidon bei SSc-ILD vertretbar erscheinen lässt [62]. Effektivitätsdaten liegen noch nicht vor, hier werden die Ergebnisse der SLS (Scleroderma Lung Study) III in Kombination mit MMF weitere Hinweise liefern.

Derzeit ist noch unklar, wann eher immunmodulatorische Medikamente und wann eher Nintedanib oder Kombinationstherapien eingesetzt werden sollten. Diese Therapieentscheidungen müssen daher individuell und interdisziplinär getroffen werden.

► Merke

Nintedanib ist zugelassen zur Behandlung einer SSc-ILD sowie progressiv fibrosierender ILDs unabhängig von der Grunderkrankung.

Neue Wirkstoffe

Derzeit rekrutieren verschiedene Studien Patienten zu neuen Wirkstoffen bei CTD-ILD. Eine Studie bezüglich des Angiogeneseinhibitors Pomalidomid bei SSc-ILD wurde gestoppt, da der primäre Endpunkt FVC-Veränderung nicht erreicht wurde [63]. Außerdem wird Abituzumab, ein humanisierter monoklonaler

Ig(Immunglobulin)_{G₂}-Antikörper gegen CD51, bei SSc-ILD in Bezug auf den Effekt auf die FVC untersucht [64]. Weitere Studien prüfen Bortezomib mit MMF bei SSc-ILD, Dabigatran bei SSc-ILD und Abatacept bei RA-ILD [65].

Therapie der rheumatoiden Arthritis mit interstitieller Lungenerkrankung

Im Rahmen mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass **Methotrexat** einen möglichen positiven Effekt auf den Verlauf einer RA-ILD hat und im Allgemeinen nicht zur Entwicklung einer Lungenfibrose führt. Davon abzugrenzen ist die sehr seltene durch MTX ausgelöste **Hypersensitivitätspneumonitis**, die ein alveolitisches Bild in der HRCT hat. Sie tritt meist in den ersten Therapiemonaten auf, die Inzidenz wird auf 0,1–0,5% geschätzt. Die Behandlung erfolgt durch sofortiges Absetzen von MTX und hoch dosierte Gabe von Glukokortikoiden. Eine Reexposition mit MTX verbietet sich aufgrund einer hohen Mortalität von bis zu 30% [66, 67]. Bezüglich des Einsatzes von **Biologika** liegen nur Daten aus retrospektiven

Studien und Fallsammlungen vor. Am besten belegt ist der Einsatz von Rituximab und Abatacept, die beide eine gewisse Effektivität aufweisen. Kontrollierte, randomisierte Studien fehlen jedoch bislang. Belastbare Daten für den Einsatz von Tocilizumab und JAK-Inhibitoren zur Therapie der RA-ILD liegen bisher noch nicht vor [54]. In der oben angeführten INBUILD-Studie wurden auch 89 Patienten mit einer RA-ILD eingeschlossen. Es ergaben sich in Post-hoc-Analysen Hinweise dafür, dass sich der Progress derILD unter dem Einsatz von Nintedanib ebenfalls verlangsamte [68]. Bei noch geringen Erfahrungen mit dieser Substanz, insbesondere in Kombination mit den immunmodulatorischen Basistherapeutika der RA, sollte die Indikation zum Einsatz von Nintedanib interdisziplinär rheumatologisch-pneumologisch diskutiert werden.

Therapie der systemische Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung

Die Therapie ist komplex, da der Verlauf einer SSc-ILD sehr variabel sein kann. Prinzipiell gilt die **immunsuppressive Behandlung** als Therapie der Wahl der SSc-ILD [4, 6]. In der Scleroderma Lung Study (SLS) I und II zeigten sich Effekte der immunmodulatorischen Therapeutika Mycophenolat und Cyclophosphamid [69, 70]. Aufgrund möglicher, v. a. hämatologischer und infektiologischer Nebenwirkungen, muss die Indikation individuell abgewogen werden. Neben diesen Medikamenten steht auch (als „off-label use“) in einer Zweitlinientherapie Rituximab zur Verfügung. Dem liegen jedoch bisher noch keine randomisiert-kontrollierten Studien zugrunde [71]. Eine gute Leitschiene zur Therapie gibt eine jüngste Expertenkonsensusempfehlung [72]. Im Rahmen der FocuSSced-Studie wurden die Effekte des IL(Interleukin)-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab bei Patienten mit diffus kutaner SSc und einem inflammatorischen Phänotyp untersucht. Es konnte hierbei bei Patienten mit SSc-ILD (65%) eine klinisch relevante Verbesserung des FVC-Verlaufs (sekundärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [73]. Der primäre Endpunkt (mRSS [modified Rodnan skin score]) wurde jedoch nicht erreicht [58], sodass die Studie formal als negativ eingestuft werden muss. Vor Kurzem wurde Tocilizumab s.c. in den USA für die Behandlung einer SSc-ILD als erstes Biologikum zugelassen.

In therapierefraktären Fällen kann eine autologe periphere **Blutstammzelltransplantation** erwogen werden. Stellenwert und optimaler Zeitpunkt dieser Behandlung sind momentan noch nicht klar. Zudem sollte auch eine **Lungentransplantation** bedacht werden.

Neben einem immunmodulatorischen Ansatz wurde eine **antifibrotische Therapie** mit Nintedanib untersucht. In der prospektiven, kontrollierten SENSICIS-Studie zeigte sich ein signifikant geringerer FVC-Verlust (relative Reduktion um 44%) unter Nintedanib im Vergleich zu Placebo. Bei Patienten mit präexistenter MMF-Therapie, die über mindestens 6 Monate stabil sein musste, war der Abfall der FVC am geringsten. Bezogen auf Hautbeteiligung (mRSS) und Lebensqualität ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede [60]. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Patienten mit einer idiopathischen Lungenfibrose, v. a. sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöen zu bedenken [60].

Nintedanib ist seit Kurzem für die Behandlung einer systemischen Sklerose-assoziiertenILD zugelassen.

► Cave

Seit 2020 ist die antifibrotische Substanz Nintedanib in Deutschland bei Sklerodermie-assoziiierterILD zugelassen. Im Rahmen der SENSICIS-Studie konnte ein signifikant geringerer FVC-Verlust gezeigt werden.

Therapie der interstitiellen Lungenerkrankung bei Kollagenosen, idiopathischen inflammatorischen Myopathien und Vaskulitiden

Bei Autoimmunerkrankungen jenseits von RA und SSc richtet sich die Therapie in der Regel nach der Grunderkrankung. Die folgenden Therapeutika wurden in Einzelfällen oder kleinen Fallserien erfolgreich eingesetzt: Methotrexat, Cyclophosphamid, Azathioprin, MMF, Cyclosporin A, Tacrolimus sowie Rituximab. Bei **Myositiden** sind hoch dosierte Immunglobuline in Kombination mit Immunsuppressiva zugelassen. Rituximab zeigte sich außerdem effektiv in der Behandlung schwerer Formen des Jo1-Antisynthetase-Syndroms [74]. Januskinaseinhibitoren scheinen bei Myositiden, auch dem MDA5-Syndrom, vorteilhaft zu sein [59, 75, 76, 77].

Fazit für die Praxis

- Fast jede Systemerkrankung kann mit einerILD („interstitial lung disease“) vergesellschaftet sein. Daher sollten Patienten mit rheumatischen Systemerkrankungen bei Diagnosestellung und regelmäßig im Verlauf auf das Vorliegen einerILD untersucht werden.
- Die Therapie sollte gemeinsam zwischen Pneumologen und Rheumatologen abgestimmt werden.
- Basis der medikamentösen Therapie sind Immunsuppressiva. Hierzu existieren allerdings nur wenige kontrollierte Studien. Nachgewiesen ist ein Effekt von Cyclophosphamid und Mycophenolat bei SSc-ILD (systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung). Im Jahr 2020 erfolgte die Zulassung des Tyrosinkinase-Inhibitors Nintedanib bei SSc-ILD und progredient fibrosierenderILDs unabhängig von der Grunderkrankung.
- Entsprechend Alter und Verlauf muss ggf. auch eine Lungentransplantation evaluiert werden.
- Nichtmedikamentöse Therapieoptionen bestehen in Form von Rehabilitationsmaßnahmen, einer Langzeitsauerstofftherapie sowie palliativmedizinischen Maßnahmen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Kreuter

Zentrum für seltene und interstitielle Lungenerkrankungen, Pneumologie, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
Röntgenstr. 1, 69126 Heidelberg, Deutschland
kreuter@uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **K. Buschulte:** A. Finanzielle Interessen: gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Mitarbeiter der Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. **A.-M. Hoffmann-Vold:** A. Finanzielle Interessen: Unabhängige Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim an eigene Institution. – Erstattung der Reise- und Übernachtungskosten: Actelion, Boehringer-Ingelheim. – Beratungen: Actelion, Arxx Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Lilly, Medscape, Merck Sharp & Dohme, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin, Universitätsklinik Oslo, Norwegen | Mitgliedschaft: EULAR. **R. Dobrota:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: Actelion, Pfizer. – Referentenhonorar: Actelion, partielle Kostenerstattung von Kongressteilnahmegebühren: IBSA, Pfizer, Actelion, Roche. – Teilnahme bei ILD Advisory board von Boehringer Ingelheim. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin, Rheumatologie, Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich. **P. Höger:** A. Finanzielle Interessen: gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Assistenzarzt, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. **A. Krause:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: AbbVie (finanziell). – Honorare für Vortragstätigkeit und Kostenerstattungen für Kongressbesuche: AbbVie, Berlin-Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB. – Honorare für Beratertätigkeit: AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt der Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie des Immanuel Krankenhauses Berlin | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (Präsident), Rheuma-Akademie, Verband Rheumatologischer Akutkliniken, Berufsverband Deutscher Rheumatologen, Deutsche Rheuma-Liga, Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew. **M. Kreuter:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung (eigenes Institut): Boehringer, Roche. – Berater und Schulungsreferent: Boehringer, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Mitarbeiter der Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg | Mitgliedschaften: DGP (Sektionssprecher), ERS (group chair).

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Kreuter M, Ladner UM, Heussel CP et al (2021) The diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* 5:118. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0018>
2. Wijsenbeek M, Cottin V (2020) Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 383:958–968
3. Kreuter et al (2021) Pulmonale Manifestationen rheumatologischer Erkrankungen. In: Kreuter M, Costabel U, Kirsten D, Herth JFJ (Hrsg) *Seltene Lungenerkrankungen*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg
4. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK et al (2019) Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 200(10):1258–1266. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0486OC>
5. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr (1994) Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 37(9):1283–1289. <https://doi.org/10.1002/art.1780370903>
6. EUSTAR collaborators, Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Distler O et al (2021) Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 80(2):219–227. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217455>
7. Oliveira RP, Ribeiro R, Melo L, Grima B, Oliveira S, Alves JD (2020) Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Pulmonology*. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.01.004>
8. Distler O, Volkman ER, Hoffmann-Vold AM, Maher TM (2019) Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol* 15(10):1009–1017. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1668269>
9. Distler O, Assassi S, Maher TM et al (2020) Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 55(5):1902026. <https://doi.org/10.1183/13993003.02026-2019>
10. Fischer A, Streck ME, Cottin V et al (2019) Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: a multidisciplinary approach to address challenges and opportunities. *Arthritis Rheumatol* 71:182–195. <https://doi.org/10.1002/art.40769>
11. Medlin JL, Hansen KE, McCoy SS, Bartels CM (2018) Pulmonary manifestations in late versus early systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 48(2):198–204. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.010>
12. Barba T, Mainbourg S, Nasser M, Lega JC, Cottin V (2019) Lung diseases in inflammatory myopathies. *Semin Respir Crit Care Med* 40(2):255–270. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685187>
13. Li H, Xiong Z, Liu J, Li Y, Zhou B (2017) Manifestations of the connective tissue associated interstitial lung disease under high resolution computed tomography. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 42(8):934–939
14. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ (2019) The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology* 58:2031–2038. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez177>
15. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, Fukuda J (1994) Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 21:33–36
16. Gabbay E, Tarala R, Will R et al (1997) Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:528–535
17. Ito Y, Arita M, Kumagai S et al (2019) Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 29:98–104. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1442170>
18. EULAR Sjögren Syndrome Task Force, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Vitali C et al (2017) Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 54(12):2230–2238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev200> (Erratum in: *Rheumatology* (Oxford). 56(7):1245.)
19. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M (2005) Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 171(6):632–638. <https://doi.org/10.1164/rccm.200403-4170C>
20. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, Jia RL, Li SG, Zhang LJ, Li ZG (2018) Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: A case-control study. *Medicine* 97(24):e11003. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011003>
21. Roca F, Dominique S, Schmidt J et al (2017) Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 16(1):48–54. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.017>
22. Panchabhai TS, Farver C, Highland KB (2016) Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 37(3):463–474. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.009>
23. Tani C, Carli L, Vagnani S et al (2014) The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun* 48–49:46–49
24. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB et al (2017) A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 76:1700–1706
25. Moua T, Zamora Martinez AC, Baqir M, Vassallo R, Limper AH, Ryu JH (2014) Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia. *Respir Res* 15:154
26. Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 66:940–944
27. Sato S, Masui K, Nishina N et al (2018) Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease: a multicentre cohort of 497 patients. *Rheumatology* 57(7):1212–1221. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key060>
28. Narula N, Narula T, Mira-Avendano I et al (2018) Interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease: pilot study on predictors of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 36(4):648–651
29. Cao M, Sheng J, Cai H et al (2019) Acute exacerbations of fibrosing interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: a population-based study. *BMC Pulm Med* 19(1):215. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0960-1>

30. Kreuter M, Maher TM (2020) Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. A call to arms. *Am J Respir Crit Care Med* 201(9):1030–1032. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0057ED>
31. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al (2011) An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183(6):788–824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
32. Kreuter M, Polke M, Bendstrup E et al (2020) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J* 55(4):1901760. <https://doi.org/10.1183/13993003.01760-2019>
33. George PM, Spagnolo P, Kreuter M et al (2020) Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 8(9):925–934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
34. Fischer A, du Bois R (2012) Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 380(9842):689–698
35. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE et al (2020) The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2:e71–e83
36. American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease, Meyer KC, Raghu G, Wood B et al (2012) An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 185(9):1004–1014. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST>
37. Wells AU (2010) The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 19(117):237–241
38. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al (2002) Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165(12):1581–1586
39. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ et al (2019) Lung microbiota contribute to pulmonary inflammation and disease progression in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 199(9):1127–1138. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1650OC>
40. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ et al (2019) Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 7(6):487–496. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30059-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30059-1)
41. Kono M, Nakamura Y, Enomoto N et al (2014) Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *Plos One* 9:e94775
42. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al (2015) An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 46:976–987
43. Ahmad K, Barba T, Gamondes D et al (2017) Interstitial pneumonia with autoimmune features: clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med* 123:56–62
44. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L et al (2016) Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: a single center experience. *Respir Med* 119:150–154
45. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E et al (2016) Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 47(6):1767–1775
46. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ (2014) Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 66:803–812
47. Somogyi V, Krause A, Distler J, Kreuter M (2020) Interstitielle Lungenerkrankung bei Kollagenosen, Myositiden und rheumatoider Arthritis. In: *Kompendium Rheumatologie*, S 18–26
48. Furer V, Rondaan C, Elkayam O et al (2020) 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 79(1):39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
49. Visca D, Mori L, Tspouri V et al (2018) Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 6:759–770
50. Haidl P, Jany B, Geiseler J et al (2020) Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie [Guideline for Long-Term Oxygen Therapy—S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie* 74(12):813–841. <https://doi.org/10.1055/a-1252-1492>
51. Dowman L, Hill CJ, Holland AE (2017) Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006322.pub3>
52. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM et al (2017) Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med* 5:968–980
53. Hoffmann-Vold AM, Allamore Y, Bendstrup E et al (2020) The need for a holistic approach for SSC-ILD—achievements and ambiguity in a devastating disease. *Respir Res* 21(1):197. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01459-0>
54. Krause A, Kreuter M Lungenmanifestationen rheumatischer Erkrankungen. *PneumoNews*. <https://doi.org/10.1007/s15033-020-1895-1/>. Zugriffen: 5. Jan. 2021
55. Kouranos V, Miranda G, Corte TJ, Renzoni EA (2018) New treatment paradigms for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 24:453–460
56. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM et al (2019) Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 38:2001–2009
57. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S (2018) Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum* 48:22–27
58. Khanna D, Lin CJF, Furst DE et al (2020) A randomised placebo-controlled phase 3 trial of tocilizumab in systemic sclerosis. *Lancet Respir Med* 8:963–974
59. Hornig J, Weinhage T, Schmidt LH et al (2018) Response of dermatomyositis with lung involvement to Janus kinase inhibitor treatment. *Z Rheumatol* 77:952–957. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0565-8>
60. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al (2019) Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 380:2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
61. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 381:1718–1727
62. Khanna D, Albera C, Fischer A et al (2016) An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 43(9):1672–1679. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151322>
63. Hsu VM, Denton CP, Domsic RT et al (2018) Pomalidomide in patients with interstitial lung disease due to systemic sclerosis: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Rheumatol* 45(3):405–410
64. Goodman SL, Picard M (2012) Integrins as therapeutic targets. *Trends Pharmacol Sci* 33(7):405–412
65. Mathai SC, Danoff SK (2016) Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 352:h6819
66. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI et al (2017) Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 36:1493–1500
67. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E et al (2019) 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* 9:1–12
68. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A et al (2019) Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 35:2015–2024
69. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ et al (2016) Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4:708–719
70. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655–2666
71. Hughes M, Denton CP, Khanna D (2021) Rituximab for the treatment of systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Rheumatology* 60(2):489–491. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa675>
72. Hoffmann-Vold AM, Distler O, Murray B et al (2019) Setting the international standard for longitudinal follow-up of patients with systemic sclerosis: a Delphi-based expert consensus on core clinical features. *RMD Open* 5(1):e826. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000826>
73. Roofeh D, Lin CJF, Khanna D et al (2021) focuSSced investigators. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. <https://doi.org/10.1002/art.41668>
74. Bauhammer J, Blank N, Fiehn C et al (2016) Rituximab in the treatment of Jo1 antibody-associated antisynthetase syndrome: anti-Ro52 positivity as a marker for severity and treatment response. *J Rheumatol* 43(8):1566–1574. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150844>
75. Barba T, Fort R, Cottin V et al (2019) Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 18:113–122. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.07.013>
76. Chen Z, Wang X, Ye S (2019) Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis—associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 381:291–293
77. Thompson GE, Specks U (2019) Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clin Chest Med* 40:573–582. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.012>



Therapie von Lungenfibrosen bei rheumatischen Systemerkrankungen (neue Therapien)

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-zeitschrift-fuer-rheumatologie

? Auf welche der folgenden Parameter sollte bei der lungenfunktionellen Untersuchung von Patienten mit CTD-ILD („connective tissue disease-interstitial lung disease“) besonders geachtet werden?

- FEV₁ (Einsekundenkapazität)
- MEF („mean expiratory flow“) 50 und MEF 25
- Tiffeneau-Index
- Forcierte Vitalkapazität (FVC) und DLCO („diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide“)
- Residualvolumen (RV)

? Bildgebung spielt bei der CTD-ILD („connective tissue disease-interstitial lung disease“) eine wichtige Rolle. Welches Verfahren ist das wichtigste?

- HRCT (hochauflösende Computertomographie)
- Thoraxsonographie
- MRT (Magnetresonanztomographie) mit Kontrastmittel
- PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie)
- Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie

? MTX (Methotrexat) kann in seltenen Fällen eine Hypersensitivätspneumonie auslösen. Was zeigt sich typischerweise in der Bildgebung?

- Bipulmonale Noduli
- Progrediente Fibrose
- Alveolitisches Bild

- Pleuraergüsse
- Traktionsbronchiektasien

? Bei Mischkollagenosen kann es zu Lungenbeteiligungen kommen. Wie häufig liegen diese vor?

- Etwa 7–15 %
- Etwa 18–32 %
- Etwa 24–59 %
- Etwa 34–62 %
- Etwa 47–78 %

? Welche Impfungen werden bei Patienten mit CTD-ILD („connective tissue disease-interstitial lung disease“) empfohlen?

- Pneumokokken
- Influenza
- SARS-CoV-2
- Pneumokokken, Influenza und SARS-CoV-2
- Impfungen sind generell nicht empfohlen.

? Für welches Medikament konnte in kontrollierten Studien ein positiver Effekt auf den Verlauf einerILD („interstitial lung disease“) bei systemischer Sklerose nachgewiesen werden?

- Azathioprin
- Methotrexat
- Cyclophosphamid
- Ciclosporin A
- Abatacept

? In der Sprechstunde stellt sich ein 56-jähriger Mann mit einer RA(rheumatoide Arthritis)-ILD („interstitial lung disease“) unter immunsuppressiver Therapie mit Prednisolon und Methotrexat vor. Er beklagt eine progrediente Belastungsdyspnoe, die extrathorakalen Manifestationen sind gut kontrolliert. CT(Computertomographie)-morphologisch zeigt sich ein Progress der interstitiellen Lungenerkrankung, insbesondere der fibrosierenden Anteile in den Unterlappen. Auch lungenfunktionell ist ein FVC(forcierte Vitalkapazität)-Verlust von insgesamt 15 % im 1-Jahres-Verlauf festzustellen. Welche Therapiemaßnahme ist nun am sinnvollsten?

- Erhöhung der Methotrexat-Dosis
- Einleitung einer antifibrotischen Therapie mit Pirfenidon
- Stellen eines Off-label-Antrags für Nintedanib
- Einleitung einer antifibrotischen Therapie mit Nintedanib
- Erhöhung der Prednisolon-Dosis

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Welches der folgenden Medikamente kann bei RA(rheumatoide Arthritis)-ILD („interstitial lung disease“) am ehesten eingesetzt werden?

- Etanercept
- Tofacitinib
- Golimumab
- Abatacept
- Ixekizumab

? Was ist die häufigste Nebenwirkung von Nintedanib?

- Leberversagen
- Akutes Nierenversagen
- Orale Aphthen
- Thrombosen
- Diarrhöen

? Welche der folgenden Fallvignetten beschreibt am ehesten eine interstielle Pneumonie mit autoimmunen Anteilen (IPAF)? Patientin mit radiologischen Zeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung sowie ...

- aktiver rheumatoider Arthritis und Dyspnoe.
- MTX(Methotrexat)-Therapie und Eosinophilie in der BAL (bronchoalveoläre Lavage).
- erhöhten ANA (antinukleäre Antikörper) und Raynaud-Phänomen.
- Lupusnephritis und ds(Doppelstrang)DNA(Desoxyribonukleinsäure)-Antikörper.
- Diabetes mellitus Typ 2 und Hashimoto-Thyreoiditis.