

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatologischer Grunderkrankung – eine Übersicht // ILD and rheumatic spectrum diseases

Sterniste G, Valipour A

Journal für Pneumologie 2024; 12 (1), 5-10

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatologischer Grunderkrankung – eine Übersicht

G. Sterniste, A. Valipour

Kurzfassung: Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind durch eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung gekennzeichnet. Ein beträchtlicher Anteil dieser weist eine pulmonale Beteiligung im Sinne einer respiratorischen Symptomatik oder pathologischer Befunde in der Bildgebung oder Lungenfunktionsuntersuchung auf. Die Lungenbeteiligung gilt aufgrund der erhöhten Mortalität und Morbidität als prognostisch relevanter Faktor. Dementsprechend ist eine frühzeitige Diagnose zur optimalen Therapie wichtig. Aufgrund der variablen Symptomatik und unterschiedlichen Manifestationen der Lungenbeteiligung ist das optimale Screening derzeit noch unklar. Wichtige Bestandteile in der Früherkennung stellen die klinische Risikostratifizierung gemäß Risikofaktoren,

die Bildgebung und Lungenfunktionstests dar. Die Entwicklung von geeigneten Algorithmen zur Früherkennung ist Forschungsgegenstand einiger aktueller klinischer Studien.

Schlüsselwörter: interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Lungenbeteiligung, pulmonale Fibrose, rheumatische Grunderkrankung

Abstract: ILD and rheumatic spectrum diseases. Diseases of the rheumatic spectrum are characterized by a high prevalence in the general population. A considerable proportion of these cases exhibit pulmonary involvement, indicated by respiratory symptoms or pathological findings in imaging or pulmonary function tests. Due to the increased

mortality and morbidity associated with pulmonary involvement, it is considered a prognostically relevant factor. Accordingly, an early diagnosis is crucial for optimal therapy. The optimal screening approach is currently unclear due to variable symptoms and different manifestations of pulmonary involvement. Key components in early detection include clinical risk stratification based on risk factors, imaging, and pulmonary function tests. The development of suitable algorithms for early detection is subject of several ongoing clinical studies. **J Pneumolog 2024; 12 (1): 5–10.**

Keywords: interstitial lung disease (ILD), pulmonary involvement, pulmonary fibrosis, connective tissue disease (CTD)

■ Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen stellen eine heterogene Gruppe an chronischen Autoimmunerkrankungen dar. Die entzündlichen Prozesse betreffen insbesondere den Bewegungsapparat wie Gelenke und Bindegewebe, können jedoch auch Auswirkungen auf innere Organe haben [1, 2]. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises können grob in 4 Gruppen eingeteilt werden [2]:

- entzündlich-rheumatische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis),
- degenerative rheumatische Erkrankungen (z. B. Arthrose),
- Erkrankungen des Bewegungsapparats bei Stoffwechselstörungen (z. B. Gicht),
- chronische Schmerzkrankungen (z. B. Fibromyalgie).

In der englischen Literatur gewinnt der Begriff der „*connective tissue diseases*“ (CTDs) (dt. Bindegewebserkrankungen) zunehmend an Bedeutung. Er umfasst insbesondere die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ausgelöst durch eine Autoimmunreaktion. Zu den CTDs zählen u.a. die rheumatoide Arthritis (RA), die systemische Sklerose (SSc), das Sjögren-Syndrom, der systemische Lupus erythematoses (SLE) oder die Gruppe der Myopathien. Von einer Mischkollagenose (MCTD) spricht man bei einer klinischen Symptomatik, die durch Kombination von mehreren Erkrankungen zustande kommt [1].

Interstitielle Lungenerkrankung (ILDs) stellen eine heterogene Gruppe an Lungenerkrankungen dar, die zur Schädigung des Lungengewebes führen. Die Ursachen für ILDs sind vielfältig und umfassen idiopathische Ursachen, expositions-

assoziierte Erkrankungen (Nikotin, inhalative Antigene) sowie zugrunde liegende Systemerkrankungen [3, 4]. Der Begriff „Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen“ könnte sich in Zukunft als irreführend herausstellen, da sich in einigen rezenten pathologischen Studien Hinweise auf die Lunge als Ausgangspunkt von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises finden. Eine „Lungenbeteiligung“ kann somit der eigentlichen rheumatischen Erkrankung vorangehen [5, 6].

■ Diagnostik

Der Goldstandard zur Detektion einer Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen ist die Durchführung einer Dünnschicht-Computertomographie (< 1 mm) [3, 6]. Aufgrund der hohen Prävalenzraten der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist es jedoch in den meisten Gesundheitssystemen aus Kapazitätsgründen und auch hinsichtlich einer etwaigen Strahlenbelastung zu diskutieren, bei jedem Patienten mit einer CTD eine CT und etwaige Follow-ups durchzuführen [6–8]. Deshalb spielt eine klinische Risikostratifizierung zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenbeteiligung eine wichtige Rolle, auch wenn Sensitivität und Spezifität in den meisten Fällen unzureichend sind. Das optimale Screening einer ILD bei rheumatischen Erkrankungen ist demnach weiterhin unklar und die Entwicklung von geeigneten Algorithmen ist Forschungsgegenstand einiger aktueller klinischer Studien [6, 9–13].

Klinische Hinweise auf eine Lungenbeteiligung umfassen respiratorische Beschwerden, wie insbesondere Belastungsdyspnoe und chronischen trockenen Husten [3, 6, 11, 13]. Die Symptomatik alleine weist eine niedrige Sensitivität für die Diagnose einer ILD auf und stellt lediglich einen Baustein in der ILD-Diagnose dar [9].

In der Lungenfunktion zeigt sich bei interstitiellen Lungenerkrankung häufig ein restriktives Muster mit einer Reduktion

Aus der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Georg Sterniste, Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien, Brünnerstraße 68, E-Mail: georg.sterniste@gesundheitsverbund.at

Tabelle 1: Radiologische Befallsmuster bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (erstellt nach [6])

Manifestation	RA [6, 7, 19]	SLE [6–8, 30]	Sjögren [6, 7, 28, 29]	MCTD [6, 7, 48]	IIM [9, 7, 33]	PMR [6, 40, 41]	SSc [6, 7, 25]
Pulmonale Manifestationen (Lungenparenchym, ILD)							
UIP	X	X	X	X	X	X	X
NSIP	X	X	X	X	X	X	X
OP	X	X	X	X	X	X	
CEP	X						
Rheumaknoten	X						
AIP	X	X			X		
LIP		X	X				
DAH		X					
Lymph. Alveolitis			X				
Lymphom			X				
DAD					X		X
Weitere Manifestationen							
Pleura							
Pleuritis	X	X	X	X			X
Pleuraerguss	X	X		X			X
Lungenstrombahn							
Thromboembolien	X	X			X		
Vaskulitis	X	X		X	X		
Pulm. Hypertonie	X	X	X	X	X		X
Atemwege							
Bronchiektasien	X	X	X	X			
Atemwegsinfektionen			X				
Bronchiolitis	X	X	X	X			

Legende: X – Hauptmanifestation, X – seltener, aber relevantes Muster, X – selten, aber möglich
 UIP – usual interstitial pneumonia, NSIP – non-specific interstitial pneumonia, OP – organizing pneumonia, AIP – acute interstitial pneumonia,
 LIP – lymphoid interstitial pneumonia, DAH – diffuse alveolar hemorrhage, DAD – diffuse alveolar damage

der forcierten Vitalkapazität (FVC). Ebenfalls liegt häufig eine Einschränkung der Diffusionskapazität (DLCO) vor [11, 14, 15]. Pathologische Lungenfunktionsbefunde stellen einen Teil der Diagnostik dar, der Stellenwert dieser ist jedoch aufgrund der meist niedrigen Sensitivität umstritten [9, 12, 13, 15–17]. Bei den meisten rheumatischen Grunderkrankungen wird die Durchführung einer Lungenfunktion dennoch empfohlen. Eine normale Lungenfunktion schließt eine Lungenbeteiligung jedoch nicht aus [18].

Bei der Auskultation der Lunge findet sich bei entsprechender Lungenbeteiligung häufig ein basal betontes Knisterrasseln („velcro sounds“). Der auskultatorische Befund eines Knisterrasseln ist durchaus als typisch für eine fibrotische Lungenerkrankung anzusehen, jedoch insgesamt stark vom Untersucher abhängig [13]. Eine italienische Studie um Manfredi et al. konnte zeigen, dass die Auskultation von Ärzten aus dem rheumatologischen Spezialgebiet eine Sensitivität von 69 % für das Vorliegen einer RA-ILD aufwies. Im Gegensatz kam die Analyse durch eine IT-Software auf eine deutlich höhere Sensitivität von 93 % [9].

Die Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen kann sich auch radiologisch sehr variabel darstellen (Tab. 1)

[6]. Es findet sich häufig ein Befall des Lungenparenchyms, welcher als eigentliche ILD (interstitielle Lungenerkrankung) bezeichnet wird. Diese umfasst typische ILD-Muster wie beispielsweise das NSIP- (non specific interstitial pneumonia) oder UIP- (usual interstitial pneumonia) Muster. Weiters sind aber auch seltenere Muster wie Zeichen einer organisierenden Pneumonie (OP) oder auch einer lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP) möglich (Tabelle 1) [6–8, 19].

Pulmonale Befallsmuster können jedoch ebenfalls den Befall der Pleura oder (kleinen) Atemwege umfassen. Der Pleurabefall kann sich klinisch als Pleuritis und radiologisch als Pleuraerguss manifestieren. Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Bronchiektasien oder Bronchiolitiden stellen eine Beteiligung der Atemwege dar. Außerdem kann die pulmonale Beteiligung rheumatologischer Erkrankungen auch die Lungengefäße, das Zwerchfell oder die Atemmuskeln umfassen. Pulmonale Gefäßmanifestationen enthalten die pulmonale Hypertonie, Thromboembolien oder Zeichen einer Vaskulitis [6–8].

■ Prävalenz

Insgesamt finden sich große Unterschiede bezüglich der Lungenbeteiligung bei rheumatologischer Grunderkrankung.

Tabelle 2: ILD-Prävalenz bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (erstellt nach [6])

Literatur	RA [6–8, 19]	SLE [6–8]	Sjögren [6–8, 28]	MCTD [6–8]	IIM [6–8, 35]	PMR [6, 40, 41]	SSc [6–8, 23, 26]
ILD in %	10–30 %	2–4 %	10–20 %	35–67 %	20–50 %	0–50 %?	40–70 %

Legende: ILD – interstitielle Lungenerkrankung, RA – rheumatoide Arthritis, SLE – systemischer Lupus erythematoses, MCTD – mixed connective tissue disease, IIM – idiopathic inflammatory myopathy, PMR – Polymyalgia rheumatica, SSc – systemische Sklerose

Auch innerhalb jeder Erkrankung gibt es in der Literatur stark variierende Angaben hinsichtlich Prävalenz in Abhängigkeit von beispielsweise Studiendesign und Ort der Durchführung. Außerdem ist anzuführen, dass große Unterschiede in der Definition einer „Lungenbeteiligung“ vorliegen. So beziehen sich einige Studien lediglich auf Veränderungen des Lungparenchyms, während andere auch weitere Befallsmuster wie Pleura, Atemwege oder Lungengefäße umfassen [6–8].

Während sich bei der systemischen Sklerose, sowie der Gruppe der Myopathien und „Mixed Connective Tissue Disease“ sehr häufig eine Lungenbeteiligung findet, gilt ein Lungparenchyembefall bei der Lupus-Erkrankung als eher selten (Tabelle 2). Die rheumatoide Arthritis weist in einigen Studien eine Prävalenz von bis zu 60 % auf, eine manifeste RA-ILD findet sich aber in deutlich weniger Fällen (ca. 10 %) [19].

■ Ausgewählte rheumatologische Krankheitsbilder

Rheumatoide Arthritis (RA)

Die rheumatoide Arthritis stellt eine sehr häufige Erkrankung mit einer globalen Prävalenz von ca. 1 % dar [19]. Charakterisiert ist die RA durch das klinische Bild einer Polyarthritiden, insbesondere durch den Befall der kleinen Fingergelenke. Die Lungenbeteiligung der RA gilt als eine der häufigsten extraartikulären Manifestationen einer RA und erreicht je nach Studie eine Prävalenz von ca. 10–60 % [7, 8, 19]. Die pulmonale Beteiligung ist assoziiert mit erhöhter Mortalität und Morbidität und daher von großer klinischer Relevanz [19].

Das typische radiologische Muster der RA-ILD ist das Vorliegen eines UIP-Musters. Dieses ist durch radiologischen Nachweis einer Fibrose mit einer basalen Dominanz charakterisiert. Typische Befunde sind „Honeycombing“, Traktionsbronchiektasien sowie das Fehlen von ausgeprägtem Milchglas. Das radiologische Muster hat insbesondere für die Prognose eine große Bedeutung, da eine RA-ILD mit UIP-Muster mit einem schlechteren Überleben als eine RA-ILD mit NSIP-Muster assoziiert ist [19, 20].

Aufgrund der schlechten Prognose ist eine Früherkennung einer möglichen Lungenbeteiligung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis elementar, das optimale Screening einer RA-ILD derzeit jedoch noch unklar. Screeningtools sind Gegenstand der medizinischen Forschung und umfassen neben der klinischen Symptomatik das Vorliegen von Risikofaktoren sowie Lungenfunktion und HR-CT [9, 12, 13, 19].

Ein rezent publizierter Screening-Algorithmus von Narváez et al. aus 2023 [13] schlägt vor, bei Vorliegen von „velcro

sounds“ jedenfalls ein HR-CT durchzuführen. Ebenso sollte bei persistierender respiratorischer Symptomatik sowie Vorliegen mehrerer klinischer Risikofaktoren eine weitere Abklärung erfolgen. Wang et al. schlagen einen weiteren Algorithmus basierend auf pathologischen Befunden im Lungenscans (B-Lines) sowie erhöhten KL-6-Werten vor [12].

Klinische Risikofaktoren sind u.a. das männliche Geschlecht, ein höheres Alter (> 65 Jahre), positive ACPA- und Rheumafaktor-Titer, ein Nikotinabusus sowie eine hohe Krankheitsaktivität [19, 21].

Die frühzeitige Diagnose einer RA-ILD ist im klinischen Alltag aufgrund fehlender validierter Screeningtools jedoch weiterhin schwierig und führt konsekutiv zur späten Diagnose und Therapie. Als therapeutische Optionen steht neben der Therapie der rheumatischen Grunderkrankung die antifibrotische Therapie mit Nintedanib zur Verfügung [19, 22].

Systemische Sklerose (SSc)

Die systemische Sklerose stellt eine Autoimmunerkrankung dar, die durch eine Bindegewebsvermehrung zur Sklerose von Haut und inneren Organen führt. Das Leitsymptom ist eine Verdickung der Haut der Finger. Die korrekte Diagnose einer systemischen Sklerose wird gemäß den aktuellen EULAR-Kriterien gestellt und umfasst neben der klinischen Symptomatik auch das Vorliegen von Auto-Antikörpern wie Anti-Centromer-Antikörper, Anti-Topoisomerase I oder Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper [10, 23].

Die Lungenbeteiligung der systemischen Sklerose ist bereits seit langem bekannt und mit einer erhöhten Mortalität verbunden. So stellen die pulmonale Hypertonie und fibrotische Veränderungen die Hauptursachen der SSc-assoziierten Todesfälle dar [24]. Aus diesem Grund ist das Vorliegen einer ILD oder einer pulmonalen Hypertonie bereits Bestandteil der aktuellen EULAR-Diagnosekriterien für eine systemische Sklerose [19]. Jeder Patient mit einer systemischen Sklerose muss demnach auf Vorliegen einer SSc-ILD gescreent werden [10, 24].

Die typische Lungenbeteiligung der systemischen Sklerose manifestiert sich radiologisch im HR-CT als milchglasartige Veränderungen, vereinbar mit einem NSIP-Muster [6, 7, 25]. Eine pulmonal-arterielle Hypertonie wird ebenfalls häufig beobachtet. Aufgrund der erhöhten Mortalität ist eine engmaschige Observanz der SSc-ILD wichtig. Der Progress kann sich unterschiedlich manifestieren und ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, wie beispielsweise einer niedrigen Ausgangs-FVC oder DLCO. Weiters sind eine diffus kutane SSc (dc-SSc), ein höheres Alter zu Erkrankungsbeginn sowie ein größeres Ausmaß der pathologischen Lungenveränderungen im HR-CT mit einem erhöhten Risiko für eine rasche Pro-

gression der Lungenerkrankung assoziiert. Insgesamt fehlen hier jedoch große prospektive Studien [24, 26].

Sjögren-Syndrom (SS)

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische Autoimmunerkrankung mit gestörter Funktion der Tränen- und Speicheldrüsen. Das Leitsymptom der Sjögren-Erkrankungen stellt die Sicca-Symptomatik bestehend aus einer Mund- und Augentrockenheit dar. Man kann zwischen dem primären Sjögren-Syndrom (unbekannte Ursache) und der sekundären Form im Rahmen von anderen (rheumatologischen) Erkrankungen wie beispielsweise der RA unterscheiden. Extraglanduläre Symptome sind häufig und umfassen u.a. Gelenksbeschwerden bzw. respiratorische Beschwerden [27].

Im Lungenparenchym finden sich klassischerweise Zeichen einer lymphozytären Alveolitis sowie milchglasartige Veränderungen. Das NSIP-Muster gilt als häufigste Form der Lungenbeteiligung des Sjögren-Syndroms [6, 7, 28, 29], jedoch findet sich in einigen Fällen im Rahmen der lymphozytären Alveolitis das Bild einer lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP). Die LIP ist charakterisiert durch zystische Lungenveränderungen sowie Vorliegen von Milchglas und kleinen retikulo-nodulären Veränderungen und stellt eine wichtige Differentialdiagnose bei anderen zystischen Lungenerkrankungen dar [28, 29].

Beim übrigen Befallsmuster sind insbesondere die Atemwege von Bedeutung. Aufgrund der Exokrinopathie und damit einhergehenden trockenen Atemwegen ist das Risiko für Atemwegsinfektionen, Pneumonien und in weiterer Folge Bronchiektasien erhöht [6, 29].

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Der systemische Lupus erythematoses kennzeichnet eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die im Gegensatz zur kutanen Form auch die inneren Organe befällt. Die korrekte Diagnose wird gemäß der ACR/EULAR-Kriterien aus dem Jahr 2019 gestellt [30]. Obligatorisch ist das Vorliegen eines positiven ANA-Titers ($> 1:80$). Weiterer Bestandteil der Diagnostik sind laborchemische Befunde, wie beispielsweise erniedrigte Komplementfaktoren, dermatologische Befunde wie eine Alopezie oder Schleimhautulzera oder systemische Zeichen wie eine Gelenkbeteiligung oder Vorliegen neurologischer Symptome. Es müssen insgesamt 10 Punkte zur Diagnosestellung erreicht werden [30].

Eine ILD im Rahmen des SLE gilt vor allem im Vergleich zu anderen rheumatologischen Erkrankungen als eher selten und wird in der Literatur meist mit unter 10 % angegeben und liegt wohl bei ca. 5 % [6–8]. Als radiologisches Muster findet sich auch hier meistens ein NSIP-Muster, UIP- oder OP-Muster sind jedoch ebenfalls möglich. Der Befall der Pleura im Sinne eines Pleuraergusses oder Pleuritis ist deutlich häufiger und erreicht eine Prävalenz von ca. 50 % [7, 31, 32].

Eine seltene Form der Lungenbeteiligung stellt die akute Lupus-Pneumonitis dar, die in 1–4 % der Patienten auftritt. Klinisch ist eine Lupus-Pneumonitis durch Fieber, Husten und akute Dyspnoe charakterisiert, insgesamt jedoch im Erscheinungsbild sehr variabel. Das Ausmaß der Dyspnoe reicht von

einer subjektiv milden Atemnot mit geringem Sauerstoffbedarf bis hin zur massiven Dyspnoe mit ARDS. Die Diagnose gilt als schwierig, v.a. aufgrund der vielen möglichen Differentialdiagnosen insbesondere zu bakteriellen oder viralen Pneumonien. Die Therapie besteht aus Glukokortikoiden und ggf. Gabe von Immunglobulinen oder Immunsuppressiva. Aufgrund der hohen Mortalität und der schlechten Prognose ist die Lupus-Pneumonitis eine wichtige Differentialdiagnose zu infektiösen Pneumonien bei SLE-Patienten [32].

Idiopathische entzündliche Myopathien (IIM)

Die idiopathischen entzündlichen Myopathien (engl. IIM = *idiopathic inflammatory myopathies*) stellen eine heterogene Gruppe an systemischen Autoimmunerkrankungen dar, die klassischerweise durch muskuläre Beschwerden sowie durch eine histopathologische Inflammation der Muskulatur charakterisiert sind. Die Einteilung der Myositiden kann aufgrund des klinischen Phänotyps erfolgen. Hier lassen sich die Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörper-Myopathie, nekrotisierende Myositis sowie das Antisynthetase-Syndrom unterscheiden [33]. In den letzten Jahren gibt es zunehmende Evidenz über die Bedeutung der unterschiedlichen Auto-Antikörper, welche relevant für Prognose und Krankheitsverlauf sind. Die heutige Einteilung der IIM bezieht sich daher zunehmend mehr auf klinisch-serologische Subtypen, geprägt von unterschiedlichen Antikörper-Konstellationen [34].

Auch bei den IIM gilt die ILD als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, da auch hier eine signifikant erhöhte Mortalität vorliegt. Die berichteten Prävalenzen der IIM-ILD reichen von 20 bis 50 % [6–8, 35], variieren jedoch stark je nach Studiendesign und geographischen Unterschieden. So findet sich beispielsweise in Asien eine höhere Prävalenz einer IIM-ILD als in Amerika oder Europa [34].

Die Detektion von Myositis-assoziierten Antikörpern ist wegweisend für die Diagnose einer IIM sowie IIM-ILD. Insgesamt lassen sich derzeit 3 serologische Haupttypen charakterisieren: einerseits der Anti-Synthetase-Subtyp, charakterisiert durch verschiedene Autoantikörper mit dem Zielantigen der intrazytoplasmischen Amino-Acyl-tRNA-Synthetase. Radiologisch zeigt sich hauptsächlich ein NSIP-Muster, ebenso möglich auch UIP oder OP. Ein weiterer Subtyp ist der Anti-MDA5-Subtyp, radiologisch geprägt durch eine AIP oder NSIP. Als dritter wichtiger Subtyp stellt sich der Anti-PMScl-Subtyp dar, der klinisch ein Überlappungssyndrom aus Myositis und systemischer Sklerose ist. Im HR-CT finden sich Zeichen einer OP oder NSIP. Relevant ist analog zur systemischen Sklerose das Voranschreiten der fibrotischen Veränderungen [34].

„Mixed connective tissue disease“ (MCTD)

Eine MCTD (dt. Mischkollagenose) bezeichnet eine rheumatische Autoimmunerkrankung mit Symptomen und Zeichen aus verschiedenen anderen rheumatischen Erkrankung (SLE, RA, SSc, Myopathien etc.) [36]. Die Erstbeschreibung geht auf das Jahr 1982 zurück [37]. Seither wird diskutiert, inwieweit die MCTD eine eigenständige Krankheitsentität darstellt oder eine Vorstufe bzw. Variante einer anderen CTD ist. Das klinische Bild sowie Klassifikation und diagnostische Kriterien der

MCTD haben sich daher fortlaufend geändert. Es gibt derzeit keine allgemeingültigen diagnostischen Kriterien. Die exakte Diagnose und Therapie sind daher derzeit unklar [36, 38].

Die Lungenbeteiligung wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, da insgesamt wenig Daten zur Lungenbeteiligung bei MCTD vorliegen. Dies ist in erster Linie auf die unklare Diagnose MCTD zurückzuführen. Radiologisch findet sich vor allem ein NSIP-Muster [8].

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Die Polymyalgia rheumatica stellt eine häufige Erkrankung des rheumatischen Formenkreises dar und ist insbesondere bei älteren Menschen (> 50 Jahre) eine wichtige Differentialdiagnose zur seronegativen rheumatoiden Arthritis (RA) [39, 40]. Die Diagnose einer PMR gilt als schwierig besonders im Hinblick auf die Abgrenzung zu weiteren rheumatischen Erkrankungen. Obligatorisch für die Diagnose sind gemäß der EULAR/ACR-Kriterien ein Alter > 50, bilaterale Schulterschmerzen und laborchemisch erhöhte Entzündungswerte (CRP oder BSG) [39].

Die Lungenbeteiligung bei einer PMR ist derzeit erst wenig erforscht, die exakte Prävalenz aufgrund fehlender großer Studien unklar. Kinoshita et al. [41] untersuchten in einer Studie mit HR-CTs die CT-morphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer PMR und konnten bei fast 70 % aller PMR-Patienten Abnormitäten in der Computertomographie nachweisen. Milchglastrübungen (70 %) und Retikulationen (35 %) waren die häufigsten CT-morphologischen Veränderungen bei Patienten mit einer PMR. Sambataro et al. konnten in einer 2018 publizierten „Case Series“ von 10 Patienten mit einer PMR eine NSIP in 50 % der Fälle nachweisen [40].

■ Therapie

Die Therapie von Lungenfibrosen bestand lange in Versuchen der Immunmodulation bzw. Immunsuppression. Die idiopathische Lungenfibrose wurde initial häufig mit einer Kombination aus Kortison, Azathioprin und N-Acetylcystein behandelt [42]. 2012 wurde das Panther-IPF-Trial publiziert, in dem deutlich gezeigt werden konnte, dass der damalige Therapiestandard verglichen mit Placebo keine positiven Effekte hatte. Die Therapie führte im Gegenteil zu einer erhöhten Rate an Hospitalisationen und unerwünschten Ereignissen [43].

Diese Beobachtungen führten zur Entwicklung von antifibrotischen Medikamenten und änderten die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose drastisch. Heute sind in Europa 2 Medikamente zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose zugelassen [42]: Sowohl Pirfenidon (Esbriet®), als auch Nintedanib (Ofev®) konnten in den Zulassungsstudien eine Reduktion des FVC-Verlusts zeigen [44–47]. Zur Zeit laufen weitere Phase-I–III-Studien zu weiteren antifibrotischen Medikamenten mit dem Ziel, den Verlust der Lungenfunktion weiter zu reduzieren [42].

In den letzten Jahren hat die Lungenfibrose als Endstrecke unterschiedlicher rheumatologischer / pulmologischer Grunderkrankungen an Bedeutung zugenommen. Das Konzept der progressiven pulmonalen Fibrose (PPF) wurde 2022 von Raghu et al. etabliert [3]: Es ist durch eine fortschreitende

Fibrose unabhängig von der systemischen oder pulmonalen Grunderkrankung trotz adäquat eingeleiteter Therapie der Grunderkrankung charakterisiert. Eine PPF wird definiert durch Vorhandensein von (1) zunehmenden respiratorischen Beschwerden, (2) Verschlechterung der Lungenfunktion und (3) radiologischer Zunahme der fibrotischen Veränderungen. Zwei von 3 Kriterien müssen für die Diagnose einer PPF vorliegen [3].

Die optimale Therapie ist derzeit noch Gegenstand aktueller Forschung. Die Basis der Therapie besteht in der optimalen Behandlung der Grunderkrankung mit Fokus auf die systemische Inflammation (immunmodulatorische, antiinflammatorische oder immunsuppressive Therapie). Falls es trotz adäquat eingeleiteter Therapie zu einem Fortschreiten der Fibrose kommt, sollte eine antifibrotische Therapie begonnen werden. In bestimmten Ausnahmefällen kann ein sofortiger Beginn mittels antifibrotischer Therapie, eventuell in Kombination mit (immunsuppressiver) Therapie der Grunderkrankung, erwogen werden. Ein 2023 veröffentlichter Expert-Konsensus erwähnt diesbezüglich die SSc-ILD bzw. möglicherweise die RA-ILD mit UIP-Muster. Abgesehen von diesen Fällen ist die antifibrotische Therapie aber nicht als Erstlinientherapie anzusehen [22].

■ Relevanz für die Praxis

Rheumatologische Erkrankungen stellen eine heterogene Gruppe an Systemerkrankungen dar, die durch eine variable Symptomatik und unterschiedliche Organmanifestationen gekennzeichnet sind. Ein optimales Screening zur Früherkennung einer Lungenbeteiligung ist aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität von besonderer Relevanz. Suspekter Befunde, die eine weitere Abklärung durch Pulmologen bedürfen, umfassen:

1. Klinische Befunde

- Knisterrasseln in der Lungenauskultation („velcro sounds“),
- eine persistierende, länger andauernde respiratorische Symptomatik (chron. Husten, Dyspnoe),
- Vorliegen von mehreren Risikofaktoren wie höheres Alter, ausgeprägter Nikotinabusus, hohe Krankheitsaktivität der rheumatischen Grunderkrankung etc.,
- pathologische Befunde in der Lungenfunktionsuntersuchung, insbesondere Reduktion der FVC oder DLCO.

2. Suspekter radiologischer Befunde (Tabelle 2)

- Thoraxröntgen: interstitielles Verschattungsmuster
- Computertomographie: interstitielle Veränderungen wie u.a. Retikulationen, Milchglas, Traktionsbronchiektasien, Fibrose etc.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Jeganathan N, Sathanathan M. Connective tissue disease-related interstitial lung disease: prevalence, patterns, predictors, prognosis, and treatment. *Lung* 2020; 198: 735–59.
2. Peters M. Rheuma – rechtzeitig erkennen. 8. Auflage. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn, 2020.
3. 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: e18–e47.
4. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V.

- Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40–54.
5. Willis VC et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2545–54.
 6. Ewig S, Bollow M. [Pulmonary manifestations in adult rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2021; 80 (Suppl 1): 13–32.
 7. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352: h6819.
 8. Lee CT, Strek ME. The other connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: Sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27: 388–95.
 9. Manfredi A et al. Diagnostic accuracy of a velcro sound detector (VECTOR) for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients: the INSPiRAte validation study (INterStitial pneumonia in rheumatoid ArThritis with an electronic device). *BMC Pulm Med* 2019; 19: 111.
 10. van den Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747–55.
 11. Kuwana M, Bando M, Kawahito Y, Sato S, Suda T, Kondoh Y. Identification and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evidence-based Japanese consensus statements. *Expert Rev Respir Med* 2023; 17: 71–80.
 12. Wang Y et al. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 212.
 13. Narváez J et al. Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatol Clin* 2023; 19: 74–81.
 14. Yang SC, Wu HD, Yang SP. Lung volume, diffusing capacity, chest roentgenogram and dyspnea index in interstitial lung disease. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 244–9.
 15. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622–7.
 16. Saketkoo LA et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax* 2014; 69: 428–36.
 17. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med* 2011; 872120.
 18. Suliman YA et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256–61.
 19. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210011.
 20. Yamakawa H et al. Decision-making strategy for the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *J Clin Med* 2021; 10: 3806.
 21. Doyle TJ et al. Detection of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1403–12.
 22. Rajan SK et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J* 2023; 61: 2103187.
 23. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet* 2023; 401: 304–18.
 24. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res* 2019; 20: 13.
 25. Ruaro B et al. High-resolution computed tomography: lights and shadows in improving care for SSc-ILD patients. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 1960.
 26. Distler O et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902026.
 27. Ramos-Casals M et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 3–18.
 28. Luppi F et al. Interstitial lung disease in Sjogren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl 126): 291–300.
 29. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 110–23.
 30. Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–9.
 31. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary complications of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 227–34.
 32. Amarnani R, Yeoh SA, Denneny EK, Wincup C. Lupus and the lungs: the assessment and management of pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Front Med* 2020; 7: 610257.
 33. Ceribelli A, Tonutti A, Isailovic N, De Santis M, Selmi C. Interstitial lung disease associated with inflammatory myositis: Autoantibodies, clinical phenotypes, and progressive fibrosis. *Front Med* 2023; 10: 1068402.
 34. Mehta P, Aggarwal R, Porter JC, Gunawardena H. Management of interstitial lung disease (ILD) in myositis syndromes: A practical guide for clinicians. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022; 36: 101769.
 35. Vu TTT, Brown KK, Solomon JJ. Myositis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29: 427–35.
 36. Alves MR, Isenberg DA. 'Mixed connective tissue disease': a condition in search of an identity. *Clin Exp Med* 2020; 20: 159–66.
 37. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148–59.
 38. Wanzanien A, Garaiman A, Jordan S, Distler O, Maurer B. The enigma of mixed connective tissue disease – challenges in routine care. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3503–11.
 39. Dasgupta B et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 484–92.
 40. Sambataro G et al. interstitial lung disease in patients with polymyalgia rheumatica: a case series. *Respir Med Case Rep* 2019; 26: 126–30.
 41. Kinoshita S et al. Thin-section chest-CT findings in polymyalgia rheumatica: a comparison between with and without rheumatoid arthritis. *Clin Imaging* 2016; 40: 382–5.
 42. Glass DS et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future treatment. *Clin Respir J* 2022; 16: 84–96.
 43. Raghu G, Anstrom KJ, King TEJ, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
 44. Richeldi L et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
 45. King TEJ et al. A phase-3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
 46. Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–9.
 47. Noble PW et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase-3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243–53.
 48. Santacruz JC et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: an advanced search. *Cureus* 2023; 15: e36204.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)