

Diplomarbeit

Validierung von transthorakalem Ultraschall (LUS) zur
Detektion von mit rheumatoider Arthritis assoziierten,
interstitiellen Lungenerkrankungen (RA-ILD)

eingereicht von

Nicolas Verheyen

06.08.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie

Universitätsklinik Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. med. univ. Winfried Graninger

Dr. med. univ. Florentine Moazed-Fürst

Graz, am

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Danksagungen

Ein Jahr ist vergangen, seitdem ich begonnen habe, diese Arbeit über RA-ILD zu verfassen. In diesem Jahr habe ich das wissenschaftliche Recherchieren und Schreiben kennen und lieben gelernt und auch, welche Fehler viel Zeit kosten können. Ich bin sehr froh, dass ich nun diese Danksagung als letzten Schritt verfassen darf.

Ich möchte meinen Betreuern Dr. med. univ. Florentine Moazedi-Fürst und Univ. Prof. Dr. Winfried Graninger für die gewissenhafte, motivierende Betreuung und das schnelle Beantworten meiner Fragen danken.

Ich danke meinen Eltern Bettina und Edgar und meinen Schwiegereltern Susanne und Mathis, die uns jeweils maximal unterstützten und so unserem Studium mit Kind ideale Rahmenbedingungen gegeben haben.

Und schließlich gilt mein Dank Sarah und Jonathan, die für mich der allergrößte Antrieb sind. Sie mussten oft auf mich verzichten, als ich mich zum Arbeiten zurückzog. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Graz, am

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Danksagungen.....	III
Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abstract.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abkürzungen.....	VIII
Einführung.....	1
1.1 Die rheumatoide Arthritis (RA).....	2
1.1.1 RA – Allgemeines.....	2
1.1.2 RA – Diagnostik.....	3
1.1.3 RA – Risikofaktoren.....	5
1.1.4 RA – Pathogenese.....	7
1.1.4.1 Autoimmunerkrankungen.....	7
1.1.4.1.1 Allgemeines.....	7
1.1.4.1.2 Physiologie T-Zell-vermittelter Immunantworten.....	8
1.1.4.1.2.1 Naïve CD4+ T-Zelle.....	8
1.1.4.1.2.2 T-Helfer-Zelle.....	10
1.1.4.1.2.2.1 TH1-Zellen.....	10
1.1.4.1.2.2.2 TH2-Zellen.....	10
1.1.4.1.2.2.3 TH17-Zellen.....	10
1.1.4.1.2.2.4 Treg-Zellen.....	11
1.1.4.1.2.3 B-Zelle.....	12
1.1.4.1.2.4 Komplementsystem.....	13
1.1.4.1.3 Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen.....	14
1.1.4.1.3.1 zentrale Toleranz → Apoptose.....	14
1.1.4.1.3.2 periphere Toleranz → Anergie, Apoptose und Immunsuppression.....	14
1.1.4.1.3.3 Theorien zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen:.....	15
1.1.4.2 Pathophysiologie von RA.....	16
1.1.5 RA – Klinik und Verlauf.....	18
1.1.6 RA – Extraartikuläre Manifestationen der RA (ExRA).....	20
RA – Behandlungsmöglichkeiten.....	21
1.2 RA- assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen (RA-ILD).....	21
1.2.1 RA-ILD – Allgemeines.....	21
1.2.2 RA-ILD – Epidemiologie.....	23
1.2.2.1 Prävalenz.....	23
1.2.2.2 Mortalität.....	24
1.2.3 RA-ILD – Klinik und Verlauf.....	26
1.2.4 RA und RA-ILD – Behandlungsmöglichkeiten.....	27
1.2.4.1 RA.....	27
1.2.4.1.1 Azathioprin.....	31
1.2.4.1.2 Cyclophosphamid.....	31
1.2.4.2 RA-ILD.....	32
1.2.4.2.1 UIP.....	32
1.2.4.2.2 RA-NSIP.....	33

1.2.4.2.3 Lungentransplantation.....	34
1.2.4.3 Pulmonale Nebenwirkungen in der RA-Therapie.....	35
1.2.4.3.1 Methotrexat-induzierte Pneumonitis (MTX-P).....	35
1.2.4.3.2 Leflunomid induzierte ILD.....	37
1.2.4.3.3 Durch biologische DMARDs induzierte ILD.....	37
1.2.5 RA-ILD – Pathogenese und Risikofaktoren.....	38
1.2.6 RA-ILD – Diagnostik.....	40
1.2.6.1 Klinischer Kontext.....	41
1.2.6.2 Diagnostische Methoden.....	42
1.2.6.2.1 Klinische Untersuchung:.....	42
1.2.6.2.2 Thorax-Röntgen.....	42
1.2.6.2.3 Lungenfunktionsuntersuchung.....	42
1.2.6.2.4 HRCT.....	42
1.2.6.2.4.1 UIP.....	43
1.2.6.2.4.2 NSIP.....	43
1.2.6.2.5 Histopathologische Befundung nach Lungenbiopsie.....	44
1.2.6.2.6 Transthorakaler Ultraschall der Lunge (LUS).....	45
1.2.6.2.6.1 B-Linien.....	46
1.2.6.2.6.2 A-Linien.....	47
1.2.6.2.6.3 Pleuradicke.....	47
1.2.6.2.6.4 Lungengleiten.....	48
1.2.6.2.6.5 Pleurale Noduli.....	48
1.2.6.3 Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts.....	49
1.2.6.3.1 HRCT.....	49
1.2.6.3.2 Lungenfunktionstest: DLCO, FVC.....	50
1.2.6.3.3 Sechs Minuten Gehstest (6MWT).....	50
1.2.6.3.4 Scores zur Messung von Dyspnoe.....	50
1.2.6.3.5 Scores zur Quantifizierung der Krankheitsprogression.....	50
1.2.6.3.6 Lungen-Ultraschall (LUS).....	51
2 Material und Methoden.....	52
2.1 PatientInnen.....	52
2.2 Lungen-Ultraschall.....	53
2.3 Statistische Analyse.....	54
3 Ergebnisse.....	55
4 Diskussion.....	58
4.1 Limitationen unserer Studie.....	58
4.2 Stärken unserer Studie.....	59
4.3 LUS in der Diagnostik und Erforschung von subklinischer und symptomatischer RA-ILD.....	60
4.4 LUS in der Früherkennung pulmonaler Nebenwirkungen einer TNF α -Blockade.....	62
4.5 LUS in der Verlaufskontrolle von RA-ILD.....	63
5 Literaturverzeichnis.....	64

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) – associated interstitial lung disease (RA-ILD) has a prevalence of ~7% among RA patients and a survival rate of 3.9 to 17 years depending on the histopathological subtype. Thus RA-ILD contributes to the elevated mortality of RA. The pathophysiology is poorly understood and no treatment has been proven to significantly reduce the mortality. A screening of RA patients is indicated to further investigate the nature of RA-ILD and the potential effect of early treatment. As both high resolution computer tomography (HRCT) and lung biopsy imply considerable risks for the patient and high costs they are not suitable as a screening tool. In contrast ultrasound of the lung (LUS) shows no risk for the patient and is inexpensive. LUS has been proven to be accurate to diagnose pulmonary fibrosis in several diseases, e.g. systemic sclerosis.

Our aim was to show that LUS accurately detects RA-ILD in RA patients .

We performed LUS on 64 RA patients and 40 healthy volunteers without clinical signs or symptoms of RA-ILD. Two criteria were to be fulfilled for the classification as RA-ILD : pleural irregularities > 2.8 mm, pleural noduli, B lines, negative lung sliding and discontinuous pleura on > 2 scans, respectively. We compared the sonographic results of all 64 patients with HRCT examinations of the lung.

18/64 RA patients showed sonographic signs of ILD. 16 of these showed HRCT findings of RA-ILD, where 2/18 did not. Only one RA patient showed HRCT findings of RA-ILD without sonographic abnormalities. Our LUS criteria showed a sensitivity of 94.1%, a specificity of 95.7%, positive predictive value (PPV) of 88.9% and negative predictive value (NPV) of 97.8 ($p < 0.001$).

Sonography of the lung seems to be a valid tool for screening of RA patients for ILD.

Zusammenfassung

Mit rheumatoider Arthritis (RA) assoziierte, interstitielle Lungenerkrankungen (RA-ILD) haben eine Prävalenz von ca. 7% und je nach histopathologischem Subtyp eine Überlebensrate von 3,9 bis 17 Jahren. Sie tragen somit zur erhöhten Mortalität von RA gegenüber der Normalbevölkerung bei. Die Pathophysiologie der Lungenbeteiligung ist nicht ausreichend erforscht und es gibt keine Medikamente, welche bewiesenermaßen die Mortalität signifikant senken. Mittels eines Screenings von RA-PatientInnen könnte die Wirksamkeit von Medikamenten im frühen Stadium der Krankheit und ihre Pathophysiologie besser erforscht werden. Mit der hoch auflösenden Computer Tomographie (HRCT) der Lunge und der Lungenbiopsie stehen diagnostische Methoden zur Verfügung, die aufgrund ihrer Risiken und hohen Kosten als Screening- Werkzeuge inadäquat sind. Als risikofreie und kostengünstige Alternative kommt der Ultraschall der Lunge (LUS) in Frage. LUS wurde bereits bei pulmonaler Fibrose im Kontext anderer Erkrankungen, z.B. systemische Sklerose, validiert.

Unser Ziel war es zu zeigen, dass LUS eine mit HRCT vergleichbare Aussagekraft zur frühen Diagnose einer ILD bei pulmologisch unauffälligen RA-PatientInnen hat.

Hierfür unterzogen wir 64 RA-PatientInnen und 40 gesunde Freiwillige, die keine klinischen Zeichen oder Symptome einer RA-ILD hatten, einer LUS-Untersuchung. Wir beurteilten die LUS-Bilder nach fünf, von uns auf der Basis anderer Studienergebnisse definierten Kriterien. Waren zwei Kriterien positiv, wurde die Diagnose LUS positiv (LUS+) gestellt. Die fünf Kriterien waren: Pleura-Dicke > 2,8mm, pleurale Noduli, B-Linien, negatives Lungengleiten und unterbrochene Pleuralinie, jeweils in > 2 Schnittbildern. Im Anschluss wurden die LUS Befunde aller 64 PatientInnen mit HRCT Befunden der Lunge verglichen.

18/64 RA-PatientInnen waren LUS+. 16/18 der LUS+ zeigten im HRCT Zeichen von RA-ILD. Eine einzige LUS+ RA-Patientin zeigte im HRCT Zeichen von RA-ILD. Somit hatte LUS, beurteilt nach unseren fünf LUS-Kriterien, eine Sensitivität von 94,1%, eine Spezifität von 95,7%, einen positiven, prädiktiven Wert von 88,9% und einen negativen, prädiktiven Wert von 97,8% ($p < 0,001$).

In unserer Studie erschien LUS geeignet als Screening Werkzeug für RA-ILD.

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
APC	Antigen-präsentierende Zellen
ACPA	Anti zitruilliniertes Protein – Antikörper
ALAT	Latin American Thoracic Society
ACCP-Antikörper	Anti zyklisches zitruilliniertes Peptid – Antikörper
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
CYC	Cyclophosphamid
DMARDS	disease modifying anti-rheumatic drugs
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay
EULAR	European League against Rheumatism
ERS	European Respiratory Society
FDA	Food and Drug Administration
HLA	human leukocyte antigen
HR	Hazard Ratio
FLS	Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten
JRS	Japanese Respiratory Society
MRC	Medical Research Council
OR	Odds Ratio
PGE2	Prostaglandin E2
RANKL	Receptor activator of NFκB ligand
RF	Rheumafaktor
UK	United Kingdom
USCD	University of California San Diego

Einführung

Die rheumatoide Arthritis ist mit einer Prävalenz von ca. 0,5 - 1 % weltweit die häufigste, systemische Autoimmunerkrankung (1). Neben dem Leitsymptom Arthritis manifestiert sie sich in ca. 7% mit schweren, extraartikulären Beschwerden (2), von denen die mit RA assoziierte, interstitielle Lungenerkrankung (RA-ILD) eine der häufigsten ist: Ca. 7% aller RA-PatientInnen haben klinische Symptome (Husten, Dyspnoe), während bis zu 44% Lungenveränderungen im Sinne einer RA-ILD im HRCT zeigen (3). Es sind keine Medikamente bekannt, welche die durchschnittliche Lebenserwartung verlängern, die je nach histopathologischem Subtyp bei 3,9 (usual interstitial pneumonia, UIP) bis 17 Jahren (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) liegt.(4, 5)

Da die diagnostischen Werkzeuge der Wahl hoch auflösende Computer Tomographie (HRCT) der Lunge und Lungenbiopsie (6) Risiken für den/die Patienten/in bedeuten und kostenintensiv sind, werden derzeit nur symptomatische PatientInnen untersucht. Insbesondere im Hinblick auf die immer mehr ins Blickfeld geratenden, pulmonalen Nebenwirkungen von biologischen disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) wie TNFa-Blocker (7–9) wäre ein Screening indiziert. Zudem gibt es Indizien, dass subklinische RA-ILD in RA-ILD übergehen können (10). Ob eine Therapie des subklinischen Verlaufs Auswirkungen auf Prävalenz und Mortalität von RA-ILD hat, ist bisher nicht bekannt.

Transthorakaler Ultraschall der Lunge (LUS) zeigte in jüngeren Studien eine hohe Aussagekraft zur Diagnostik von ILD (11, 12) und bietet sich deshalb als risikofreies und kostengünstiges Werkzeug zum Screening von RA-PatientInnen an. Wir entwarfen einen LUS-Score und evaluierten ihn an 64 RA-PatientInnen ohne klinische Symptome oder Zeichen von RA-ILD. Die Ergebnisse verglichen wir mit HRCT Untersuchungen der Lunge, um zu zeigen, dass LUS eine hohe Aussagekraft zur Diagnose von RA-ILD hat und somit als Screening-Werkzeug geeignet ist.

Im Folgenden gebe ich einen kurzen Überblick über RA und ExRA, um dann

ausführlich auf die RA-ILD einzugehen. Der Schwerpunkt wird hierbei auf die Erstdiagnostik und Progressionsdiagnostik der RA-ILD gelegt. Besonderes Augenmerk liegt hier auf dem LUS. Zudem wird RA-ILD im Zusammenhang mit TNFa-Blocker-Therapie beleuchtet.

1.1 Die rheumatoide Arthritis (RA)

1.1.1 RA – Allgemeines

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von ca. 0,5- 1 % die häufigste Autoimmunerkrankung weltweit (Abbildung 1). Leitsymptom ist eine meist chronisch voranschreitende Arthritis, in bis zu 7% der RA-PatientInnen treten zudem klinisch manifeste, extraartikuläre Symptome auf (ExRA), siehe Kapitel 1.1.6.(2)

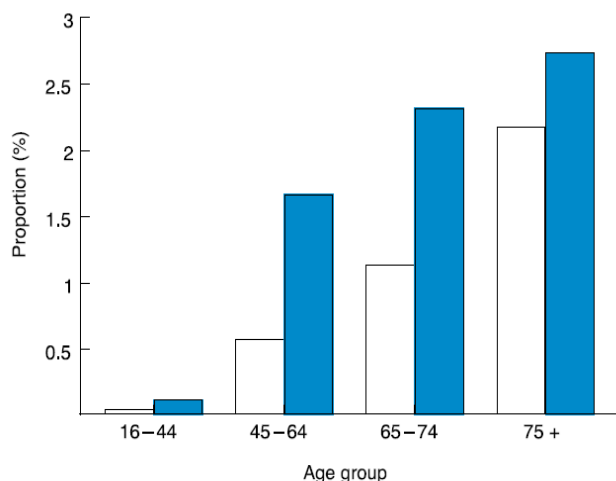


Abbildung 1: Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in UK; weiß ♂, blau ♀, aus Symmons DP. *Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2002; 16(5):707-22*

Es handelt sich um eine chronische, systemische Erkrankung unbekannter Ursache. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr. Frauen erkranken drei Mal häufiger als Männer. In Europa scheint RA ein geringgradiges Nord-Süd-Gefälle zu haben (14).

RA ist assoziiert mit einer gegenüber der Normalbevölkerung erhöhten Mortalität, vor allem durch das signifikant häufigere Auftreten kardiovaskulärer, respiratorischer und neoplastischer Ereignisse bzw. Erkrankungen (4). In jüngeren Studien wird ein Rückgang der immer noch erhöhten Mortalität beschrieben, was in Zusammenhang mit der Einführung von synthetischen und biologischen DMARDS (disease modifying anti-rheumatic drugs) gebracht wird, siehe Kapitel 1.2.4 (15).

1.1.2 RA – Diagnostik

RA ist vor allem eine klinische Diagnose, wie aus den Diagnosekriterien der ACR/EULAR von 2010 ersichtlich wird (siehe Abbildung 3). Zudem werden als laborchemische Parameter Rheumafaktoren (RF) und anti-zyklisches citrulliniertes Peptid- (anti-CCP-)Antikörper (auch ACPA) zur Diagnosefindung herangezogen. Sie können bereits vor der Krankheitsmanifestation erhöht sein. Insbesondere ACPA haben eine hohe Spezifität (>95%) für RA, auch wenn die Sensitivität, wie bei RF, nur bei etwa 60% liegt (siehe Tabelle 1 und 2). Zudem gehen positive RF und ACPA mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen erosiven Verlauf der Arthritis und RF auch für extraartikuläre Manifestationen (siehe Kapitel 1.2.5) einher, siehe Tabelle 2 (16).

	Rheumafaktor	ACPA/Anti-CCP-Antikörper
Beschreibung	IgM-, IgG- oder IgA-Autoantikörper. Erkennt die Domänen CH2 und CH3 des Fc-Teils des humanen IgG.	Antikörper gegen körpereigene, citrullinierte Proteine (ACPA), z.B. Filagrin
Sensitivität für RA	60%	60%
Spezifität für RA	79%	96-98%
Messmethode	ELISA Nephelometrie (optisches Analyseverfahren)	ELISA: cyclisches, citrulliniertes Peptid (CCP) als Antigen

Tabelle 1: Diagnostischer Wert von RF und ACPA/anti-CCP-Antikörper, nach Egerer K et al., Dtsch Arztebl Int. 2009 Mar;106(10):159-63. Epub 2009 Mar 6

Anti-CCP-/RF+	Anti-CCP+/RF+
<ol style="list-style-type: none"> 1. 5% - 12% - 20% der RA-PatientInnen 2. 81% der RF+ PatientInnen 3. Mittelschwere Form der RA 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 50% - 63% der RA-PatientInnen 2. Wahrscheinlichkeit, RA zu haben, bei 90% - 100% 3. Hohe Wahrscheinlichkeit, erosive RA zu entwickeln 4. Schwerste Form der RA
Anti-CCP-/RF-	Anti-CCP+/RF-
<ol style="list-style-type: none"> 1. 14% bis 30% der RA-PatientInnen 2. Niedrige Wahrscheinlichkeit, RA zu haben, aber nicht ausgeschlossen 3. Mildeste Form der RA 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8% - 18% der RA-PatientInnen 2. 20% bis 40% der RF-negativen PatientInnen 3. Mittelschwere Form der RA 4. Hohes Risiko, RA zu entwickeln

Tabelle 2: Sensitivität und Prognose bei RA-Patienten mit pos./neg. Anti-CCP-Antikörpern vs. RF, nach Taylor P et al, Autoimmune Dis 2011;2011:815038. Epub 2011 Sep 11

Die ACR/EULAR Klassifikationskriterien sind in vier Untergruppen unterteilt. Konsultiert ein/e Patient/in eine/n Ärztin/Arzt wegen ≥ 1 entzündeten (= geschwollenen) Gelenks, dessen Schwellung nicht anderweitig erklärbar ist, z.B. durch ein Trauma, Komorbidität (Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Zustand nach Zeckenbiss/Enteritis/Urethritis/Chlamydien-Infektion/Impfung etc.) kommen sie zur Anwendung: Aus ihnen lassen sich maximal 10 Punkte errechnen. Erreicht ein/e Patient/in mehr als 6, wird die Diagnose RA gestellt. Details finden sich in Abbildung 2. Punkte ergeben sich aus den Untergruppen

- Gelenksbeteiligung (0-5 Punkte)
- Serologie (0-3 Punkte)
- Akut-Phase Entzündungsparameter (0-1 Punkt)
- Dauer der Symptome (0-1 Punkt)

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A–D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)#	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)**	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)††	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positive ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Abbildung 2: ACR/EULAR Klassifikationskriterien für RA 2010, aus *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.

ESR = erythrocyte sedimentation rate = Blutsenkungsgeschwindigkeit.

1.1.3 RA – Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung von RA sind Rauchen, weibliches Geschlecht, positiver Rheumafaktor, positive ACPA (14, 17) und genetische Prädisposition:

Es ist bereits seit Langem bekannt, dass bestimmte Aminosäuresequenzen im HLA-DR4-Protein, kodiert am Gen-Locus HLA-DRb1, für die Entwicklung von RA prädisponieren (HLA=MHC). Diese Aminosäure-Sequenzen (QKRAA, QRRAA, oder RRRAA) werden als „shared epitope“ (SE) bezeichnet, daher werden die verschiedenen Mutationen auch als SE-Allele bezeichnet. Die Region ist zuständig für die Antigenbindung auf HLA/MHC II Molekülen. TrägerInnen von zwei SE-Allelen haben ein noch größeres Risiko, an RA zu erkranken.(18)

In den letzten Jahren wurden auch Non-HLA-Prädispositions-Mutationen entdeckt (Abbildung 3): Eine wichtige und gut erforschte ist eine Punktmutation im PTPN22-

Gen auf Chromosom 1(p13), die im Proteinprodukt LYP (Lymphoid-spezifische Protein Tyrosin Phosphatase) an Aminosäuren-Stelle 620 Arginin (R) durch Tryptophan (W) ersetzt (daher auch R620W).(18).

Generell prädisponieren die erwähnten Genvarianten nur für die ACPA-positive RA.

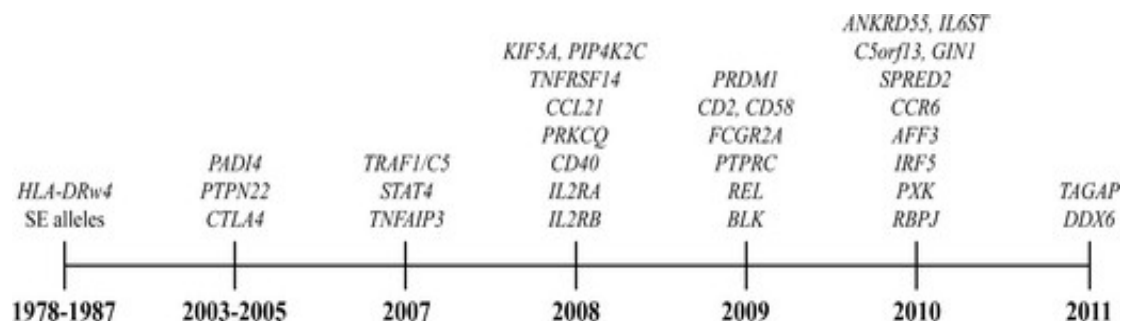


Abbildung 3: Prädispositionsgene für rheumatoide Arthritis nach Chronologie der Entdeckung, aus Bax et al, *Immunogenetics*. 2011 August; 63(8): 459–466

Abbildung 4 lieferte eine Übersicht über die OR für die Entstehung von RA, aufgeschlüsselt nach den Risikofaktoren Rauchen, genetische Faktoren und positive ACPA.

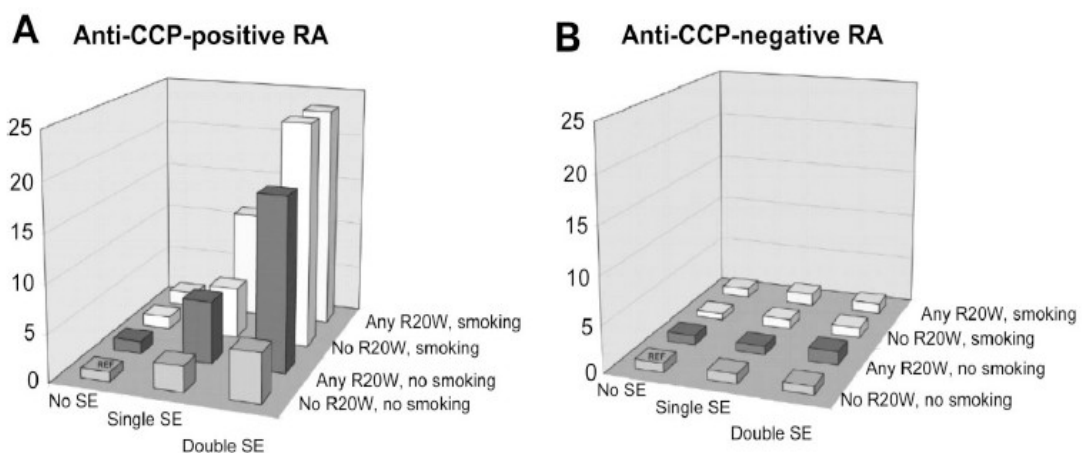


Abbildung 4: OR für das Entstehen von RA, aufgeschlüsselt nach den Risikofaktoren: anti-CCP-Antikörper-Status, Rauchen, Homo-/Heterozygotie einer SE-Sequenz und R620W Mutation (=PTPN22-Mutation). Anmerkung: R20W = R620W (Fehler im Original)

Aus Pratt G et al, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 February; 23(1): 37–48., modifiziert nach Källberg H et al, *Am J Hum Genet*. 2007 May; 80(5): 867–875.

Zudem gibt es Indizien, dass Infektionen als Trigger bei der Entstehung von RA beteiligt sind. Bei RA steht besonders EBV im Verdacht, durch molekulares Mimikry die Entstehung zu triggern. So fanden Roudier et al. bereits 1987 eine Homologie zwischen dem EBV-Antigen gp110 und der bereits erwähnten SE-Allel-Sequenz QRAAA, später wurden noch andere Homologien gefunden (Tabelle 3). Dieser Fund suggerierte, dass Infektionen insbesondere bei genetischer Prädisposition die Krankheitsentstehung triggern können.(19)

1999 maßen Saal et al. die EBV-DNA/RNA-Last mittels PCR in entzündetem Synovium von RA-Patienten und verglichen die Menge mit Nicht-RA-Stichproben. EBV war 3mal häufiger bei RA als bei Gesunden.(20)

Auto-Antigen	EBV-Antigen
HLA DQ*302	EBNA-6
Zytokeratin	Glycin-Alanin Repeat Sequenzen von EBNA-1
QKRAA Sequenz in HLA-DRB1(=SE)-Allel	QKRAA Sequenz von gp 110

Tabelle 3: Molekulare Homologien zwischen humanen Auto-Antigenen und EBV-Proteinen, nach Toussirot E et Roudier J, Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Oct;22(5):883-96.

1.1.4 RA – Pathogenese

1.1.4.1 Autoimmunerkrankungen

1.1.4.1.1 Allgemeines

Bei Autoimmunerkrankungen liegen Immunreaktionen gegen körpereigene Peptide vor, z.B. sind bei RA oft Anti-IgG/IgA/IgM-Antikörper (= Rheumafaktor) oder Anti citrulliniertes Protein – Antikörper (ACPA) im Serum nachweisbar. Die Erkennung von Peptiden bedarf, im Gegensatz zu der von Polysacchariden oder Lipiden, immer des T-Zell-vermittelten Wegs des Immunsystems. Er entspricht funktionell der spezifischen, zellulären Immunabwehr und ist Bestandteil des adaptiven Immunsystems. In Abbildung 5 und 6 sind die verschiedenen Kompartimente des Immunsystems aufgezeigt.(21)

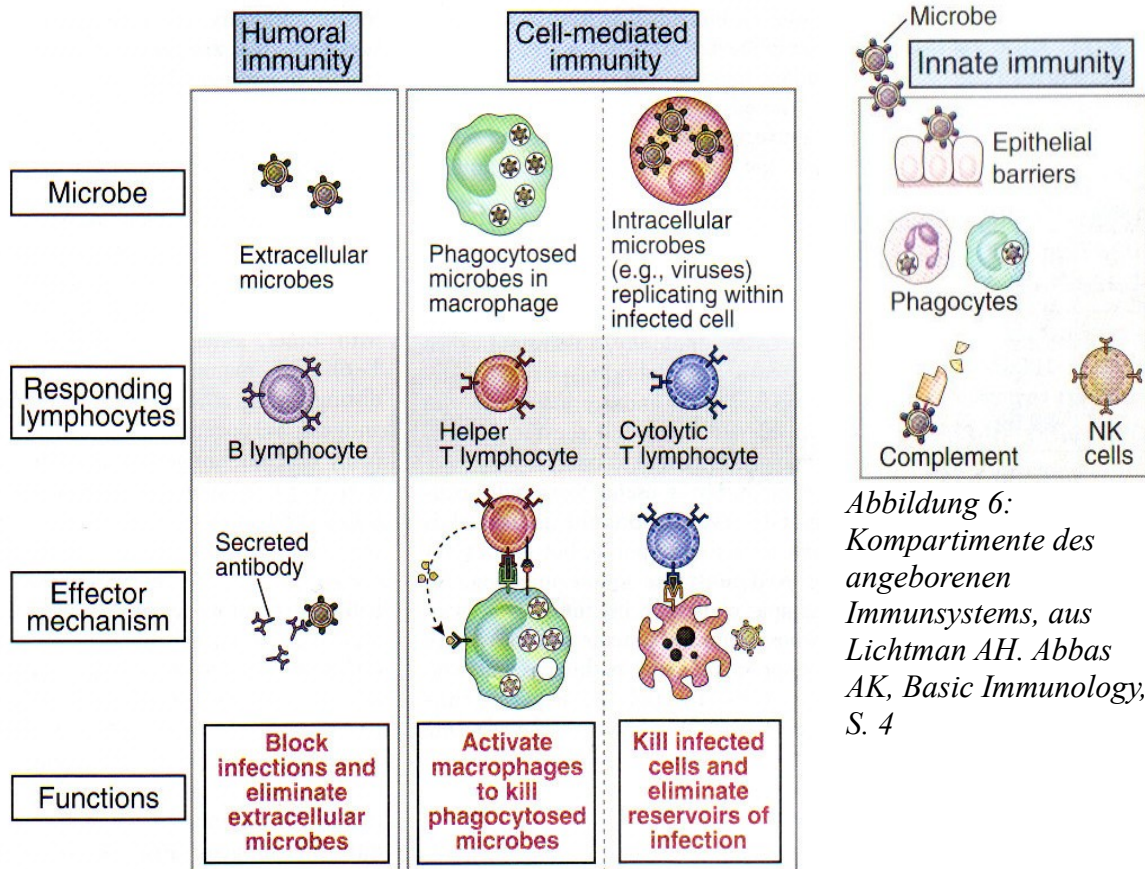


Abbildung 6: Kompartimente des angeborenen Immunsystems, aus Lichtman AH, Abbas AK, Basic Immunology, S. 4

Figure 1-4. Types of adaptive immunity. In humoral immunity, B lymphocytes secrete antibodies that eliminate extracellular microbes. In cell-mediated immunity, T lymphocytes either activate macrophages to destroy phagocytosed microbes or kill infected cells.

Abbildung 5: Einteilung des adaptiven Immunsystems nach humoraler und zell-mediierter Immunität, aus Lichtman AH, Abbas AK, Basic Immunology, S. 5

1.1.4.1.2 Physiologie T-Zell-vermittelter Immunantworten

Die T-Zell-vermittelte Immunreaktion ist hochkomplex. Im Folgenden versuche ich, das für das Verständnis von Autoimmunreaktionen Wesentliche übersichtlich zusammenzufassen und die wichtigsten Funktionen der beteiligten Zellen und des Komplementsystems zu erläutern.

1.1.4.1.2.1 Naive CD4+ T-Zelle

Eine naive CD4+ T-Zelle ist ein noch nie aktivierter T-Lymphozyt. Er zeichnet sich dadurch aus, dass er als Co-Rezeptor das Glykoprotein CD4 exprimiert. CD4+ T-Zellen gehören zum spezifischen, zellulären Immunsystem. Jede CD4+ T-Zelle

erfährt während ihrer Ontogenese durch Permutation ein Rearrangement der Gene ihrer T-Zell-Rezeptoren (TCR), die für die Erkennung von Antigenen zuständig sind. So erhält sie eine individuelle, genetische Prägung, ein bestimmtes Peptid-Antigen zu erkennen und auf dieses zu reagieren, indem sie aktiviert wird. Diese Aktivierung braucht zwei „Signale“ (siehe Abbildung 7):

- Kontakt und Erkennung des Antigens über den TCR-Komplex durch Antigen-präsentierende Zellen (APC). Zu den APC gehören Makrophagen, dendritische Zellen, Monozyten und B-Lymphozyten. Die Antigene werden über MHC (major histocompatibility complex) II Moleküle präsentiert.
- Kostimulation durch die jeweilige APC. Kostimulation bedeutet, dass die APC zusätzlich zum Antigen andere Rezeptoren „anbietet“ (v.a. B7-1, B7-2), die die naive T-Zelle erkennt. Dies geschieht, wenn die APC ihrerseits durch das entsprechende Protein aktiviert wurde.

Wenn beide Signale stattfinden, und das über mehrere Minuten, wird die naive T-Zelle, vor allem durch autokrine Ausschüttung von IL-2, aktiviert, teilt sich (Proliferation) und differenziert zu einer T-Helfer-Zelle (T_H -Zelle, Effektorzelle; Abbildung 7).(21)

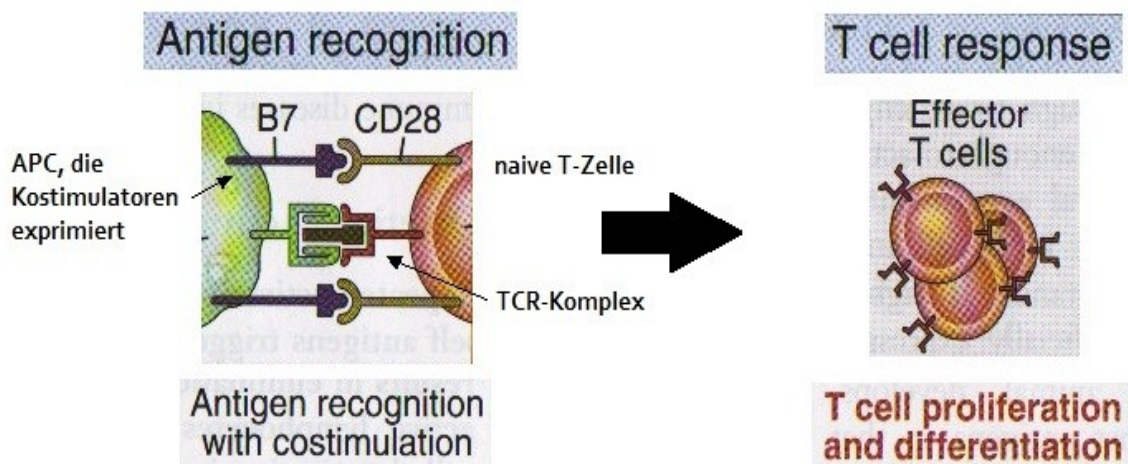


Abbildung 7: T-Zell Aktivierung, modifiziert nach Lichtman AH. Abbas AK, Basic Immunology S. 173

1.1.4.1.2.2 T-Helfer-Zelle

Es gibt verschiedene T_H-Zell-Typen, die am besten erforschten sind T_H1, T_H2,, T_H17 und T_{reg}, die sich in ihrer Funktion unterscheiden. Oft sind T_H-Zellen indifferent, weil eine Zelle Funktionen mehrerer Typen haben kann.(21)

Eine T_H-Zelle wird durch denselben Mechanismus wie eine naive CD4+-Zelle aktiviert (siehe oben). Die T_H-Zelle ihrerseits exprimiert nun bei Aktivierung individuelle Kombinationen von Zytokinen (T_H1-Zelle: IFN γ , TNF α u.a.; T_H2-Zelle: IL-4, IL-5 u.a.; T_H17-Zelle: IL-17).

1.1.4.1.2.2.1 T_H1-Zellen

Aktivierte T_H1 -Zellen können über Expression von IFN γ Makrophagen und B-Zellen aktivieren. B-Zellen müssen hierzu auch das spezifische Antigen erkennen. So wird die Antikörperproduktion in Gang gesetzt (humorale Immunantwort).(21)

1.1.4.1.2.2.2 T_H2-Zellen

Aktivierte T_H2-Zellen stimulieren über Expression von IL-4 B-Lymphozyten zur IgE-Produktion, über die Expression von IL-5 aktivieren sie eosinophile Granulozyten (Abbildung 8).(21)

1.1.4.1.2.2.3 T_H17-Zellen

T_H17-Zellen exprimieren IL-17, das über folgende Effekte vor allem proinflammatorisch zu wirken scheint (nach einer Review von Afzali B et al. (22)):

- Stimulation anderer Immunzellen zur Ausschüttung von IL-6, PGE₂ und NO
- Synergie mit IL-1 β , TNF α , IFN γ und CD40 zur verstärkten Expression proinflammatorischer Zytokine
- Vermittelnde Rolle in chemotaktischer Anlockung von Neutrophilen und Makrophagen durch IL-8, monocyte-chemoattractant protein (MCP)-1 und growth-related protein (Gro)- α .
- Verstärkte Produktion hämatopoietischer Wachstumsfaktoren wie granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) und granulocyte-macrophage (GM)-CSF.

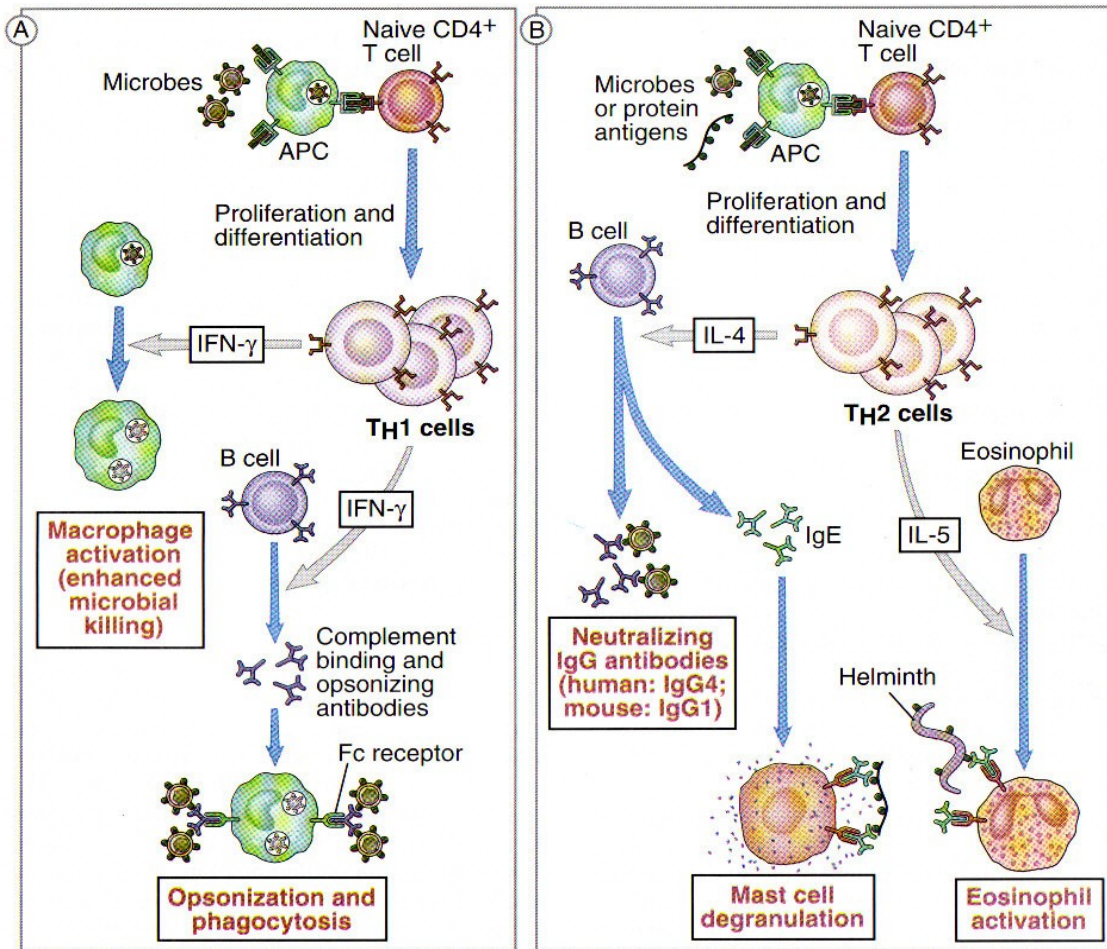


Abbildung 8: Funktionen von T_H1 und T_H2 -Zellen, aus Lichtman AH et Abbas AK, Basic Immunology S. 173

1.1.4.1.2.2.4 T_{reg} -Zellen

Regulatory T-cells (T_{reg}) bezeichnet eine Gruppe von Zelltypen, denen immunregulierende Fähigkeiten zugeschrieben werden. Im Besonderen werden mit T_{reg} allerdings $CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$ T-Zellen bezeichnet. $CD25$ ist die α -Kette des IL-2 Rezeptors, forkhead box P3 ($FoxP3$) ist ein Transkriptionsfaktor. Sie können in zwei Gruppen unterteilt werden, natürliche und adaptive T_{reg} -Zellen. Natürliche T_{reg} -Zellen werden im Thymus geprägt, während adaptive durch $TGF\beta$ -Stimulierung in der Peripherie aus $CD4^+CD25^-$ T-Zellen entstehen. Die Spezifität von $FoxP3$ als Marker ist umstritten. Die Hauptaufgabe von T_{reg} ist die Unterdrückung der „konventionellen“ T-Zell-Subtypen T_H1 , T_H2 und T_H17 (T_{con}).

Daneben können sie B-Zellen, NK Zellen, natürliche Killer T (NKT)-Zellen, CD8⁺ T Zellen, Monozyten und dendritische Zellen (DC) supprimieren. Sie spielen deshalb eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz und bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Folgende Mechanismen sind bekannt:

- Suppression von APC und damit Hemmung der Kostimulation von T-Zellen. Zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen (CTLA)-4 als Rezeptormolekül auf APC scheint hierbei eine Rolle zu spielen.
- Expression der immunsuppressiven Zytokine IL-10, IL-35 und TGF- β .
- Direkte Hemmung der Aktivierung und Proliferation von Effektorzellen. Der genaue Mechanismus ist hier nicht verstanden, das Aufbrauchen von IL-2 aus dem Extrazellulärraum und somit eine „Entschärfung“ des Zytokin-Milieus könnte eine Rolle spielen.
- Suppression bestimmter T-Zell Subtypen über Expression spezifischer Transkriptionsfaktoren, z.B. STAT3, das T_H17 Zellen zur Proliferation benötigen.
- Über Expression der Enzyme CD39 und CD73 Hydrolyse von ATP zu ADP/AMP zu Adenosin, welches für die Suppression von DC und aktivierter T-Zellen sorgt. Suppression von T_{con} durch Produktion und Transzytose von cAMP via tight junctions.

(nach Reviews von Afzali B et al. und Schmidt A et al.(22, 23).

1.1.4.1.2.3 B-Zelle

Prinzipiell sind B-Zellen für die Antikörper-Produktion zuständig, welche die humorale, spezifische, adaptive Immunabwehr bilden (Abbildung 5).

B-Zellen brauchen für ihre Aktivierung, wie T-Zellen, zwei Signale:

Signal 1 ist die Erkennung des Antigens über den B-Zell-Rezeptor (BCR)-Komplex, das von APC präsentiert wird. Peptide werden über MHC-II Moleküle präsentiert. Die B-Zelle antwortet auf Signal 1 mit Proliferation und Differenzierung, in variabler Intensität. Polysaccharide, Lipide und andere Nicht-Proteine lösen tendenziell eine starke, Proteine eher eine schwache Antwort aus.

Signal 2 ist die Kostimulation durch aktivierte Komplementfaktoren (siehe Kapitel 1.1.4.1.2.4).

Eine durch Peptid-Antigen aktivierte B-Zelle migriert aus dem Lymphfollikel und sucht den Kontakt zu T-Zellen. Einerseits ist sie in der Lage, diese T-Zelle zu aktivieren, andererseits wird sie selbst durch eine bereits aktivierte T_H -Zelle dazu stimuliert, Antikörper zu exprimieren (Abbildung 9).

Die Aktivierung durch Nicht-Peptid-Antigen (z.B. Superantigene) ist T-Zell-unabhängig und kann scheinbar direkt Antikörper-Produktion auslösen. (21)

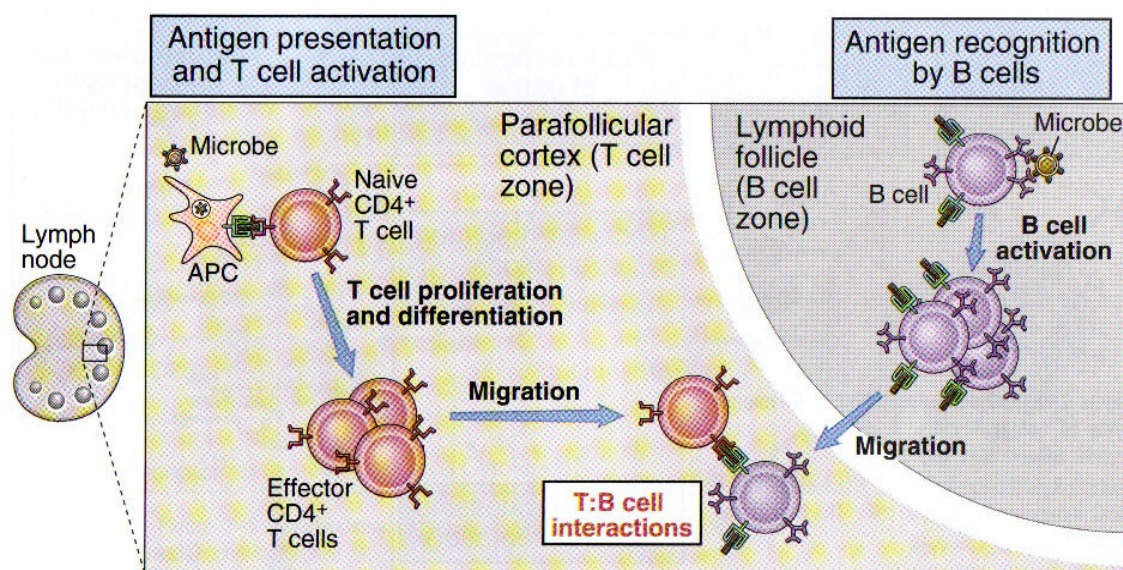


Figure 7-6. The interactions of helper T cells and B cells in lymphoid tissues. $CD4^+$ helper T cells recognize processed protein antigens displayed by professional APCs and are activated to proliferate and differentiate into effector cells. These effector T cells begin to migrate towards lymphoid follicles. Naive B lymphocytes, which reside in the follicles, recognize antigens in this site and are activated to migrate out of the follicles. The two cell populations come together at the edges of the follicles and interact.

Abbildung 9: Interaktion von B- und T_H -Zellen, aus Lichtman AH, Abbas AK, Basic Immunology, S. 132

1.1.4.1.2.4 Komplementsystem

Das Komplementsystem ist eine Klasse von Plasma-Proteinen (C1 bis C9) und gehört zum angeborenen, unspezifischen, humoralen Immunsystem (Abbildung 6). Im Rahmen der Aktivierung - entweder durch Kontakt mit Mikroben oder mit Antikörpern, die Mikroben opsonisieren - wird die Mikrobe mit Komplement ummantelt. Einer der aktivierten Komplementfaktoren (C3d) kann als Kostimulanz

bei B-Zellen am Komplement-Rezeptor 2 (CR2) andocken und so zu ihrer Aktivierung beitragen.

Aktivierte Komplementfaktoren bilden den sogenannten Membranangriffskomplex (MAC) auf der Membran der attackierten Zelle, der die Zytolyse induziert.(21)

1.1.4.1.3 Pathophysiologie von Autoimmunerkrankungen

Im Rahmen des Rearrangements naiver T-Zellen im Thymus entstehen auch autoreaktive CD4+ T-Zellen. APC präsentieren neben Fremd-Peptiden (= phagozytierte und prozessierte Mikroben) auch körpereigene Peptide über ihre MHC II Moleküle.

In einem gesunden, „normalen“ Immunsystem greifen verschiedene Mechanismen, um die Existenz und die Reaktion autoreaktiver Lymphozyten gegen diese Auto-Antigene zu verhindern, mit dem Ziel, dass das Immunsystem tolerant gegenüber körpereigenen Antigenen ist. Diese Mechanismen sind für naive T- und B-Zellen fast ident.(21)

1.1.4.1.3.1 zentrale Toleranz → Apoptose

Im generativen Lymph-Organ (B-Lymphozyten: Knochenmark; T-Lymphozyten: Thymus) werden naive Lymphozyten bereits mit einem Großteil der im Körper existierenden Auto-Antigene konfrontiert. Bei Nicht-Herstellung einer niedrig-affinen Bindung wird die Apoptose eingeleitet (positive Selektion). Falls eine naive B/T-Zelle bei Kontakt mit körpereigenem Antigen eine hochaffine Bindung herstellt, wird sie ebenfalls durch Apoptoseeinleitung eliminiert (negative Selektion).(21)

1.1.4.1.3.2 periphere Toleranz → Anergie, Apoptose und Immunsuppression

Im peripheren Lymphgewebe (meist Lymphknoten oder Lymphfollikel in Milz, Tonsillen, Mukosa-assoziiertem Lymphgewebe (MALT), Haut) treffen reife, naive, auto-responsible T- oder B-Zellen - nach „Überleben“ der negativen Selektion - auf ihr spezifisches Antigen.

Folgende Mechanismen sorgen für periphere Toleranz:

- Anergie: Damit eine naive T- oder B-Lymphozyt oder eine T_H-Zelle aktiviert werden, müssen, wie oben erwähnt, Signal 1 und Signal 2 empfangen

werden. Falls die Zelle nur Signal 1 empfängt, d.h. z.B. ein Autoantigen erkannt, aber keine Kostimulation durch die APC erfolgt, wird die Zelle nicht aktiviert, sondern in den Zustand der lebenslangen Zell Anergie versetzt. (21)

- Apoptose: Eine mehrmalige Aktivierung nach Empfang beider Signale übersetzt der Körper als Autoimmunreaktion. Der Aktivierungs-induzierte Zelltod wird durch Apoptoseeinleitung ausgelöst.(21)
- Immunsuppression: T_{reg} Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der Toleranz von Autoantigenen. Eine verringerte Anzahl, eingeschränkte Funktion von T_{reg} Zellen oder Resistenz von Effektor-T-Zellen gegen Suppression durch T_{reg} Zellen finden sich bei Autoimmunerkrankungen.(24) So beobachtet man bei RA eine Mutation von CTLA-4 Molekülen in T_{reg} Zellen, die eine reduzierte Suppression der Ausschüttung von TNF und $IFN\gamma$ durch andere Immunzellen zur Folge hat. (25)

1.1.4.1.3.3 Theorien zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen:

Neben genetischen Faktoren könnten Infektionen zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen beitragen.Es gibt drei Theorien darüber, wie Infektionen Autoimmunerkrankungen triggern können:

- Polyklonale Lymphozyten Aktivierung

Im Rahmen einer regulären Entzündungsreaktion proliferieren B- und T-Zellen (Abbildung 9), wobei bei der Zellteilung durch Mutation auto-responsible Zellen entstehen.(26)

- Antigen Mimikry (gr. μίμος = „Nachahmer“)

Bei Infektion mit einem Erreger, dessen Antigen eine Homologie der Aminosäuresequenzen mit einem Auto-Antigen aufweist, können im Rahmen der spezifischen Immunreaktion Anti-Autoantigen-Antikörper gebildet und so die Auto-Antigen-Toleranz durchbrochen werden.(26)

- Erhöhte Immunogenität von Organ-Autoantigenen sekundär zu Infektionsbedingter Inflammation

Bei lokaler Infektion, insbesondere mit Viren, werden im Rahmen der Immunreaktion Erkennungs- (=MHC/HLA-), Adhäsions- und kostimulierende Moleküle auf APC exprimiert sowie Komplementfaktoren aktiviert. Das Überangebot an diesen Molekülen führt dazu, dass neben den Fremd-Antigen-spezifischen auch auto-responsible T- und B-Lymphozyten aktiviert werden können.(26)

1.1.4.2 Pathophysiologie von RA

Die Ursache des Autoimmunprozess bei RA ist Gegenstand lebhafter Diskussion und derzeit noch ungeklärt. Es herrscht Uneinigkeit, ob die Entzündung ihren Ursprung in der Synovia oder im Knochenmark nimmt.(27)

Bei histopathologischen Untersuchungen der entzündeten Gelenke findet man synoviale Hyperplasie und eine chronische Inflammation, die Synovium und angrenzende Knorpel- und Knochenschichten befällt und zerstört. Auch andere, angrenzende Gewebe (Sehnen, Bänder) werden im Rahmen der Entzündung zerstört.

In den entzündeten Geweben finden sich Typ 1 Synoviozyten (= Makrophagen-ähnliche Synoviozyten) und Typ 2 Synoviozyten (= Fibroblasten-ähnliche Synoviozyten, FLS), T-Effektorzellen und B-Zellen. Unter den T-Effektorzellen dominieren T_H1 -Zellen.(28) T_{reg} Zellen kommen ebenfalls gehäuft in der Synovial-Flüssigkeit von RA PatientInnen vor, im Vergleich zum peripheren Blut.(29) In früher RA findet sich eine reduzierte Anzahl von T_{reg} Zellen im peripheren Blut.(30) IL-17 als proinflammatorisches Zytokin scheint eine zentrale Rolle zu spielen(31), allerdings ist die Bedeutung von T_H17 -Zellen als Quelle von IL-17 bei RA umstritten.(28)

T-Zell-Produkte wie IL-2 und $IFN\gamma$ sind nur in geringen Mengen in entzündeter Synovia und kaum in der Synovialflüssigkeit nachweisbar, während Typ 1- und Typ 2- Synoviozyten-Produkte, v.a. $TNF\alpha$, IL-6 und IL-1, zahlreich vorhanden sind (32).

Über den synovialen Entzündungsprozess ist bekannt, dass

- T-Zellen einerseits in Zusammenarbeit mit dem Komplementsystem B-Zellen, andererseits über Ausschüttung von IL-17 und IFN γ Makrophagen-ähnliche Synoviozyten und FLS aktivieren. Außerdem stimulieren sie über Expression von RANKL Osteoklasten (33).
- Makrophagen-ähnliche Fibroblasten IL-1 und TNF α exprimieren und so FLS stimulieren.(33)
- FLS für Knorpeldestruktion und Abbau der extrazellulären Matrix (ECM) verantwortlich zeichnen. Über die Expression von IL-6 und PGE2 sind sie auch für klinische Symptome mitverantwortlich. Einmal aktiviert, sind sie scheinbar unabhängig vom Immunsystem und invadieren, ähnlich Tumorzellen, das Synovium, haften sich an Knorpelzellen an und zerstören diese, v.a. über Expression von Matrix-Metalloproteasen (MMP) und Kathepsinen.(34)

Dieses Konglomerat aus aktivierten Entzündungszellen, Zytokinen und Gewebe zersetzenden Enzymen legt sich als Pannus (lat. „Lappen“) über den angrenzenden Knorpel und zersetzt ihn.(1) Osteoklasten, die sich über Stimulation durch RANKL, das im synovialen Entzündungsmilieu produziert wird, aus Knochenmark-Zellen differenzieren und proliferieren, resorbieren den Knochen und spielen so die entscheidende Rolle in der Knochenzerstörung.(35)

Abbildung 10 gibt eine vereinfachte Übersicht über den Entzündungsprozess des Synoviums.

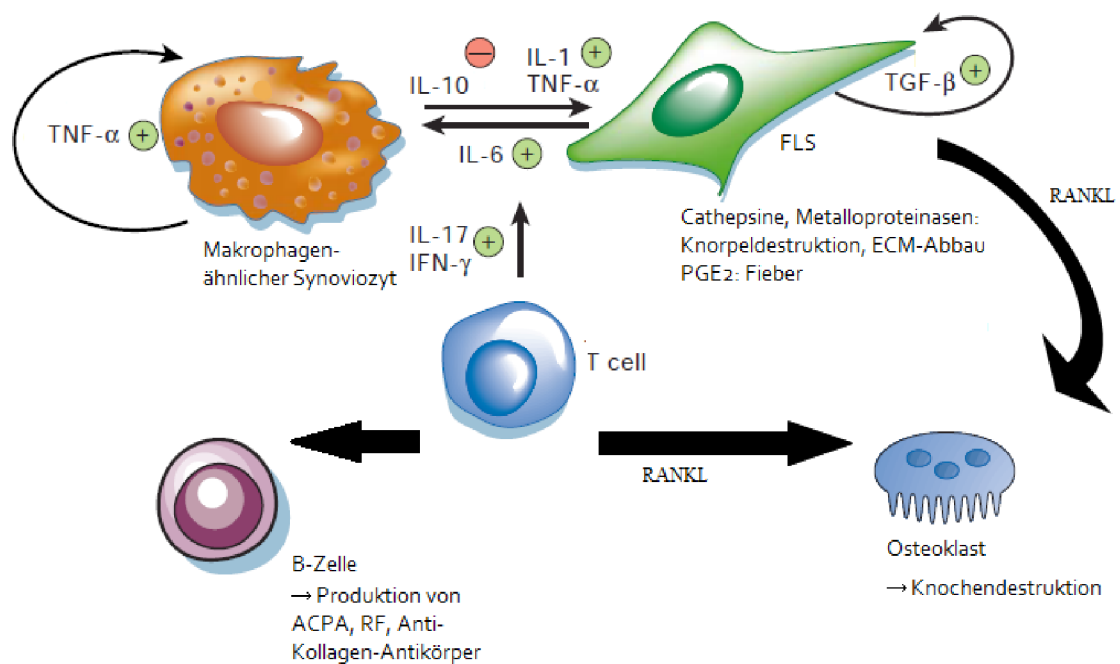


Abbildung 10: Interaktion von Zytokinen und Immunzellen im Entzündungsprozess des Synoviums bei RA, modifiziert nach Firestein G, Nature. 2003 Mai 15;423(6937):356-61

1.1.5 RA – Klinik und Verlauf

Klinisch manifestiert sich die RA mit Allgemeinsymptomen wie Mattigkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und allgemeiner Schwäche, bis die Synovitis als erstes spezifisches Symptom auftritt. Typisch ist hierbei der symmetrische Befall mehrerer Gelenke.

Die Synovitis tritt schubweise auf und äußert sich in Schmerzhaftigkeit des Gelenks bei Druck und Bewegung. Gelenksergüsse können auftreten. Am häufigsten sind die proximalen Interphalangeal-, die Metacarpophalangeal (Fuß und/oder Hand) und die Carpometacarpal-Gelenke betroffen. Die distalen Interphalangealgelenke (DIP) II – IV sowie LWS und BWS sind sehr selten betroffen, siehe Abbildung 12.

Bereits früh im Krankheitsverlauf können die Arthritiden zur irreversiblen Gelenkserosion, zur Knorpelzerstörung und Zerstörung des angrenzenden Knochens führen.

Zudem können angrenzend Tendovaginitiden und Bursitiden entstehen.

In der Folge der Entzündungen entwickeln sich „Schwäche der stützenden Weichteilstrukturen, die Zerstörung oder Lockerung von Bändern, Sehnen und Gelenkkapseln, Knorpeldestruktion, Muskeldysbalancen und daraus resultierende Fehlbelastungen der betroffenen Gelenke“, die typische Deformitäten verursachen, siehe Abbildung 11.(1)

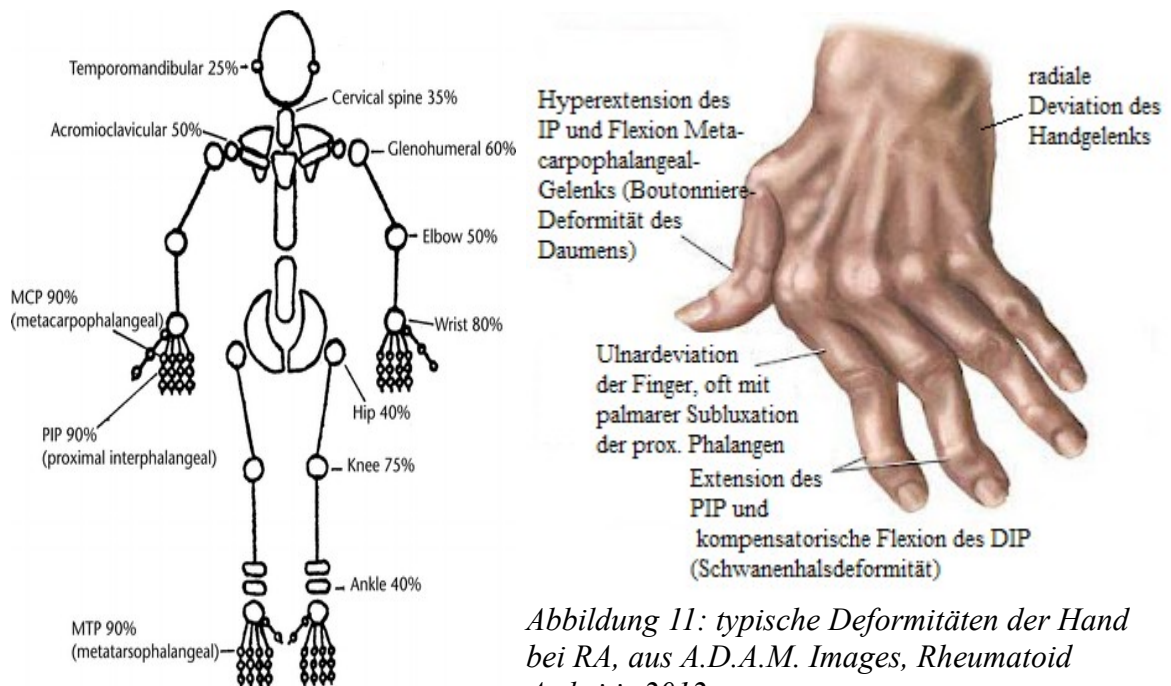


Abbildung 12: Gelenksbefall bei RA, aus Wordsworth P et Holden W, Rheumatoid Arthritis in eLS 2006 Jan 27

Abbildung 11: typische Deformitäten der Hand bei RA, aus A.D.A.M. Images, Rheumatoid Arthritis 2012

Radiale Deviation des Handgelenks, Ulnardeviation der Finger und palmarer Subluxation der proximalen Phalangen werden als Z-Deformität zusammengefasst.

Nicht abgebildet: Beugekontraktur des PIP und Extension des DIP (Knopflochdeformität)

1.1.6 RA – Extraartikuläre Manifestationen der RA (ExRA)

ExRA sind bisher nicht einheitlich klassifiziert.

In einer Review von Turesson C et al. werden folgende Manifestationen der RA als schwere ExRA definiert (13):

- Perikarditis
- Pleuritis
- Felty-Syndrom
- interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
- Neuropathie
- Skleritis, Episkleritis, retinale Vaskulitis
- Glomerulonephritis
- kutane Vaskulitis
- Vaskulitis, die andere Organe als die Haut betrifft

Bei Myasoedova et al. werden zusätzlich Amyloidose, Xerostomie, sekundäres Sjögren-Syndrom, Bronchiolitis obliterans, pulmonale Fibrose, zervikale Myelopathie, subcutane Rheumknötchen und nicht-subcutane Rheumknötchen zu den nicht-schweren ExRA gezählt.(2)

Myasoedova E et al. verglichen die kumulativen 10-Jahres Inzidenzen von ExRA in zwei RA-Kohorten von 1985 -1994 und von 1995-2007. Dabei ergaben sich jeweils Inzidenzen von ExRA 46% vs. 50,1% und von schweren ExRA von 9,7% vs. 6,7%. ExRA gingen 1995-2007 einher mit erhöhter Mortalität im Vergleich zu gesunden RA-PatientInnen (HR 2,1).(2)

ExRA können zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs auftreten, sehr selten sogar den rheumatischen Symptomen vorangehen.(13, 36)

Nyhäll-Wåhlin BM et al. ermittelten als Risikofaktoren für die Entstehung schwerer ExRA: hohe Krankheitsaktivität (OR 7,79) und hoher Grad an körperlicher

Behinderung durch RA (OR 2,3), jeweils in den ersten zwei Jahren nach Diagnostizierung der RA, hohes CRP (OR 3,05) und positiver RF.(37) Im Gegensatz dazu fanden Turesson C et al. in einer retrospektiven Betrachtung einer RA Kohorte nur die Erniedrigung von C4-Komplement als signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von schweren ExRA.(38).

RA – Behandlungsmöglichkeiten

Siehe Kapitel 1.2.4 RA- und RA-ILD – Behandlungsmöglichkeiten.

1.2 RA- assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen (RA-ILD)

1.2.1 RA-ILD – Allgemeines

RA-ILD ist ein Überbegriff für interstitielle Lungenerkrankungen, die durch RA ausgelöst sind. Diese Korrelation liegt dann nahe, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten beider Krankheitsbilder besteht. RA-ILD ist eine extraartikuläre Manifestation der RA (ExRA). Die ersten Fallberichte über RA-assozierte, interstitielle Lungenerkrankungen stammen von 1948 (39). Inhaltlich decken sich RA-ILD mit den Kollagenosen-assoziierten ILD (CTD-ILD) und den idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP), die 2002 von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) als Untergruppe 4 der diffuse parenchymal lung diseases (DPLD) definiert wurden. (40)

Daher umfasst RA-ILD folgende histopathologische Krankheitsbilder:

- usual interstitial pneumonia (UIP) , entspricht klinisch der idiopathischen Lungenfibrose (IPF)
- non-specific interstitial pneumonia (NSIP)
- desquamative interstitial pneumonia (DIP)
- respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RB-ILD)
- cryptogenic organizing pneumonia (COP) = bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)

- acute interstitial pneumonia (AIP)
- lymphoid interstitial pneumonia (LIP) (32)

Die im Zusammenhang mit RA epidemiologisch relevanten Erkrankungen sind die fibrosierenden, nämlich UIP und NSIP (Abbildung 13). Auch andere Typen der IIP, v.a. COP, wurden in Einzelfällen beschrieben.(41, 42) UIP und NSIP sind allein anhand der Klinik nicht voneinander unterscheidbar. Lungen-HRCT ist das diagnostische Mittel der Wahl, um RA-ILD zu diagnostizieren. Zur Unterscheidung des Subtyps gibt eine Lungenbiopsie Gewissheit.(43, 44)

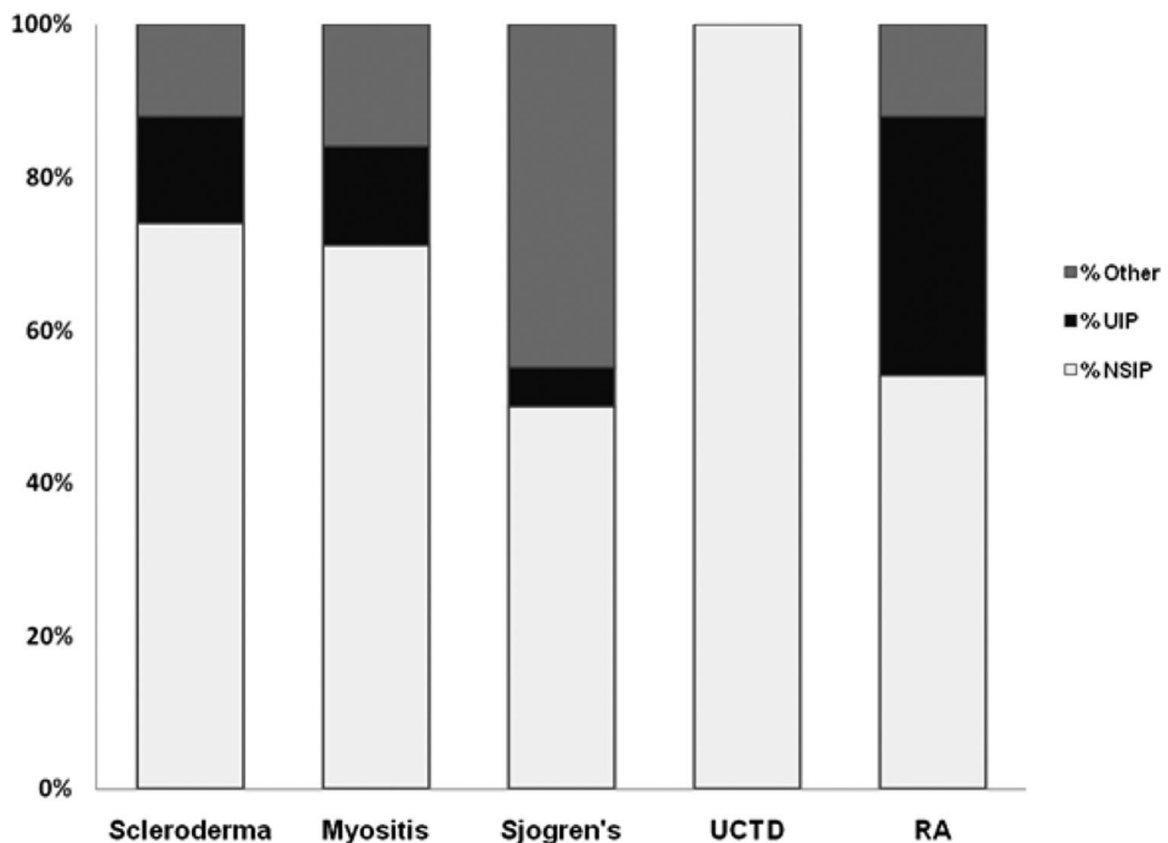


Abbildung 13: Verhältnis histopathologisch verifizierter UIP und NSIP bei Patienten mit CTD-ILD, aus Kim Y et al., Chest. 2009 Nov;136(5):1397-405

UCTD=undetermined/unclassifiable connective tissue disease

1.2.2 RA-ILD – Epidemiologie

1.2.2.1 Prävalenz

Um die Epidemiologie von RA-ILD eindeutig zu beschreiben, fehlen große, aussagekräftige Studien. Die Hauptgründe dafür sind, dass

- ⤴ RA-Patienten häufig in ihrer Mobilität so stark eingeschränkt sind, dass das Hauptsymptom Dyspnoe bei Belastung aus Mangel an Belastung häufig nicht zum Tragen kommt. Häufig bleibt eine RA-ILD unentdeckt (45).
- ⤴ daher ein Screening einer RA-Population vonnöten wäre. Dies gestaltet sich allerdings aus ethischen Gründen als schwierig, da HRCT- oder Lungenbiopsie als Mittel der Wahl Nebenwirkungen haben können, siehe jeweils Kapitel 1.2.6.2.4 und 1.2.6.2.5 .

Mohd Noor et al.(3) führten bei 63 RA-Patienten ein Lungenscreening mit HRCT durch und ermittelten eine Prävalenz für radiographisch nachweisbare RA-ILD von 44%. Zwei Drittel dieser Patienten waren klinisch unauffällig.

Die Prävalenz klinisch manifester RA-ILD hingegen unter an RA Erkrankten wird von Turesson et al. mit 6,8% (46), von Bongartz et al. mit 7,7% (47) angegeben. Die bisher längste Follow-Up Studie über RA-Patienten von Koduri G et al. (48) ermittelt eine Prävalenz von 6,3 %, die kumulative Inzidenz der Neuerkrankungen verläuft linear (Abbildung 14).

Der Altersgipfel bei der Erstdiagnose liegt bei 63-65 Lebensjahren (41, 48).

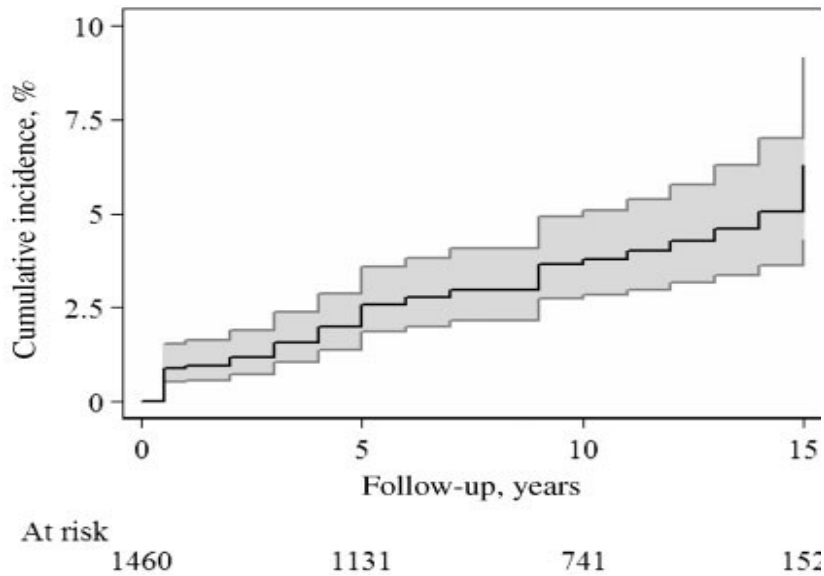


Abbildung 14: Kumulative Inzidenz von RA-ILD bei RA-Patienten über 15 Jahre mit Standardabweichung, aus Koduri G et al., *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1483-9.

1.2.2.2 Mortalität

In einer Population-basierten Follow-Up Studie von Patienten mit IIP von Flaherty et al. (n=168) (49) über einen Zeitraum von 11 Jahren betrug die mittlere Überlebenszeit von UIP 1,94 Jahre, nach 7 Jahren waren weniger als 10 Prozent am Leben. Bei NSIP waren nach 5 Jahren noch 80% der PatientInnen am Leben.

Park et al. wiederum ermittelten für CTD-UIP gegenüber IPF eine höhere mittlere Überlebenszeit (10,4 Jahre vs. 5,57 Jahre, n=93) (50).

Koduri G et al. kamen in der bereits oben erwähnten Follow-Up Studie auf eine mittlere Überlebenszeit symptomatischer RA-ILD - PatientInnen von 3 Jahren (n=52, Abbildung 15).(48)

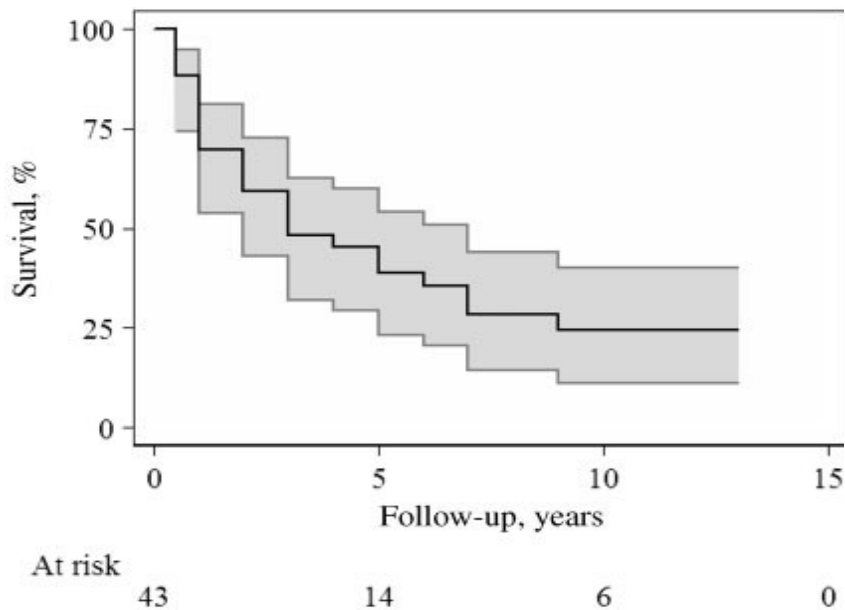


Abbildung 15: Überleben nach Diagnose von RA-ILD (Kaplan-Meier Funktion), aus Koduri G et al., *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1483-9. Epub 2010 Mar 11

Tsuchiya et al. (5) ermittelten in einer Retrospektiv-Studie (n=144) die Mortalität der einzelnen, histopathologischen Subtypen von RA-ILD (Abbildung 16). Diese Daten basieren vor allem auf HRCT- und nicht auf Biopsie-Befunden.

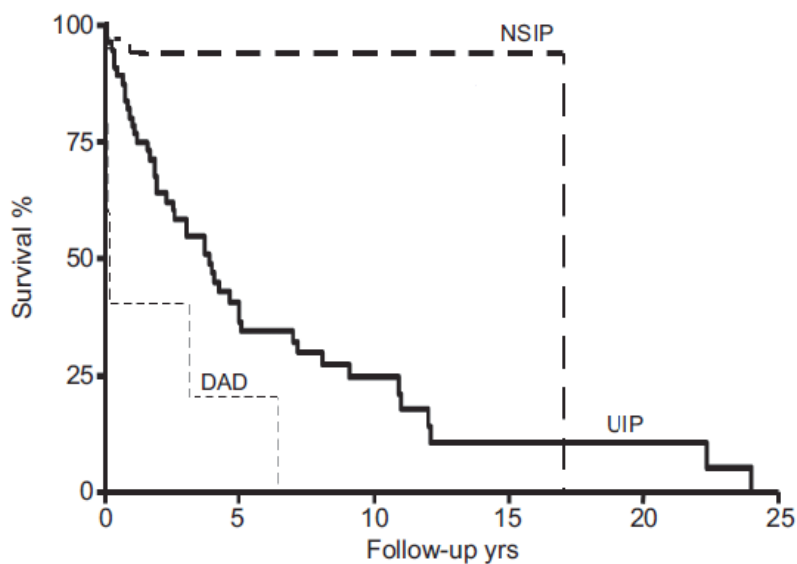


Abbildung 16: Überleben nach Diagnose von RA-ILD, aufgegliedert nach NSIP, UIP, DAD (diffuse alveolar damage) (Kaplan-Meier Funktion), aus Tsuchiya et al., *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1411-7. Epub 2010 Sep 30.

Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass RA-ILD eine bessere Prognose haben als IIP (UIP: 3,9 Jahre vs. 1,74 Jahre, NSIP: 17 Jahre vs. 2,82 Jahre). Zudem haben PatientInnen mit RA-NSIP eine wesentlich bessere Prognose als jene mit RA-UIP. In der erwähnten Studie von Flaherty et al. ergaben sich Hinweise, dass NSIP besser auf Kortikosteroid-Therapie anspricht (49), andere Studien konnten dies nicht belegen.

Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind vonnöten, um den Level der Evidenz über die Mortalität von RA-ILD, besonders im Hinblick auf die histopathologischen Subtypen, zu heben.

1.2.3 RA-ILD – Klinik und Verlauf

Klinisch präsentieren sich NSIP, UIP und auch die anderen, oben erwähnten RA-ILD Subtypen nicht signifikant unterschiedlich, sie unterscheiden sich aber häufig in Bildgebung und Verlauf (siehe unten).

Typisch ist ein schleichender Beginn: Leitsymptome sind zunehmende Dyspnoe bei Belastung, später auch in Ruhe, und nicht produktiver Husten (41). Zudem können auftreten: Mattigkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust. Diese Symptome haben allesamt keine hohe Spezifität für ILD, weshalb die Diagnose einer RA-ILD oft erst in fortgeschrittenem Stadium gestellt wird, wenn häufigere Differential-Diagnosen ausgeschlossen wurden.

Bei fortgeschrittenem Verlauf fallen bei der klinischen Untersuchung auf: inspiratorisches, bibasales, „Klettverschluss-ähnliches“ Knistern und Trommelschlägelfinger als Ausdruck eines Cor Pulmonale bei pulmonaler Hypertonie.(6)

Die zunehmende Fibrosierung des Lungenparenchyms führt zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung: Die Folge sind eine Abnahme der Lungenkapazität und der Gasaustausch-Fläche, jeweils messbar in forcierter Vitalkapazität (FVC) und Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoff-Monoxid (DLCO).(52)

Die häufigste Todesursachen sind Ateminsuffizienz durch chronische Progression oder durch akute Exazerbation der RA-ILD. Seltener sterben PatientInnen an infektiöser Pneumonie oder ARDS.(5)

Prognostisch gibt es Unterschiede zwischen UIP und NSIP: Während UIP schlecht behandelbar und je nach Vorlaufzeit-Bias eine mittlere Überlebenszeit von 3 bis 5 Jahren aufweist (siehe Kapitel 1.2.2.2), hat NSIP eine höhere, mittlere Überlebenszeit, in der Literatur finden sich Zahlen zwischen 8 und 17 Jahren (53, 5). Eine bessere Therapierbarkeit von NSIP im Vergleich zu UIP ist bisher nicht belegt (siehe Kapitel 1.2.4.2.2).

Interessanterweise lassen neue Studienergebnisse vermuten, dass sich der histopathologische Typ einer ILD ändern kann: Schneider F. et al führten bei sechs Patienten mit histopathologisch nachgewiesener NSIP in zeitlichem Abstand von 2,5 – 10 Jahren eine zweite, histopathologische Untersuchung durch. Der ILD-Typ hatte sich in allen Patienten geändert, in fünf von NSIP-F zu UIP, in einem von NSIP vom zellulären Typ zu NSIP vom fibrotischen Typ.(54) Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass die histopathologische Untersuchung nur eine Momentaufnahme eines dynamischen Prozesses sein könnte.

1.2.4 RA und RA-ILD – Behandlungsmöglichkeiten

1.2.4.1 RA

Für RA stehen als Therapeutika folgende Klassen von Medikamenten zur Verfügung:

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), z.B. Diclofenac, Ibuprofen
- Glukokortikoide
- disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs):
 - synthetische: Methotrexat (MTX), Sulfasalazin (SSZ), Leflunomid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Gold und als „ultima ratio“ Azathioprin und Ciclosporin A.
 - biologische: Antagonisten gegen $TNF\alpha$ ($TNF\alpha$ -Blocker), IL-1, IL-6 sowie Inhibitoren der Stimulation von B-Lymphozyten und T-Zellen, siehe Tabelle 4.

Wirkmechanismus	Wirkstoff (Handelsname©)
TNF α -Blocker	Etanercept (Enbrel©) Infliximab (Remicade©) Adalimumab (Humira©) Golimumab (Simponi©) Certolizumab (Cimzia©)
IL-1 Antagonist	Anakinra (Kineret©)
IL-6 Antagonist	Tozilizumab (RoActemra©, Actemra©)
T-Zell-Inhibitor: bindet an den B7-Rezeptor CTLA4 und verhindert so die T-Zell-Kostimulation (siehe Kapitel 1.1.3)	Abatacept (Orencia©)
B-Zell-Inhibitor: bindet an CD20 auf B-Zellen und leitet ihre Apoptose ein.	Rituximab (Rituxan©, MabThera©)

Tabelle 4: Übersicht der derzeitigen, biologischen DMARDs

Das Behandlungsschema der RA wurde 2010 von der European League against Rheumatism (EULAR) neu formuliert. Im Folgenden habe ich diese Richtlinien kurz zusammengefasst, ohne auf Details näher einzugehen, da dies nicht Zweck dieser Arbeit ist. Für nähere Angaben verweise ich daher auf die Richtlinien selbst. (55)

Das Ziel der Therapie ist eine Remission oder niedrige Aktivität der Krankheit. Diese Aktivität wird alle 1-3 Monate vom betreuenden Rheumatologen durch standardisierte Scores ermittelt. Die EULAR empfiehlt hierzu disease activity score (DAS), 28-joint count DAS (DAS28), simplified DAS (SDAI) oder clinical disease activity index (CDAI).

In Graz wird der DAS28 als Score verwendet, seine Formel lautet:

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{druckschmerzhaftige Gelenke})} - 0,28 \cdot \sqrt{(\text{geschwollene Gelenke})} - 0,70 \cdot \ln(\text{BSG}) + 0,014 \cdot \text{Krankheitsaktivität}$$

Zu seiner Berechnung werden benötigt:

- Druckschmerzhaftigkeit (TEN28) und Schwellung (SW28) der proximalen Interphalangeal- (10 Gelenke), der Metacarpophalangeal- (10), der

Handwurzel- (2), Ellbogen- (2), Schulter- (2) und Kniegelenke (2).

- BSG
- subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität (SA) durch den Patienten auf einer Skala von 0 – 100.

Beim Therapieschema der EULAR (Abbildung 17) handelt es sich um ein Stufenschema. Der Therapieverlauf wird je nach Ansprechen auf die Therapie in bis zu drei Phasen gegliedert. Ein Übertritt in die nächste Phase bedeutet Therapieversagen des vorherigen Therapieschemas, entsprechend werden mit jeder Phase zusätzlich oder alternativ Medikamente mit stärkerem Effekt, aber auch schlechterem Nebenwirkungsprofil, verordnet.

- Phase 1: Bei Diagnose von RA wird sofort ein synthetisches DMARD mit oder ohne Corticosteroide verschrieben. MTX ist das Medikament der Wahl, bei Kontraindikationen Leflunomid, Gold intramuskulär oder Sulfasalazin. Der Erfolg der Therapie wird nach drei Monaten kontrolliert.

Bei Effizienz, sprich Remission oder zumindest niedriger Aktivität der Krankheit, erfolgt die Fortführung der bisherigen Therapie. Andernfalls Phase 2:

- Phase 2: Bei Ineffizienz der bisherigen Therapie wird nach individuellem Risikoprofil weiter therapiert, Risikofaktoren sind hierbei positiver RF, positive ACPA, hohes CRP Therapie, hohe Krankheitsaktivität, früher Gelenksschaden.

Bei hohem Risiko für einen schweren Verlauf erfolgt die Ergänzung der Therapie um ein biologisches DMARD, empfohlen wird ein TNF α -Blocker.

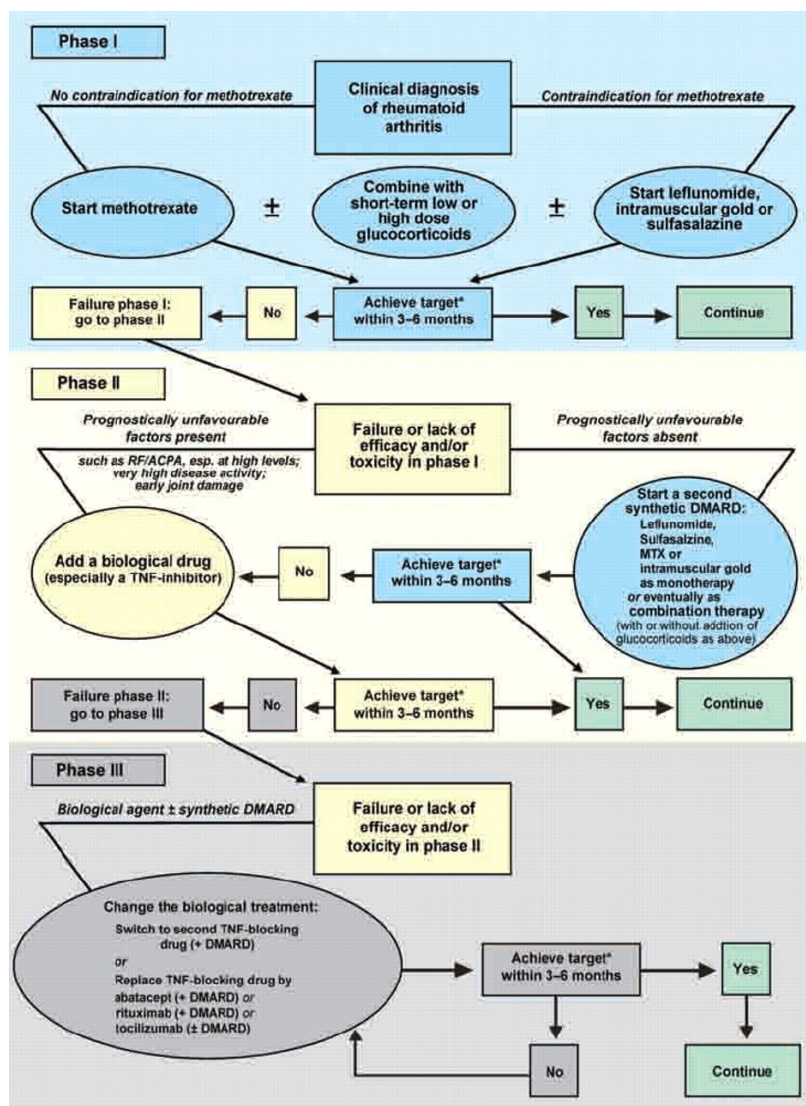
Bei niedrigem Risiko wird das aktuelle, synthetische DMARD ein Mal durch ein anderes synthetisches DMARD ersetzt. Bei Ineffizienz des alternativen, synthetischen DMARDs wird wie bei hohem Risiko weiter therapiert.

Wieder wird der Erfolg der Therapie nach drei Monaten kontrolliert und bei Effizienz, sprich Remission oder zumindest niedriger Aktivität der Krankheit, die bisherige Therapie fortgeführt. Andernfalls Phase 3:

- Phase 3: Bei Ineffizienz der bisherigen Therapie wird das biologische DMARD durch ein anderes ersetzt. Wieder wird die Effizienz in 3 bis 6 Monaten kontrolliert. Bei Effizienz Fortführen der Therapie, andernfalls wieder Wechsel des biologischen DMARDs.

Bei therapierefraktärer Erkrankung werden Azathioprin (Imurek®), Cyclosporin A oder als ultima ratio Cyclophosphamid empfohlen, die alle ein schlechteres Nebenwirkungsprofil als oben erwähnte DMARDs haben.(55)

Es folgt ein kurzer Überblick über das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin und Cyclophosphamid, die beide in der ILD-Therapie eine Rolle spielen.



* The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity

Abbildung 17: EULAR Therapieplan zur Behandlung von RA, aus Smolen JS et al, Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):964-75. Epub 2010 May 5

1.2.4.1.1 Azathioprin

Azathioprin reduziert die Krankheitsaktivität und die Knorpel- und Knochendestruktion bei RA-PatientInnen signifikant (56) und wurde bis in die 90er Jahre als DMARD gegen RA eingesetzt. Nachdem Vergleichsstudien Methotrexat eine bessere Wirksamkeit (57, 58) und weniger Nebenwirkungen (59) bescheinigt hatten, verlor Azathioprin in dieser Indikation zunehmend an Relevanz. Azathioprin ist assoziiert mit erhöhter Mortalität durch Malignome und kardiovaskuläre Ereignisse(60), erhöhten Leberenzymen, gastrointestinalen Nebenwirkungen (59) und Knochenmarkdepression, siehe Tabelle 5.

Azathioprin ist als Medikament gegen IPF indiziert(6) und wird aktuell auch in der Therapie gegen RA-ILD eingesetzt(z.B. 7, 61, 62).

1.2.4.1.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird seit den 50er Jahren als Reserve-Medikament bei therapieresistenter RA genutzt(63).

Bei intravenöser Gabe verringert Cyclophosphamid die Anzahl betroffener Gelenke(64), bei Currey HL et al. sogar wirksamer als Azathioprin und Gold (65). Orale und intravenöse Puls-Therapie mit Cyclophosphamid sind allerdings assoziiert mit hoher Toxizität. Als Nebenwirkungen finden sich erhöhtes Auftreten von Neutropenie, Infektionen, hämorrhagische Zystitis (oral >> iv), Azoospermie(65) und andere, unerwünschte Effekte, die in Tabelle 5 aufgeführt sind. Daher wird Cyclophosphamid in den aktuellen Richtlinien nur als „ultima ratio“ zur Behandlung von RA empfohlen.(55)

	Malignität	KM	Gonaden	Fetal	Nieren	Lunge	Leber	Darm	Anderes
CYC oral	++++	++	++++	++++		++	+	+	Hämorrhagische Zystitis (oral >> iv)
CYC iv	+++	+++	+++	++++		+	+	+++	iv: myelodysplastisch
AZA	+	++		+/-			+	++	
MTX	+/-	+		++++		++	+++	++	Leberfibrose, Abort, Stomatitis
CSA	+			+/-	++++				art. Hypertonie, Hirsutismus, Elektrolytstörungen, ZNS Toxizität, gingivale Hypertrophie

Tabelle 5: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, nach Lynch JP et McCune WJ, Am J Respir Crit Care Med. 1997 Feb;155(2):395-420.

AZA = Azathioprin, CYC = Cyclophosphamid, MTX = Methotrexat, CSA = Cyclosporin A, KM = Knochenmark

1.2.4.2 RA-ILD

Aufgrund des Mangels an großen, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bzw. nicht signifikanter Ergebnisse gibt es keine international anerkannten Richtlinien für RA-ILD. Suchbegriffe bei der Pubmed-Recherche waren "rheumatoid arthritis AND interstitial lung disease AND treatment AND guidelines" und "rheumatoid arthritis AND interstitial lung disease AND treatment AND recommendations". Wie bereits in vorherigen Kapiteln erwähnt, unterscheiden sich die epidemiologisch relevanten RA-ILD Subtypen RA-UIP und RA-NSIP-F hinsichtlich ihrer Prognose.

1.2.4.2.1 UIP

Die Therapie für RA-UIP wird gegenwärtig auf der Grundlage der Richtlinien gegen IPF (=idiopathische UIP) durchgeführt.

Die aktuellen Richtlinien für Diagnostik und Management von IPF, die 2010 gemeinsam von ERS, ATS, JRS und ALAT veröffentlicht wurden, schlussfolgern aus der aktuellen Studienlage, dass es derzeit kein wirksames Medikament gegen

IPF gebe, das die Prognose verbessert.(6)

Lediglich bei Pirfenidon, Antikoagulantientherapie, Acetylcystein (ACC) als Monotherapie sowie ACC als Kombinationstherapie mit Corticosteroiden und Azathioprin wird eine schwache Empfehlung ausgesprochen, d.h. sie sind bei den meisten PatientInnen nicht empfohlen, können aber bei Subgruppen nach ausführlicher Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen verabreicht werden.

Bei akuter Exazerbation werden Kortikosteroide, bei erniedrigter Sauerstoffsättigung < 88% nach dem 6-Minuten Gehstest (6MWT, siehe Kapitel 1.2.6.3.3) wird Sauerstoff-Supplementierung empfohlen. Etanercept (TNF α -Blocker) und Cyclophosphamid in Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden werden ausdrücklich nicht empfohlen.(6)

Für PatientInnen mit RA wird keine gesonderte Empfehlung ausgesprochen.

Es liegen Patientenberichte vor, wonach TNF α -Blocker bei symptomatischer RA-ILD sowohl Symptome (Husten, Dyspnoe) als auch klinische Zeichen (O₂-Sättigung) deutlich gebessert haben, z.B. Etanercept (66) und Infliximab (67). Allerdings weisen Studien darauf hin, dass biologische DMARDs, insbesondere TNF α -Blocker auch ILD induzieren oder exazerbieren können, siehe Kapitel 1.2.4.3.3.

Auch neue Studien über die Tyrosinkinase-Inhibitoren BIBF 1120 (68) und Imatinib (69) als Wirkstoff gegen IPF zeigten keine Senkung der Mortalität oder eine Verhinderung der jährlichen Abnahme der FVC. RA-ILD-PatientInnen waren in diesen Studien nicht inkludiert.

1.2.4.2.2 RA-NSIP

Bei einer Pubmed-Recherche mit den Suchbegriffen „rheumatoid arthritis AND NSIP“ und „rheumatoid arthritis AND NSIP AND treatment“ fand ich keine Studie, welche die Therapierbarkeit von RA-NSIP untersucht.

Durch einige Reviews „geistert“ die Behauptung, dass RA-NSIP besser als RA-UIP auf Kortikosteroide ansprechen (z.B. Kim et al. (42)).

Flaherty KR et al. verglichen in einer kleinen, prospektiven Studie PatientInnen mit

IPF vs. IIP-NSIP dahingehend, ob sie unterschiedlich auf Kortikosteroid-Therapie ansprechen. Dabei ergab sich für IIP-NSIP eine signifikant erhöhte Ansprechrate ($p=0,05$).⁽⁴⁹⁾ Allerdings fehlen weitere Studien, die diese Ergebnisse stützen.

NSIP ist der häufigste Subtyp bei mit systemischer Sklerose (SSc) assoziierten ILD (SSc-ILD, Abbildung 13). In den letzten 20 Jahren wurde Cyclophosphamid, in Kombination mit Kortikosteroiden, als Medikament eingesetzt, und wird auch noch in den aktuellen Richtlinien als Therapie bei SSc-ILD empfohlen ⁽⁷⁰⁾. Tashkin et al. ⁽⁷¹⁾ und Hoyles et al. ⁽⁷²⁾ konnten jedoch in randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien keine signifikante Verbesserung für dieses Therapieregime, gefolgt von Azathioprin, feststellen. Eine Review aus dem Jahr 2011 von Roth MD et al. kommt zu dem Schluss, dass der Benefit einer Cyclophosphamid-Therapie signifikant mit dem Ausmaß der Lungenfibrose korreliert, wobei PatientInnen mit geringer Fibrosierung nicht profitieren.⁽⁷³⁾

Inwieweit dies auf RA-NSIP übertragbar ist, müssen zukünftige Studien untersuchen.

1.2.4.2.3 Lungentransplantation

Bei einer Überlebenswahrscheinlichkeit < 2 Jahre (ATS/ERS/JRS/ALAT ⁽⁶⁾) bzw. bei Lungen-Erkrankung im Endstadium ohne weitere Therapiemöglichkeit (ISHLT ⁽⁷⁴⁾) wird die Lungentransplantation (LTX) empfohlen. Die mittlere Überlebensrate nach LTX bei PatientInnen mit ILD beträgt ca. 5 Jahre und hat damit eine deutlich niedrigere Mortalität.⁽⁷⁵⁾ Abbildung 18 zeigt die Überlebenskurve nach LTX bei IPF-PatientInnen.

Allerdings ist Alter > 65 Jahre aufgrund der deutlich erhöhten Mortalität darüber eine relative Kontraindikation für die LTX.⁽⁷⁴⁾ Der Altersgipfel von RA-ILD liegt bei 63-65 Jahren.^(41, 48) Daher und angesichts des Mangels an Spenderorganen kommt die LTX bei RA-ILD-PatientInnen selten in Frage.

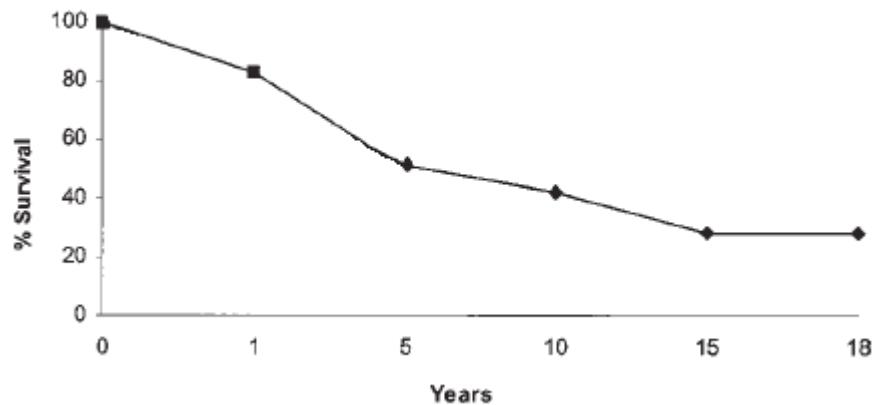


Abbildung 18: Langzeit-Überleben nach Lungentransplantation bei IPF-PatientInnen, aus Keating D, *Transplant Proc.* 2009 Jan-Feb;41(1):289-91

1.2.4.3 Pulmonale Nebenwirkungen in der RA-Therapie

1.2.4.3.1 Methotrexat-induzierte Pneumonitis (MTX-P)

MTX-P wurde erstmals Anfang der 1970er Jahre beschrieben.(76) Seitdem wurden immer wieder Fallberichte über MTX-P veröffentlicht (77, 78).

Allgemein ist festzuhalten, dass die Evidenz über MTX-P aufgrund des seltenen Auftretens schlecht ist. Die Fallzahlen in Studien sind niedrig, so dass Ergebnisse mit Vorbehalt zu interpretieren sind.

MTX-P zeichnet sich durch interstitielle und/oder alveoläre Inflammation aus, die nicht infektiös, sondern durch eine Hypersensitivitätsreaktion bedingt ist (Tabelle 6).(79, 80) Klinisch manifestiert sie sich mit Dyspnoe (93% der Betroffenen), nicht-produktivem Husten (83%) und Fieber (20%).

Major Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Histopathologisch verifizierte Hypersensitivitäts-Pneumonitis ohne Nachweis von pathogenen Organismen • Radiologischer Nachweis von interstitiellen oder alveolären Infiltraten der Lunge • Bei Fieber: kein Nachweis von pathogenen Organismen im Blut • Bei Husten: kein Nachweis von pathogenen Organismen im Sputum
Minor Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe < 8 Wochen • Nicht-produktiver Husten • O₂-Sättigung < 90% bei Erstuntersuchung • DL_{CO} < 70% der Altersnorm • Leukozyten < 15000/mm³

Tabelle 6: Methotrexat-Pneumonitis: revidierte Kriterien nach Searles und McKendry; nach Alarcon GS et al., Ann Intern Med. 1997 Sep 1;127(5):356-64.

MTX-P gesichert, wenn Major Kriterium 1/2 plus 3 positiv und zusätzlich drei der fünf Minor Kriterien positiv sind.

Inzidenz und Prävalenz sind schlecht erforscht. Carroll et al. ermittelten in einer Multicenter-Studie eine Prävalenz von 1/49 Patientenjahre (81).

Die Mortalität betrug in einer Review von Kremer JM et al. 17% (82).

Kremer JM et al. ermittelten bei einer Literaturrecherche, dass fast 50% der Patienten innerhalb der ersten 7 Monate der MTX-Therapie an MTX-P erkrankten. (82)

Alarcon GS et al. ermittelten in einer Literaturrecherche als Risikofaktoren für MTX-P höheres Alter, Diabetes mellitus, pleuropulmonale Manifestation einer rheumatoiden Arthritis und vorherige Einnahme von DMARDs.(80)

Umgekehrt prädisponiert MTX-Therapie allerdings nicht für die Entwicklung einer Lungenfibrose (48, 83).

1.2.4.3.2 Leflunomid induzierte ILD

Die Prävalenz beträgt laut Sawada T et al. 0,7%, unter PatientInnen mit vorbestehender ILD 14,7%. Gabe einer loading dose war ein zweiter, unabhängiger Risikofaktor, so dass von einer Gabe von Leflunomid bei vorbestehender ILD und von einer loading dose abgeraten wird.(84)

1.2.4.3.3 Durch biologische DMARDs induzierte ILD

Insbesondere TNF α -Blocker können ILD induzieren. Allerdings können sie auch zu einer Besserung bei bestehender ILD führen. Analog dazu zeigten TNF α -Blocker in Tierversuchen sowohl profibrotische als auch antifibrotische Effekte (85). Perez-Alvarez R et al. (7) ermittelten bei einer Pubmed-Recherche über den Zeitraum von 1990 bis 2010 122 Fälle von ILD, die durch biologische DMARDs induziert oder exazerbiert wurden. 89% der erkrankten Patienten hatten das auslösende Medikament gegen RA erhalten, 47% Etanercept, 46% Infliximab, 2,5% Adalimumab und 3% Rituximab. Ramos-Casals M et al ermittelten aus denselben Daten eine Prävalenz von 0,5 – 3% (86). Diese Zahl deckt sich auch mit Studien von Koike T et al. für Etanercept (Prävalenz = 0,6%) (8) und Takeuchi T et al. für Infliximab (0,5%) (87). Durchschnittlich wurde laut Ramos-Casals M et al. ILD 26 Wochen nach Therapiestart diagnostiziert. Die Mortalität betrug 29%, bei präexistenter ILD sogar zwei Drittel. Bei den PatientInnen ohne vorbestehende RA-ILD, die nicht starben, kam es nach Absetzen des TNF α -Blockers zur Remission. Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität waren Alter > 65, spätere Manifestation der ILD, präexistente ILD-Erkrankung.(86)

Diagnostisch fand man im HRCT in allen Fällen das Bild einer interstitiellen Pneumonie. Im Lungenfunktionstest zeigt sich eine reduzierte DLCO. In 16,4% war eine Biopsie durchgeführt worden. Histopathologisch dominierten hier UIP (35%), NSIP (30%) und organizing pneumonia (OP, 20%)

Klinisch präsentierten sich die Patienten mit akuter Dyspnoe (83%), Fieber (40%) und Husten (35%).(7, 86)

Die Gold-Standard Therapie für eine akute Exazerbation bei IPF ist das sofortige Absetzen des auslösenden Medikaments und hochdosierte Steroid-Gabe.(6)

Laut Dixon WG et al. hat die Verwendung von TNF α -Blockern bei RA-ILD PatientInnen in UK nicht zu einer erhöhten Mortalität unter RA-PatientInnen geführt, wohl war aber die Mortalität an RA-ILD unter Therapie mit TNF α -Blockern im Vergleich zur Therapie mit synthetischen DMARDs erhöht. Grundlage für die Berechnungen waren die Todesurkunden seit 2001. Hierbei könnte es sich allerdings auch um eine Selektions-Bias handeln, da die Patientengruppe mit RA-ILD einen schwereren Krankheitsverlauf hatte. Die Autoren selbst schlussfolgern deshalb aus den Ergebnissen nicht, dass TNF α -Blocker Gabe die Mortalität an RA-ILD erhöhe.(88)

Insgesamt ist es schwierig signifikante, epidemiologische Daten zu sammeln. Denn da sich Medikamenten-induzierte und RA-ILD sogar histopathologisch gleichen, eher seltene Komplikationen und noch dazu schwierig zu diagnostizieren sind, bräuchte es sehr große RA-Patientenkollektive, um die verschiedenen, möglichen, systematischen Selektionsfehler und „confounding variables“ auszuschließen und die Kausalität zwischen Medikament und ILD zu errechnen.

1.2.5 RA-ILD – Pathogenese und Risikofaktoren

Die Ätiologie von RA-ILD ist unbekannt.

In der Literatur ist die Rede von „genetischen Faktoren, veränderter Immunantwort und/oder abweichenden Gewebe Reparatur-Mechanismen“ als Ursache.(89)

Untersuchungen von BAL (bronchoalveoläre Lavage)- Flüssigkeit und von bioptisch gewonnenem Lungengewebe von RA-ILD PatientInnen zeigen, dass Mastzellen, Neutrophile und CD4+-Zellen in den Entzündungsprozess involviert sind, siehe Tabelle 7.

Typ	Autor	Untersuchtes Material	Ergebnis	Verglichene PatientInnen- gruppen	P-Wert
Mastzellen	Atkins SR et al.(90)	Lungen- gewebe	↑ Anzahl von Mastzellen	RA-ILD vs. Non-RA/Non-ILD	<0,015
Neutrophile	Garcia JG et al.(92)	BAL- Flüssigkeit	↑ Anzahl von Neutrophilen	RA-ILD vs. RA ohne ILD	< 0,01
			↑ Neutrophilenaktiv., gemessen über Myeloperoxidase		<0,001
			Neutrophilen Elastase		<0,006
			↑ chemotaktische Aktivität von Neutrophilen		< 0,01
CD4+ T-Zellen	Turesson et al.(93)	Lungen- gewebe	↑ Anzahl	RA-ILD vs. IIP-ILD	0,002

Tabelle 7: Entzündungszellen in RA-ILD

PM-DM = Polymyositis-Dermatomyositis, SSc = systemische Sklerose, BAL = bronchoalveoläre Lavage

Bekannte Risikofaktoren sind:

- Rauchen: Vor allem ab > 24 Pack-Years ist die Lungendiffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) als Marker für den Fibrosegrad signifikant reduziert (94).
- Schwere der Erkrankung, gemessen durch den Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI) (94)
- positiver Rheumafaktor (94)
- positive ACPA (96)
- männliches Geschlecht (94)
- erhöhte BSG (94)

- genetische Prädisposition fraglich: im Gegensatz zu RA (siehe Kapitel 1.2.5) sind für RA-ILD prädisponierende Gen-/Proteinvarianten wenig erforscht. Charles PJ et al ermittelten eine Korrelation zwischen erhöhtem HLA-B40-Antigen und pulmonaler Manifestation (97), ohne dass dieser Entdeckung in weiteren Studien nachgegangen wurde. HLA-B27 wurde diesbezüglich untersucht, wurde jedoch falsifiziert (98).
- Behandlung mit TNFa-Blockern erhöht die Wahrscheinlichkeit für Entstehen und Exazerbation einer bestehenden RA-ILD (7 -- 9), siehe Kapitel 1.2.4.3.3.

MTX ist nicht mit einem erhöhten Auftreten von RA-ILD assoziiert.(48) MTX kann eine Pneumonitis (MTX-P) auslösen, siehe Kapitel 1.2.4.3.1.

1.2.6 RA-ILD – Diagnostik

Es gibt keine international anerkannten Richtlinien für den diagnostischen Prozess von RA-ILD.

Schwierigkeiten bei der Diagnosefindung entstehen vor allem dadurch, dass sich die Krankheit meist schleichend und unspezifisch mit Husten und Dyspnoe präsentiert und im Thorax-Röntgen oft unentdeckt bleibt. Daher ist sie bei Erstpräsentation anamnestisch schwierig von anderen Atemwegserkrankungen abzugrenzen (45, 99), siehe unten. Auch nach der Diagnosestellung ILD durch bildgebende Verfahren finden sich viele Differenzialdiagnosen (Abbildung 19).

Die HRCT ist das Diagnostikum der Wahl für RA-ILD – sie ist daher ein wesentlicher Bestandteil des diagnostischen Prozesses.(40)

Das beste Diagnostikum zur Bestimmung des Subtyps ist die histopathologische Untersuchung nach Biopsie. Sie wird klinisch angewandt, falls die HRCT diesbezüglich Zweifel lässt. Der therapeutische Nutzen ist aufgrund der schlechten Therapierbarkeit aller RA-ILD Subtypen sehr gering.(100)

Es folgt eine detaillierte Übersicht über den diagnostischen Prozess der RA-ILD.

TABLE 1. Classification of ILDs*

Known cause	Unknown cause
Connective tissue disease-associated ILDs (eg, rheumatoid arthritis, polymyositis, scleroderma)	Idiopathic pulmonary fibrosis
Hypersensitivity pneumonitis (eg, farmer's lung "hot tub lung," bird fancier's lung)	Sarcoidosis
Pneumoconioses (eg, asbestosis, silicosis, coal worker's pneumoconiosis)	Other idiopathic interstitial pneumonias
Drug-induced ILDs (eg, chemotherapeutic agents, amiodarone, nitrofurantoin)	Cryptogenic organizing pneumonia
Smoking-related ILDs	Nonspecific interstitial pneumonia
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	Lymphocytic interstitial pneumonia
Respiratory bronchiolitis-associated ILD	Acute interstitial pneumonia
Desquamative interstitial pneumonia	Eosinophilic pneumonias
Acute eosinophilic pneumonia	Pulmonary vasculitides
Radiation-induced ILDs	Pulmonary lymphangiomyomatosis
Toxic inhalation-induced ILDs (eg, cocaine, zinc chloride [smoke bomb], ammonia)	Pulmonary alveolar proteinosis
	Many other rare disorders

*ILDs = interstitial lung diseases.

Abbildung 19: Ätiologische Klassifizierung der ILD, aus Ryu JH et al., Mayo Clin Proc. 2007 Aug;82(8):976-86.

Einige Autoren empfehlen, dass der diagnostische Prozess für ILD auf den drei Pfeilern „klinischer Kontext“, „diagnostische Untersuchungen“ und „Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts“ aufgebaut wird.(99, 101) Ich habe diese Vorgehensweise mit Anpassung an RA-ILD und Berücksichtigung der diagnostischen Kriterien der IPF zusammengefasst:

1.2.6.1 Klinischer Kontext

Der/die Patient/in präsentiert sich gewöhnlich mit chronischem Husten oder Dyspnoe. Nachdem häufigere Ursachen für Husten und Dyspnoe (Infektion der oberen Atemwege, COPD, Medikamente-induziert, gastroösophageale Refluxerkrankung, allergische Ursache, cardiale Dekompensation) (102) ausgeschlossen wurden, sollte man ILD in Erwägung ziehen.

In der Anamnese sollte besonders darauf geachtet werden, ob der/die Patient/in

- ⤴ Komorbiditäten (z.B. RA, Sklerodermie etc.) aufweist,
- ⤴ Noxen (z.B. Zigarettenrauch, Asbest etc.) exponiert war/ist,
- ⤴ Medikamente einnimmt (z.B. Methotrexat, TNF α -Blocker etc.),

mit denen ILD assoziiert sein können (Abbildung 19).

Weiters müssen Geschlecht, Alter, familiär gehäufte Erkrankungen betrachtet werden.

1.2.6.2 Diagnostische Methoden

1.2.6.2.1 Klinische Untersuchung:

Zeichen, die für RA-ILD sprechen, sind beidseitiges, basales, endinspiratorisches („Klettverschluss“-ähnliches) Knistern, Trommelschlegelfinger, Zyanosezeichen (z.B. blasse zyanotische Schleimhäute), Dyspnoe.

1.2.6.2.2 Thorax-Röntgen

Im Rahmen der Abklärung der Symptome wird in aller Regel ein Thorax-Röntgen angefertigt. Zeichen einer Lungenfibrose sind beidbasige, asymmetrische, retikuläre Infiltrate (eher UIP) und Milchglastrübung (eher NSIP).(6) Sensitivität und negativer, prädiktiver Wert zur Detektion von ILD, insbesondere im frühen Stadium der Erkrankung, sind niedrig, die Spezifität ähnlich hoch wie beim HRCT. (103)

1.2.6.2.3 Lungenfunktionsuntersuchung

In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigt sich eine restriktive Lungenfunktionsstörung mit Abnahme der FVC und der DLCO. Zur Differenzierung zwischen UIP und NSIP eignen sie sich allerdings nicht, da sich die Basiswerte für beide PatientInnen-Gruppen nicht signifikant unterscheiden. (104) DLCO und FVC können auch bei Lungenemphysem, Sarkoidose, Pneumokoniose, Arzneimittel- oder strahleninduzierter ILD erniedrigt sein.(1)

1.2.6.2.4 HRCT

Die HRCT steht im Mittelpunkt des diagnostischen Prozesses.

Tanaka N et al. befundeten HRCT von 63 RA-ILD PatientInnen. Häufigste Auffälligkeiten waren: Retikuläres Fibrosemuster (98%), Milchglasmuster (90%), Honigwabenmuster (60%), Traktionsbronchiektasen (75%), Architekturveränderung (62%), Noduli (49%).(105)

1.2.6.2.4.1 UIP

Die aktuellen Richtlinien zum Management von IPF definieren HRCT-Parameter, bei deren Zutreffen die Diagnose UIP ohne Durchführung einer Lungenbiopsie zu stellen ist, siehe Tabelle 8. Kann die Diagnose UIP auf dieser Grundlage nicht sicher gestellt werden, wird eine Lungenbiopsie empfohlen.(6)

Der positive, prädiktive Wert von HRCT bei symptomatischen PatientInnen für IPF ist sehr variabel: Raghu et al. ermittelten 44% (106), Johkoh et al. 88 % (107), bei jeweils unterschiedlichen UIP-Kriterien. Hunninghake et al. kamen zu dem Schluss, dass der PPW, Sensitivität und Spezifität für die HRCT, ausgewertet von erfahrenen RadiologInnen, jeweils 96%, 87% und 95% beträgt, und zwar in den 58% der Fälle, wo eine hohe Konfidenz für die Diagnose abgegeben wurde. Unter Miteinbeziehung auch der radiologischen Diagnosen mit nicht hoher Konfidenz sanken PPW, Sensitivität und Spezifität auf jeweils 85%, 77% und 72%.(108)

Überträgt man die Daten von Hunninghake et al. auf symptomatische RA-ILD, mit einer geschätzten UIP-Prävalenz von 40%, ergibt sich für HRCT ein PPW von 87,3%.

1.2.6.2.4.2 NSIP

MacDonald et al. errechneten für HRCT zur Diagnose von IIP-NSIP eine Sensitivität von 70% und Spezifität von 63%. Am schwierigsten wird die Unterscheidung, wenn das Verhältnis Milchglatrübung/retikuläre Fibrosezonen abnimmt, d.h. der Fibrosegrad steigt.(109) Übertragen auf RA-ILD, mit einer geschätzten NSIP-Prävalenz von 40%, ergibt sich ein PPW von 71,8%.

In ca. einem Drittel der Fälle ist laut Hartman et al. eine Unterscheidung zwischen UIP und NSIP nicht möglich.(43) Dann ist eine Lungenbiopsie indiziert.(6, 40)

Gelegentlich kann die histopathologische Untersuchung NSIP zeigen, während klinisch und nach HRCT eher die Diagnose UIP gestellt würde. In diesen Fällen ist von einem UIP-ähnlichen, klinischen Verlauf auszugehen.(6)

Die HRCT Kriterien zur Diagnostik von und Unterscheidung zwischen NSIP und UIP sind in Tabelle 8 angeführt.

	UIP (6)	NSIP (40)
Dominante Parenchymveränderung	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Fibrose • Honigwabemuster +/- Bronchiektasen • Abwesenheit von Mustern, die untypisch sind für UIP (z.B. Milchglastrübung) • Retikuläres Muster 	<ul style="list-style-type: none"> • Milchglastrübung und Konsolidierung (Dichteanhebung, bei der Hintergrundstruktur gerade noch bzw. nicht mehr erkennbar ist) • Lineare oder retikuläre Fibrose (wie bei UIP) kommt vor, aber: Milchglastrübung > retikuläre Fibrose
Lokalisation	Beidseitig und subpleural, v.a. basal	

Tabelle 8: Internationale HRCT Kriterien zur Diagnostik von UIP und NSIP, nach ATS,ERS,JRS und ALAT, Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824 und ATS, ERS, Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15;165(2):277-304

1.2.6.2.5 Histopathologische Befundung nach Lungenbiopsie

Die histopathologische Befundung ist der Gold-Standard zur Diagnostik von ILD, wird aber aufgrund des hohen Risikoprofils nur durchgeführt, wenn durch HRCT keine sichere Diagnose gestellt werden kann. Sie kann entweder als Video-assistierte thorakale (VTLB), offene Lungenbiopsie (OLB) oder Feinnadel Lungenbiopsie (FNLB) durchgeführt werden. Bezüglich PPW (90%), Mortalität (0,5-10% und Morbidität (2,5%-15%) liefern VTLB und OLB gleiche Werte. Bei der OLB verliert der Patient signifikant weniger Blut, sodass die Drainage kürzer liegen muss und der Krankenhausaufenthalt kürzer dauert. FNLB liefert weniger Biopsate und daher einen niedrigen PPW von 62%-75%. Komplikationen sind (nach Häufigkeit) verlängerte mechanische Ventilation, Infektion, Pneumothorax, Hämatothorax, Atelektasen.(110)

Tabelle 9 gibt Aufschluss über die histopathologischen Besonderheiten von NSIP und UIP.

UIP	NSIP
<ul style="list-style-type: none"> Fleckige, temporär heterogene Verteilung der Fibrosezonen (fibroblastische Foci) abwechselnd mit intermittierend unauffälligen Alveoli <p>fibrotische Zonen:</p> <ul style="list-style-type: none"> häufig subpleural und paraseptal oft mit „honeycombing“ (= Cluster oder Reihe von Zysten, gewöhnlich \varnothing < 5mm, mit gemeinsamer Wand) völlige Zerstörung der Lungenarchitektur 	<ul style="list-style-type: none"> Uniforme, temporär homogene Beteiligung des Lungenparenchyms, interstitiell leichte bis moderate, chronische Inflammation <p>fibrotische Zonen:</p> <ul style="list-style-type: none"> „honeycombing“ eher selten in HE-Färbung gut erhaltene Lungenarchitektur kompakte oder lose, interstitielle Fibrose

Tabelle 9: Histopathologische Kriterien von UIP und NSIP, nach ATS,ERS,JRS und ALAT, Am J Respir Crit Care Med. 2011 Mar 15;183(6):788-824 und ATS, ERS, Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15;165(2):277-304

1.2.6.2.6 Transthorakaler Ultraschall der Lunge (LUS)

Durch Positionierung des Schallkopfes längs über Intercostalräumen können die äußeren Lungenabschnitte abgebildet werden. LUS wird seit den 90er Jahren zur Diagnostik pathologischer Prozesse in der Lunge erforscht und eingesetzt.

Lichtenstein D untersuchte 1997 das Kometenschweif-Artefakt (comet tail artifact, auch ring down artifact, ULC) als diagnostischen Parameter, damals zur Diagnostik des alveolar-interstitiellen Syndroms.(111) Dieser Begriff aus der Ultraschalldiagnostik bezeichnet im Allgemeinen ein vertikales Artefakt, das durch einen hohen Gradient der akustischen Impedanz zwischen einem Objekts und seiner Umgebung entsteht (z.B. fibrotisches Lungengewebe vs. Luft, auch Wasser vs. Luft).(112, 113) Daher wird die Diagnose verschleiert durch Komorbiditäten, die pulmonale, interstitielle Flüssigkeitsansammlung hervorrufen können (Malignom der Lunge/Pleura, kardiogenes Lungenödem, Asthma etc.(113)). Bei LUS relevante Kometenschweif-Artefakte sind B-Linien.

Die Durchführung des LUS ist bisher nicht einheitlich. Prinzipiell werden in mehreren, kraniokaudalen Ebenen (anterior: parasternal, medioclavikulär, axillär;

medioaxillär; posterior: paravertebral, subscapular, axillär) verschiedene Intercostalräume geschallt. Die ursprünglich empfohlene Zahl der bewerteten Ansichten ist 50 (11), Gutierrez M et al. (116) konnten zeigen, dass auch 14 Ansichten genügen, um valide Ergebnisse zu erhalten, siehe Abbildung 20.

Anatomical sites assessed by comprehensive and simplified US B-lines assessment

Anatomical lines		Comprehensive US B-lines assessment		Simplified US B-lines assessment	
		Right	Left	Right	Left
ANTERIOR	para-sternal	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	2 nd LIS	2 nd LIS
	mid-clavarear	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	4 th LIS	4 th LIS
	anterior axillary	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	4 th LIS	4 th LIS
	mid-axillary	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th LIS	4 th LIS	4 th LIS
POSTERIOR	paravertebral	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th , 6 th , 7 th , 8 th LIS	2 nd , 3 rd , 4 th , 5 th , 6 th , 7 th , 8 th LIS	8 th LIS	8 th LIS
	sub-scapular	7 th , 8 th LIS	7 th , 8 th LIS	8 th LIS	8 th LIS
	Posterior axillary	7 th , 8 th LIS	7 th , 8 th LIS	8 th LIS	8 th LIS

LIS, lung intercostal spaces; US, ultrasound.

Abbildung 20: Geschallte Lungenzwischenräume klassisch (comprehensive..) vs. vereinfacht (simplified..), aus Gutierrez M et al., Arthritis Res Ther. 2011; 13(4): R134

Relevante Parameter des Lungen-Ultraschall werden im Folgenden beschrieben.

1.2.6.2.6.1 B-Linien

Definition: Kometenschweif-Artefakt, entspringt der Pleuralinie, hyperechogen, gut abgrenzbar, verläuft indefinit, löscht A-Linien aus, bewegt sich mit Lungengleiten, falls vorhanden.(114)

Reißig et Kroegel ermittelten, dass Gesunde (n=35) auch B-Linien aufweisen, allerdings in 86% ≤ 6, in 100% < 10, siehe Tabelle 10. Zudem hatten 100% der PatientInnen mit Lungenfibrose > 6 B-Linien (n=26, 17 mit IPF, 9 mit CTD-ILD). Sensitivität und Spezifität lagen jeweils bei 100%.(11)

Sperandeo M et al. ermittelten in einer Studie über Lungenfibrose (IPF + CTD-ILD), dass 0/19 mit leichter, 16/32 mit moderater (50%) und 25/33 (76%) mit schwerer Lungenfibrose eine erhöhte Anzahl von Reverberationsartefakten (A- und B-Linien) im LUS hatten, siehe Tabelle 11.(12)

Gargani et al. (115) untersuchten die Aussagekraft von ULC bei SSc-PatientInnen (n=33): Die Korrelation zwischen Präsenz oder Abwesenheit von ULC (jeweils >10

ULC oder <10 ULC in gesamter Lunge) und des mittels HRCT bestimmten Warrick-Scores war signifikant positiv ($r=0,72$, $p<0,001$). Keine Untersuchung habe länger als 10 Minuten gedauert.

Gutierrez et al. (116) entwarfen einen neuen Ablauf mit nur 14 statt 50 Ansichten, siehe Abbildung 20. Diese vereinfachte Methode zeigte eine signifikante, positive Korrelation mit dem Warrick-Score ($p<0,0006$, r nicht angegeben) bei CTD-ILD PatientInnen ($n=33$), bei signifikant verkürzter Untersuchungsdauer (23,3 min vs 8,6min).

Das Vorhandensein von B-Linien ist generell ein Hinweis auf eine interstitielle Pathologie. Man findet sie auch bei Lungenödem, interstitieller Pneumonie und ARDS (111, 114).

	n	ULC vorhanden	Wenige ULC (≤ 6 /Untersuchung)	Multiple ULC (>6 /Untersuchung)	Verdickte Pleura
Lungenfibrose	26	26 (100%)	0	26 (100%)	20 (77%)
Gesunde	35	35 (100%)	30 (86%)	5 (14%)	0

Tabelle 10: LUS: Variablen bei Gesunden und PatientInnen mit Lungenfibrose (nicht näher bezeichnet), nach Reissig A et Kroegel C, J Ultrasound Med. 2003 Feb;22(2):173-80

1.2.6.2.6.2 A-Linien

A-Linien sind parallele, ungefähr horizontale, regelmäßige Repetitions-Artefakte der Pleura und haben in niedriger Anzahl keine pathophysiologische Bedeutung, da sie bei Gesunden und Kranken gleichermaßen vorkommen.(111, 113) Eine erhöhte Anzahl wird mit Lungenfibrose in Verbindung gebracht.(12)

1.2.6.2.6.3 Pleuradicke

Eine verdickte Pleura entsteht auch durch einen Pleuraerguss. Hypoechogene Verdickung kann durch Transsudat und Exudat entstehen, während eine homogen echogene Verdickung ein Hinweis auf ein malignes oder nicht-malignes Exudat ist. (117)

In einer Studie von Reißig A et Kroegel C fand sich eine verdickte Pleura nur bei PatientInnen mit Lungenfibrose (11). Allerdings wird nicht erwähnt, ab welcher Dicke die Pleura als „verdickt“ gewertet wurde. Yang PC et al. definierten eine Dicke $> 3\text{mm}$ als pathologisch.(117)

In einer Studie von Sperandeo M et al. über PatientInnen mit IPF oder CTD-ILD (n=84), die in drei Schweregrade eingeteilt worden waren, lagen Sensitivität und Spezifität der einseitigen, basalen Pleuraverdickung > 3mm für IPF oder CTD-ILD bei 100%. Eine beidseitige, basale Pleuraverdickung > 3mm fand sich jeweils bei 100% der PatientInnen mit moderater und schwerer Lungenfibrose, siehe Tabelle 11.(12)

Kollektiv	n	Verdickte Pleura >3mm	Subpleurale Noduli	Reduziertes Lungengleiten	Erhöhte Anzahl von Reverberations-Artefakten
Leichte Fibrose	19	Basal, unilateral 19 (100%) basal bilateral 13 (70%)	0	0	0
Moderate Fibrose	32	Basal, bilateral 32 (100%)	24 (75%)	13 (41%)	16 (50%)
Schwere Fibrose	33	Basal, bilateral 33 (100%)	33 (100%)	20 (61%)	25 (76%)
Gesunde	162	0, alle < 2,1mm	NA	NA	NA

Tabelle 11: LUS: Variablen bei Gesunden und PatientInnen mit Lungenfibrose (IPF + CTD-ILD), nach Sperandeo M et al., Ultrasound Med Biol. 2009 May;35(5):723-9. Epub 2008 Dec 27

1.2.6.2.6.4 Lungengleiten

Positives Lungengleiten ist ein physiologischer Zustand und bezeichnet die atemabhängige Bewegung von Lunge und visceraler Pleura gegen parietale Pleura und Brustwand.(118) Ein Fehlen ist ein Hinweis auf einen Pneumothorax (119). Sperandeo M et al. fanden Hinweise, dass ein negatives Lungengleiten mit dem Ausmaß einer Lungenfibrose korreliert.(12)

1.2.6.2.6.5 Pleurale Noduli

Entstehen durch maligne (117) oder benigne, neoplastische Prozesse oder bei Tuberkulose. Asbest-Plaques betreffen fast immer die parietale Pleura.(120)

Zudem ermittelten Sperandeo M et al. in einer Studie über PatientInnen mit IPF oder CTD-ILD (n=84), die in drei Schweregrade eingeteilt worden waren, dass 0/19 mit leichter, 24/32 mit moderater (75%) und 33/33 (100%) mit schwerer Lungenfibrose subpleurale Noduli im LUS hatten, siehe Tabelle 11.(12)

1.2.6.3 Geschwindigkeit des Krankheitsfortschritts

Bei Erstdiagnose ist die Krankheitsprogression nur aus der Anamnese oder aus vorliegenden HRCT- oder Thorax-Röntgen- Bildern aus der Vergangenheit möglich.

Es gibt keine einheitliche Klassifizierung zum Staging der Lungenfibrose, weder der IPF noch der RA-ILD. Am besten lässt sich die Krankheits-Progression im HRCT messen, s. unten. Man muss bedenken, dass die akute Exazerbation als zweithäufigste Todesursache (nach der chronischen Progression der RA-ILD) häufig ohne Vorankündigung auftritt(5,53), daher ist ein Staging nicht „verbindlich“.

Dennoch gibt es messbare Parameter, die mit einer erhöhten Mortalität korrelieren. Sie werden im Folgenden beschrieben. Sie sind vor allem relevant bei der Indikationsstellung zur Lungentransplantation.(6, 104)

Limitationen dieser Verlaufsparemeter:

- ⤴ Alle Angaben außer HRCT-Daten beziehen sich auf Studien über IIP, nicht speziell über RA-ILD. Sie sind daher nicht Eins zu Eins auf RA-ILD übertragbar; RA-ILD haben eine bessere Prognose als IIP, siehe Kapitel 1.2.2.
- ⤴ HRCT hat als Verlaufsparemeter schlechte Eigenschaften, nämlich hohe Kosten und Strahlenbelastung für die/den Patientin/en.

1.2.6.3.1 HRCT

	HRCT
Basis	Diagnose UIP (49) Hoher visueller Fibrosegrad, falls nicht UIP (121)
Verlauf	Zunahme des visuellen Fibrosegrades (122)

Tabelle 12: HRCT bei RA-ILD: Befunde, bei denen Mortalität signifikant erhöht ist

Neben der einfachen, visuellen Beurteilung des Fibrosegrades durch einen Radiologen existieren quantitative und semiquantitative Fibrose-Scores, z.B. der Warrick-Score (123).

1.2.6.3.2 Lungenfunktionstest: DLCO, FVC

	DLCO (Hb-korrigiert)	FVC
Basis	< 40% der DLCO% (104)	Unklar
Verlauf	Abnahme um > 15% bei zwei Untersuchungen (104)	Abnahme um > 10% in von 6-12 Monaten (124)

Tabelle 13: Lungenfunktionsparameter: Grenzwerte, ab denen Mortalität bei IPF signifikant erhöht ist. Daten stammen aus Retrospektiv-Studien.

Die DLCO korreliert signifikant mit dem visuellen HRCT-Fibrosegrad.(125)

DLCO und FVC zeigen eine restriktive Lungenfunktionsstörung an und können auch bei Lungenemphysem, Sarkoidose, Pneumokoniose und Arzneimittel- oder strahleninduzierter ILD erniedrigt sein.(1)

1.2.6.3.3 Sechs Minuten Gehstest (6MWT)

Nach ATS Richtlinien (126) standardisierter Test, bei dem der/die Patient/in in sechs Minuten gehend eine maximal mögliche Distanz zurücklegen soll, danach Messung der Sauerstoffsättigung im Blut (SO₂).

	6MWT
Verlauf	Kontinuierliche Abnahme der SO ₂ (127) SO ₂ < 88% (128)

Tabelle 14: 6MWT bei IPF: Grenzwerte, ab denen die Mortalität signifikant erhöht ist.

1.2.6.3.4 Scores zur Messung von Dyspnoe

Z.B. University of California San Diego (USCD) shortness of breath questionnaire (129) oder modifizierte Medical Research Council (mMRC)- Skala zur subjektiven Beurteilung der Dyspnoe. Korreliert signifikant mit dem Verlauf, allerdings HRCT und Lungenfunktionsparametern bzgl. prognostischem Wert unterlegen.(6, 127)

1.2.6.3.5 Scores zur Quantifizierung der Krankheitsprogression

Der Composite Physiologic Index (CPI) hat von diesen in Studien die höchste Aussagekraft. Er berechnet aus DLCO, FVC und FEV₁ das Ausmaß der Fibrose im HRCT. Dieser Wert korrelierte in einer Studie von Wells AU et al. signifikant mit der Mortalität bei PatientInnen mit IPF.(130)

Der Risk Stratification Score (ROSE), zusammengesetzt aus modifiziertem MRC Dypnoe-Score, 6-Minuten-Distanz% (6MWD%) und CPI, wurde in zwei unabhängigen Gruppen von PatientInnen mit IPF auf seine Vorhersagekraft für die 3-Jahres Mortalität getestet. Er zeigte in der ersten eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 39%, in der zweiten eine Spezifität von 91% und eine Sensitivität von 67%.(131)

1.2.6.3.6 Lungen-Ultraschall (LUS)

LUS ist als Werkzeug zur Verlaufskontrolle bei ILD bisher nicht untersucht. B-Linien und Pleuradicke korrelieren mit dem Warrick Score bei PatientInnen mit DPLD.(11, 116)

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnen

64 RA-PatientInnen (Studiengruppe) und 40 gesunde Freiwillige (Kontrollgruppe) erteilten ihr Einverständnis (informed consent), an unserer Pilot-Studie teilzunehmen und

- ♣ sich einem transthorakalen Lungen-Ultraschall (LUS) zu unterziehen.
- ♣ sich einer Lungen-HRCT zu unterziehen, falls definierte LUS-Kriterien erfüllt seien.

Auch bei allen RA-PatientInnen, bei denen die LUS-Kriterien negativ waren, liegt ein Lungen-HRCT vor, das innerhalb von zwei Monaten vor oder nach der Ultraschall-Untersuchung angefertigt wurde.

Für die Studiengruppe wählten wir PatientInnen der klinischen Abteilung für Rheumatologie des Landeskrankenhauses Graz zufällig aus, welche die Kriterien für RA erfüllten. Die PatientInnen waren in 84% weiblich (54/64), in 6% Raucher (4/64). Diese und weitere demographische Daten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

	Studiengruppe: RA-PatientInnen (n=64)	Kontrollgruppe: Gesunde (n=40)
Geschlecht (♀)	54 (84%)	25 (62,5%)
Alter in Jahren	59±12	52±22
Raucher	4 (6%)	12 (30%)
Behandlung mit biologischen DMARDs	37 (57%)	0
Behandlung mit MTX	40 (62%)	0
RF- / ACPA- positiv	61 (93%) / 57 (89%)	0
BSG in mm/h	27±20	0
CRP in mg/l	16±14	5±2
Durchschnittliche Dauer der Erkrankung in Jahren (Min. – Max.)	9,4 (2-21)	0

Tabelle 15: Demographische Daten von Studien- und Kontrollgruppe

Die Ausschlusskriterien waren für beide Gruppen: Husten, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen in der Anamnese, derzeitige Infektion irgendeiner Art oder pathologisches Thorax-Röntgen in der Vergangenheit. Bei allen StudienteilnehmerInnen wurde ein Lungenfunktionstest inkl. DLCO und eine Inspektion, Palpation und Auskultation der Lunge durchgeführt, die bei allen unauffällig war. Zudem lagen bei allen PatientInnen ein unauffälliger Mendel-Mantoux- und ein Quantiferon-Test zum Ausschluss von Tuberkulose vor.

2.2 Lungen-Ultraschall

Lungen-Ultraschall wurde an allen StudienteilnehmerInnen von zwei RheumatologInnen (Fürst FC, Zechner PM) und unabhängig voneinander durchgeführt. Diese waren vorher im Lungen-Ultraschall ausgebildet worden. Den Untersuchern waren Ergebnisse der HRCT nicht bekannt.

Für den Parenchym-Schall wurde ein konvexer Schallkopf, für die Pleura-Veränderungen ein linearer Schallkopf eines 3,5 Mhz Transducers (Logiq7, General Electric) verwendet.

Die Brustwand wurde in 18 Lokalisationen unterteilt, die bei jeder/m Patientin/en systematisch geschallt wurden. Die anteriore Pleuralinie wurde in liegender Position, die laterale und posteriore in sitzender Position geschallt. Scans wurden in longitudinaler oder intercostaler Ebene durchgeführt und folgende Variablen wurden ausgewertet:

- ⤴ Pleuralinie: Die Pleuralinie ist eine hyperechogene Struktur, die von der parietalen und der viszeralen Pleura gebildet wird. Die normale Pleuralinie erscheint dünn, regelmäßig, kontinuierliche und ohne knotige Verdickungen.

Eine verdickte Pleura findet sich bei pleuraler Fibrose und bei Ergüssen.
(120, 132)

Pleurale Noduli finden sich bei Tuberkulose, benignen und malignen, neoplastischen Prozessen sowie nach Asbest-Exposition.(120, 132)

- ⤴ A-Linien: Parallele, ungefähr horizontale, regelmäßige Repetitions-Artefakte der Pleura. Sie haben keine pathophysiologische Bedeutung, da sie bei

Gesunden und Kranken gleichermaßen vorkommen.(111, 113)

- ▲ B-Linien: Hyperechogene, gut abgrenzbare, indefinit verlaufende, Kometenschweif-ähnliche Artefakte, die von der Pleura entspringend vertikal verlaufen. Entstehen durch einen hohen Gradienten der akustischen Impedanz zwischen Objekten und ihrer Umgebung. Beschrieben bei Lungenfibrose (11, 115, 116) und anderen interstitiellen Pathologien (z.B. Lungenödem, Pneumonie, ARDS) (111, 114).

LUS-Kriterien waren:

1. Pleuradicke > 2,8 mm in > 2 Ansichten
2. Pleurale Noduli in > 2 Ansichten
3. B-Linien in > 2 Ansichten
4. negatives Lungengleiten in > 2 Ansichten
5. unterbrochene Pleura in > 2 Ansichten

Mindestens zwei der fünf Kriterien mussten positiv sein, damit von LUS-positiv gesprochen werden konnte.

2.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago) verwendet. Die Ergebnisse der HRCT-Untersuchung wurden als "wahre", morphologische Veränderungen definiert. Die Daten werden als Durchschnitt \pm Standardabweichung angegeben. Für die Berechnung der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern wurde der kappa-Koeffizient berechnet.

Dieses Studienprotokoll wurde vom Ethik-Komitee der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 20-452 ex 08/09) genehmigt und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle PatientInnen gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung.

3 Ergebnisse

18 (28,1%) PatientInnen der Studiengruppe und keine/r aus der Kontrollgruppe waren LUS-Score positiv (LUS+). Von diesen 18 zeigten 2 (11%) keine und 16 (89%) zeigten Lungenveränderungen im Sinne einer RA-ILD (Milchglatrübung, Bronchiektasen, subpleurale Mikronoduli in unteren Lungenlappen, basal dominante Alveolitis). Zudem zeigten 18 (100%) Pleuraverdickungen im HRCT. Von den 46 LUS-Score Negativen (LUS-) zeigte eine/r im HRCT Veränderungen, die mit RA-ILD vereinbar waren. Somit betrug die tatsächliche Anzahl der laut HRCT RA-ILD positiven (RA-ILD+) 17. LUS hatte eine Sensitivität von 94,1% eine Spezifität von 95,7%, einen PPW von 88,9% und einen NPW von 97,8% ($p < 0,001$).

Tabelle 16 und 17 liefern eine genaue Auflistung der Ergebnisse.

	LUS+	LUS-	Σ	
RA-ILD+	16	1	17	Sensitivität: $16/16+1=94,1$
RA-ILD-	2	45	47	Spezifität: $45/45+2=95,7$
Σ	18	46	64	
	PPW: $16/16+2=88,9$	NPW: $45/45+1=97,8$		

Tabelle 16: Berechnung der statistischen Parameter des LUS Score

		RA-PatientInnen (n=64)	Kontrollgruppe (n=40)
B-Linien	LUS*	18 (28%)	3 (7%)
Pleuraverdickung	HRCT	18 (28%)	NA
Pleurale Noduli	LUS*	12 (18%)	1 (2%)
	HRCT	12 (18%)	NA
Unterbrochene Pleura	LUS*	3 (4%)	0
	HRCT	3 (4%)	NA
Lungengleiten neg.	LUS	1 (1%)	0

Tabelle 17: LUS- und HRCT-Befunde in Studiengruppe und Kontrollgruppe

**= in >2 Schallfenstern; NA = nicht erhebbar*

In zwei PatientInnen stimmten die LUS-Befunde zwischen beiden Untersuchern nicht überein. Beide waren LUS-, so dass diese Divergenz keine Konsequenzen bezüglich des Studienergebnisses hatte. Der Kappa-Koeffizient für die LUS-Befundung betrug 0,92 (0,45 – 1,27).

Es gab Unterschiede zwischen den RA-ILD+ und RA-ILD- PatientInnen im Hinblick auf ihr RA-Therapieschema. RA-ILD+ PatientInnen standen häufiger unter MTX-Therapie (77% vs. 57%, mittlere Dosierung 9,1 mg/w vs. 7,6mg/w) und häufiger unter TNF α -Blocker - Therapie (78% vs. 54%). Zudem hatten RA-ILD+ PatientInnen einen kürzeren Krankheitsverlauf (7,6% > 5 Jahre vs. 11,2% > 5 Jahre) und höhere Werte der Entzündungsproteine (CRP 18,1mg/dl vs. 9,4mg/dl, BSG 34 \pm 23 vs. 17 \pm 12) als RA-ILD- PatientInnen, siehe Tabelle 18.

	RA-ILD+ (n=17)	RA-ILD- (n=47)
Behandelt mit MTX	82%	55%
Behandelt mit TNF α -Blockern	76,5%	51%
Krankheitsdauer > 5Jahre	7,6%	11,2%
ACPA +	91%	88%
Durchschnittl. CRP in mg/dl	18,1 \pm 16,3	9,4 \pm 8,8
Durchschnittl. BSG in mm/h	34 \pm 23	17 \pm 12

Tabelle 18: Studiengruppe: Unterschiede in der RA-Therapie und in RA-spezifischen Risikofaktoren bei RA-ILD+ und RA-ILD- RA-PatientInnen

Tabelle 19 zeigte eine genaue Auflistung der TNF α -Blocker bei RA-ILD+ und RA-ILD- PatientInnen.

DMARDs	RA-ILD+ PatientInnen (n=17)	RA-ILD- PatientInnen (n=47)
Infliximab	9 (53%)	9 (19%)
Adalimumab	1 (6%)	3 (6%)
Etanercept	1 (6%)	
Tozilizumab	2 (12%)	8 (17%)
Rituximab	0	1 (2%)
Abatacept	0	3 (6%)
Σ	13 (76,5%)	24 (51%)
MTX n (%)	14 (82%)	26 (55%)
mg/w	9,1	7,6
Leflunomid	2 (12%)	0

Tabelle 19: Studiengruppe: Therapie mit DMARDs in RA-ILD+ vs. RA-ILD- PatientInnen

4 Diskussion

In unserer Studie hatte Lungen-Ultraschall (LUS) eine Sensitivität von 94,1% und Spezifität von 95,7% zur richtigen Diagnose von RA-ILD. Der PPW betrug 88,9%, der NPW 97,8%.

Wir ermittelten eine Prävalenz von RA-ILD unter klinisch unauffälligen RA-PatientInnen von 26,5%. Unsere PatientInnen zeigten im HRCT Milchglastrübung, Bronchiektasen, von basal nach apikal aszendierende Alveolitis und subpleurale Noduli, gemäß der radiologischen Kriterien für ILD.

4.1 Limitationen unserer Studie

B-Linien und pleurale Noduli wurden auch in jeweils 7% und 3% der Kontrollgruppe gefunden. Allerdings konnte hier aus ethischen Gründen keine HRCT durchgeführt werden. Daher kann die statistische Validität des LUS nur in Bezug auf RA-PatientInnen berechnet werden.

Die statistische Power ist aufgrund der kleinen Studiengruppe (n=64) moderat. Allerdings war sie auch als Pilotstudie konzipiert. Größeren Multicenter-Studien ist nun der Boden bereitet, mit größeren PatientInnen-Kollektiven die Erforschung der RA-ILD mittels LUS zu vertiefen.

Bei keinem/r der LUS+ PatientInnen ist eine Lungenbiopsie zur histopathologischen Bestätigung einer RA-ILD durchgeführt worden. Allerdings fordern die internationalen Richtlinien zur Diagnose von DPLD und IPF eine Lungenbiopsie nur zur Unterscheidung zwischen verschiedenen, histopathologischen Subtypen, weniger zum Stellen der unspezifischen Diagnose RA-ILD. Hierfür ist die HRCT ausreichend.(6, 40)

Man könnte argumentieren, dass insbesondere das Entdecken von B-Linien stark vom Untersucher abhängig sei und daher die Reproduzierbarkeit niedrig sein könnte. Dagegen sprechen allerdings der hohe kappa-Koeffizient von 0,92 und auch der hohe PPW und NPW von jeweils 88,9% und 97,8%. In anderen Studien ist ein ähnlich hoher kappa-Koeffizient angegeben, z.B. Gutierrez et al. (kappa = 0.769 – 0.885) (116).

Ein weiterer Einwand wäre, dass 18 Schallfelder zu wenig seien, um eine Aussage über die ganze Lunge zu treffen. Immerhin seien in früheren Studien, z.B. von Reissig A et Kroegel C, 50 Schallfelder interpretiert worden.(11) Allerdings konnten schon Gutierrez et al. zeigen, dass LUS mit 14 Schallfeldern eine sehr hohe Korrelation mit dem Warrick-Score in IPF PatientInnen aufweist, siehe Kapitel 1.2.6.2.6.(116)

4.2 Stärken unserer Studie

In unserer Studie wurde LUS erstmals als primäres Diagnostikum untersucht. Es ist zwar bereits bekannt, dass LUS mit dem Schweregrad der Lungenfibrose korreliert und je nach untersuchtem Parameter einen PPW bis 100% zur Detektion von ILD aufweist (Tabelle 6);(11, 12) Da in unserer Studie auch von den LUS-PatientInnen HRCT-Befunde vorliegen, konnten aber neben PPW zum ersten Mal auch Sensitivität, Spezifität und NPW des LUS zur Detektion einer Lungenfibrose berechnet werden.

Eine weitere Besonderheit unserer Studie liegt darin, dass erstmals ein Score, der verschiedene Parameter kombiniert, angewandt wird. Der LUS-Score war positiv, wenn zwei der folgenden fünf Parameter zutrafen:

1. Pleuradicke > 2,8 mm in > 2 Ansichten
2. Pleurale Noduli in > 2 Ansichten
3. B-Linien in > 2 Ansichten
4. negatives Lungengleiten in > 2 Ansichten
5. unterbrochene Pleura in > 2 Ansichten

Zudem konnten wir zeigen, dass LUS zur Erkennung subklinischer RA-ILD geeignet ist.

Über subklinische RA-ILD ist bisher mangels diagnostischer Möglichkeiten sehr wenig bekannt. Erst jüngste Erkenntnisse darüber, dass sie möglicherweise ILD vorausgehen, richten den Fokus auf ihre Erforschung (z.B: Doyle TJ et al. in Arch Int Med: „Subclinical interstitial lung disease: why you should care (133)). Andere Autoren verwenden den Begriff „präklinisch“ (10). „Präklinisch“ suggeriert

allerdings einen obligaten Übergang in RA-ILD und impliziert die Notwendigkeit einer Behandlung. Da dafür aber wenige bis keine Daten vorliegen, siehe unten, werde ich von subklinischer RA-ILD (RA-sILD) schreiben.

Im Folgenden diskutiere ich mögliche Einsatzgebiete des LUS in der RA-ILD Diagnostik.

4.3 LUS in der Diagnostik und Erforschung von subklinischer und symptomatischer RA-ILD

Der klinische Gold-Standard zur Diagnostik der RA-ILD ist die Lungen-HRCT. In 30% der Fälle kann HRCT nicht zwischen UIP und NSIP unterscheiden (43), hier ist eine Lungenbiopsie indiziert (6). Auch wir beziehen uns auf HRCT-Befunde als „wahre“ Befunde und berechnen die Validität des LUS in Abhängigkeit vom jeweiligen HRCT-Befund. Den Platz als Diagnostikum der Wahl kann LUS der HRCT wohl nicht streitig machen.

LUS hat allerdings mit einer Sensitivität von 94,1% und einer Spezifität von 95,7% gute Voraussetzungen für ein Screening-Tool. Ein Screening von RA-PatientInnen zur frühen Diagnostik von RA-ILD ist bisher nicht etabliert. Mittels LUS könnten alle RA-PatientInnen in regelmäßigen Abständen (z.B. 6 Monate) auf RA-ILD untersucht werden, auffällige würden sich dann einer HRCT unterziehen.

Die HRCT ist, aufgrund der Strahlenexposition der/s Patientin/en und der hohen Kosten, als Screening-Tool der LUS unterlegen, siehe Tabelle 20. Bereits ein durchgeführtes HRCT erhöht die Lebenszeitprävalenz für Malignome.(134)

	Lungen-HRCT	LUS
Effektive Gesamtkörperdosis	8 mSv	keine
Kosten laut Krankenhaus-Abrechnung	240€	60€
Durchschnittlicher Zeitaufwand	3 Min + radiol. Befundungszeit	12 Min.

Tabelle 20: Vergleich zwischen HRCT und LUS bzgl. Strahlenbelastung, zeitlichem und finanziellem Aufwand.

Die Sinnhaftigkeit der Diagnostik subklinischer ILD (sILD) wird immer wieder diskutiert und in Frage gestellt, vor allem, weil bisher keine therapeutische Konsequenz aus dieser Diagnose gezogen werden kann (133) und die Gefahr einer Überinterpretation pathologischer Ergebnisse drohe (135). Da die HRCT als diagnostisches Tool für asymptomatische PatientInnen aus oben genannten, ethischen Gründen ungeeignet ist, werden in Studien über RA-ILD meist nur klinisch auffällige RA-PatientInnen eingeschlossen. Dies hat zur Folge, dass über RA-sILD bis dato sehr wenig bekannt ist. Es gibt Hinweise, dass aus im HRCT festgestellten, subklinischen, interstitiellen Lungenabnormalitäten (ILA) klinisch manifeste ILD entstehen können (136). Zudem zeigte sich in einer longitudinalen Kohortenstudie (Dauer 1,5 Jahre) von Gochuico BR et al., dass bei 12 von 21 RA-sILD PatientInnen die ILD-Zeichen im HRCT ein nicht signifikant anderes Progressionstempo aufwiesen als in einer Vergleichsgruppe von RA-ILD-PatientInnen.(10) In dieser Studie hatte RA-sILD eine Prävalenz von 33%, diese Zahl deckt sich ungefähr mit unserer ermittelten Prävalenz von 26,5% .Der Verlauf war entweder stabil (9/21, 43%) oder progredient (12/21, 57%).

Weitere prospektive Langzeitstudien sind daher vonnöten, um RA-sILD in seiner Natur zu erforschen. Folgenden Fragen sollte nachgegangen werden:

1. Sind RA-sILD als präklinische ILD zu werten, d.h. findet eine Transition in RA-ILD statt?
Falls ja:
2. Hat eine medikamentöse Therapie der RA-sILD einen Benefit auf den späteren Verlauf?
3. Gibt es exogene Faktoren (und wenn ja, welche), die eine Transition der subklinischen in die klinische Form triggern oder fördern (z.B. Rauchen, Komorbiditäten, Immunstatus, Medikamente)?
4. Gibt es radiologische, sonographische oder andere Parameter, die eine Transition in klinisch manifeste RA-ILD vorhersagen?
5. Epidemiologie der RA-sILD?
6. Histopathologie der RA-sILD?

4.4 LUS in der Früherkennung pulmonaler Nebenwirkungen einer TNF α -Blockade

Infliximab wurde 1999 von der FDA als erster TNF α -Blocker zur Behandlung von RA in Kombination mit MTX zugelassen. Seitdem gewinnen TNF α -Blocker in der RA-Therapie immer mehr an Bedeutung und sind ein fester Bestandteil des RA-Therapieschemas der EULAR, siehe Kapitel 1.2.4.1 .

Insbesondere bei RA-PatientInnen unter TNF α -Blockade könnte ein Screening auf ILD erhöhte Bedeutsamkeit erlangen. Wie bereits im Kapitel 1.2.4.3.3 erwähnt, gibt es Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen TNF α -Blockade und Exazerbation einer bestehenden ILD, Entstehung einer ILD (7 – 9) und der Entstehung von aseptischer, pulmonaler Nodulosis (137). Takeuchi T et al. untersuchten Nebenwirkungen in 5000 RA-PatientInnen unter Infliximab-Therapie in einem Zeitraum von sechs Monaten und fanden eine Prävalenz von 0,5% für interstitielle Pneumonitis.(87) Koike et al. verfolgten den Verlauf von 14369 RA-PatientInnen unter Etanercept-Therapie für 24 Wochen und fanden eine Prävalenz für ILD von 0,6%.(8)

Interessanterweise standen in unserer Studie RA-ILD+ PatientInnen gegenüber RA-ILD- PatientInnen häufiger unter TNF α -Blocker und MTX-Therapie. Eine Erklärung dafür wäre, dass es sich hier um eine Selektions-Bias handelt: Die „confounding variable“ wäre in diesem Fall die Aggressivität der Erkrankung, die einerseits eine erhöhte TNF α -Blocker- und auch MTX-Administration und andererseits eher extrapulmonale Manifestationen wie RA-ILD verursacht. Dagegen wiederum spricht, dass sich RA-ILD+ - und RA-ILD- PatientInnen keine signifikant unterschiedlichen ACPA und CRP aufweisen.

Im Gegensatz dazu standen in der bereits oben erwähnten RA-Screening Studie von Gochuico BR et al. RA-sILD+ PatientInnen nicht signifikant häufiger unter TNF α -Blocker- oder MTX-Therapie, siehe Tabelle 21.

	Unsere Studie		Gochuico BR et al		
Prävalenz subklinische RA-ILD unter RA-PatientInnen	26,5% (n=17)		33% (n=31)		
	RA-ILD+	RA-ILD-	RA-ILD+	RA-ILD-	p
MTX-Therapie	82%, 9,1mg/w	55% 7,6mg/w	47,6% 5,38y	48,8% 5,33y	
Leflunomid	12%	0	19%	9,3%	0,28
TNF α -Blockade RA-ILD+ vs RA-ILD-	76,5%	51%	38%	37,2%	0,95

Tabelle 21: Gochuico BR et al vs. unsere Studie: Prävalenz der präklinischen RA-ILD und der DMARD-Therapie im Vergleich, nach Gochuico BR et al., Arch Intern Med. 2008 Jan 28;168(2):159-66

Weitere, prospektive Langzeitstudien sind vonnöten, um für Klarheit über die pulmonalen Nebenwirkungen der TNF α -Blocker zu sorgen. Hierbei kann LUS als Diagnostikum von sILD eine wichtige Rolle spielen.

4.5 LUS in der Verlaufskontrolle von RA-ILD

Der therapeutische Nutzen der Verlaufskontrolle von RA-ILD PatientInnen ist bisher beschränkt auf die Indikationsstellung zur Lungentransplantation, siehe Kapitel 1.2.4.2.3.

Wie bereits in Kapitel 1.2.6.3.5 erwähnt, zeigt ein jüngst validierter Risiko-Stratifizierungs-Score (ROSE), zusammengesetzt aus modifiziertem MRC Dypnoe-Score (MRCDS), 6-Minuten-Distanz% (6MWD%) und CPI, bei IPF-PatientInnen eine hohe Spezifität von 91% - 100%. ROSE ist in dieser Studie von Mura M et al. allen einzelnen Verlaufsparemtern (HRCT, Lungenfunktionsparameter etc.) hinsichtlich der Voraussagekraft der Mortalität überlegen.(131) Ob ROSE auch bei RA-ILD ähnlich gute Werte erzielt, muss erst in Studien überprüft werden.

Da LUS bei IIP- und CTD-ILD- PatientInnen signifikant mit dem Schweregrad der Lungenfibrose korreliert (11, 12, 116), ist zu erwarten, dass seine Vorraussagekraft der Mortalität an RA-ILD statistische Signifikanz erreicht. Dies und ob er die Validität einzelner Verlaufsparemter der RA-ILD oder von ROSE steigern kann, muss erst in Studien überprüft werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Dietel M, Harrison TR, Fauci AS. *Harrisons Innere Medizin*, S. 2569 - 2580. Deutsche Ausg. [der] 17. Aufl. in Zusammenarbeit mit der Charité. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; op. 2009.
2. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriek SE, Matteson EL. Incidence of Extraarticular Rheumatoid Arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 Versus 1985-1994: A Population-based Study. *The Journal of Rheumatology* 2011; 38(6):983–9.
3. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS, Abdul Manap R, Shahizon Azura AM, Azhar Shah S. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis* 2009; 12(2):136–44.
4. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2006; 46(2):350–7.
5. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *European Respiratory Journal* 2011; 37(6):1411–7.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2011; 183(6):788–824.
7. Perez-Alvarez R, Perez-de-lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A et al. Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2011; 41(2):256–64.
8. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21(4):343–51.
9. Horai Y, Miyamura T, Shimada K, Takahama S, Minami R, Yamamoto M et al. Eterncept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and concurrent interstitial lung disease. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1):117–21.
10. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu H, Ren P et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(2):159–66.
11. Reissig A, Kroegel C. Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med* 2003; 22(2):173–80.
12. Sperandeo M, Varriale A, Sperandeo G, Filabozzi P, Piattelli ML, Carnevale V et al. Transthoracic ultrasound in the evaluation of pulmonary fibrosis: our experience. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35(5):723–9.
13. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol* 2004; 33(2):65–72.
14. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16(5):707–22.
15. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J et al.

Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(3):372–8.

16. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis* 2007; 66(1):59–64.

17. Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23(1):37–48.

18. Bax M, Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 2011; 63(8):459–66.

19. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1989; 86(13):5104–8.

20. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1485–96.

21. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system.* Philadelphia, Pa. ;, London: W.B. Saunders; 2001.

22. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clinical & Experimental Immunology* 2007; 148(1):32–46.

23. Schmidt A, Oberle N, Krammer PH. Molecular mechanisms of treg-mediated T cell suppression. *Front Immunol* 2012; 3:51.

24. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12):849–59.

25. Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105(49):19396–401.

26. Bach J. Infections and autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity* 2005; 25:74–80.

27. Schett G, Firestein GS. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5):787–9.

28. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi J, Kaibara N et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(9):1299–304.

29. Möttönen M, Heikkinen J, Mustonen L, Isomäki P, Luukkainen R, Lassila O. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 140(2):360–7.

30. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, Douglas SH, Burgoyne CH, Greenstein AS et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(10):1210–7.

31. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(5):963–70.
32. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, Alvaro-Garcia JM. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J. Immunol* 1990; 144(9):3347–53.
33. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews* 2010; 233(1):233–55.
34. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunology Letters* 2006; 106(1):8–13.
35. Komatsu N, Takayanagi H. Inflammation and bone destruction in arthritis: synergistic activity of immune and mesenchymal cells in joints. *Front Immunol* 2012; 3:77.
36. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5):907–27.
37. Nyhäll-Wåhlin B, Petersson IF, Nilsson J, Jacobsson LTH, Turesson C. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(4):416–20.
38. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LTH, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66(11):1543–4.
39. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J* 1948; 2(4583):816–20.
40. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2002; 165(2):277–304.
41. Lee H. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* 2005; 127(6):2019–27.
42. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. *Chest* 2009; 136(5):1397–405.
43. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000; 217(3):701–5.
44. Du Bois R, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis - 5: The NSIP/UIP debate. *Thorax* 2007; 62(11):1008–12.
45. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med* 2011; 2011:872120.
46. Turesson C. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62(8):722–7.

47. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6):1583–91.
48. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(8):1483–9.
49. Flaherty K, Toews G, Travis W, Colby T, Kazerooni E, Gross B et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal* 2002; 19(2):275–83.
50. Park JH, Kim DS, Park I, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia: Idiopathic versus Collagen Vascular Disease-related Subtypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 175(7):705–11.
51. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177(12):1338–47.
52. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med* 2005; 142(12 Pt 1):963–7.
53. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am. J. Surg. Pathol* 2000; 24(1):19–33.
54. Schneider F, Hwang DM, Gibson K, Yousem SA. Nonspecific interstitial pneumonia: a study of 6 patients with progressive disease. *Am. J. Surg. Pathol* 2012; 36(1):89–93.
55. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69(6):964–75.
56. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
57. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann. Intern. Med* 1991; 114(12):999–1004.
58. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, Graaf R de, Mulder J, van de Putte LB. Radiological and clinical results of longterm treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and azathioprine. *J. Rheumatol* 2000; 27(5):1148–55.
59. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum* 1995; 38(12):1799–806.
60. Speerstra F, Boerbooms AM, van de Putte LB, van Beusekom HJ, Kruijsen MW,

- Vandenbroucke JP. Side-effects of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis: analysis of 10 years of experience. *Ann. Rheum. Dis* 1982; 41 Suppl 1:37–9.
61. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, Sánchez-Rodríguez A, Carrillo G. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: Evolution after treatment. *Reumatol Clin* 2012; 8(2):68–71.
62. Kobayashi A, Okamoto H. Treatment of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(2):219–27.
63. Gaffney K, Scott DG. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37(8):824–36.
64. Townes AS, Sowa JM, Shulman LE. Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1976; 19(3):563–73.
65. Currey HL, Harris J, Mason RM, Woodland J, Beveridge T, Roberts CJ et al. Comparison of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in treatment of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1974; 3(5934):763–6.
66. Xu, Yu Wang, Jian-hua Xu, Ding. Treatment with Etanercept in a Patient with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *CCRep* 2011:49.
67. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002; 122(3):1093–6.
68. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med* 2011; 365(12):1079–87.
69. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2010; 181(6):604–10.
70. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann. Rheum. Dis* 2009; 68(5):620–8.
71. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med* 2006; 354(25):2655–66.
72. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3962–70.
73. Roth MD, Tseng C, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP, Goldin JG et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63(9):2797–808.
74. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung

Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25(7):745–55.

75. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant. Proc.*; 41(1):289–91.

76. Whitcomb ME, Schwarz MI, Tormey DC. Methotrexate pneumonitis: case report and review of the literature. *Thorax* 1972; 27(5):636–9.

77. Hargreaves MR, Mowat AG, Benson MK. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax* 1992; 47(8):628–33.

78. St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med* 1985; 145(11):2035–8.

79. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J. Rheumatol* 1987; 14(6):1164–71.

80. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann. Intern. Med* 1997; 127(5):356–64.

81. Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, Atchison MH, Leslie AL, Cook NJ et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J. Rheumatol* 1994; 21(1):51–4.

82. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40(10):1829–37.

83. Belzunegui J, Intxausti JJ, Dios JR de, López-Domínguez L, Queiro R, González C et al. Absence of pulmonary fibrosis in patients with psoriatic arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *Clin. Exp. Rheumatol*; 19(6):727–30.

84. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9):1069–72.

85. Distler JHW, Schett G, Gay S, Distler O. The controversial role of tumor necrosis factor α in fibrotic diseases. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8):2228–35.

86. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-lis M, Xaubet A, Bosch X. Pulmonary Disorders Induced by Monoclonal Antibodies in Patients with Rheumatologic Autoimmune Diseases. *The American Journal of Medicine* 2011; 124(5):386–94.

87. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67(2):189–94.

88. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of*

the Rheumatic Diseases 2010; 69(6):1086–91.

89. Gochuico BR. Potential pathogenesis and clinical aspects of pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321(1):83–8.

90. Atkins SR, Matteson EL, Myers JL, Ryu JH, Bongartz T. Morphological and quantitative assessment of mast cells in rheumatoid arthritis associated non-specific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65(5):677–80.

91. Nagasawa Y, Takada T, Shimizu T, Narita J, Moriyama H, Terada M et al. Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern. Med.* 2009; 48(14):1209–17.

92. Garcia JG, James HL, Zinkgraf S, Perlman MB, Keogh BA. Lower respiratory tract abnormalities in rheumatoid interstitial lung disease. Potential role of neutrophils in lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136(4):811–7.

93. Turesson C, Matteson EL, Colby TV, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand CM et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1):73–9.

94. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39(10):1711–9.

95. Hakala M, Ruuska P, Hämeenkorpi R, Tiilikainen A, Ilonen J, Mäkitalo R. Diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Views on immunological and HLA findings. *Scand. J. Rheumatol* 1986; 15(4):368–76.

96. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38(6):979–82.

97. Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis. Markers*; 9(2):97–101.

98. Rantapää Dahlqvist S, Backman C, Bjerle P, Johnson O. Is HLA B27 antigen a predictor of cardiac or pulmonary disease in patients with rheumatoid arthritis? *Scand. J. Rheumatol* 1991; 20(3):165–71.

99. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. *Mayo Clin. Proc* 2002; 77(11):1221-7; quiz 1227.

100. Kramer MR, Berkman N, Mintz B, Godfrey S, Saute M, Amir G. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann. Thorac. Surg* 1998; 65(1):198–202.

101. Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clin. Proc* 2007; 82(8):976–86.

102. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371(9621):1364–74.

103. Dawson JK, Graham DR, Kenny J, Lynch P. Accuracy of history, examination, pulmonary function tests and chest radiographs in predicting high-resolution computed tomography-diagnosed interstitial lung disease. *Br. J. Rheumatol* 1997; 36(12):1342–3.

104. Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003; 168(5):531–7.
105. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004; 232(1):81–91.
106. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999; 116(5):1168–74.
107. Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211(2):555–60.
108. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001; 164(2):193–6.
109. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, Du Bois RM et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221(3):600–5.
110. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103(3):765–70.
111. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 156(5):1640–6.
112. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*; 1(1):1–7.
113. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit. Care Med* 2007; 35(5 Suppl):S250-61.
114. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008; 134(1):117–25.
115. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11):1382–7.
116. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders--preliminary results. *Arthritis Res. Ther* 2011; 13(4):R134.
117. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(1):29–33.
118. Sartori S, Tombesi P. Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pleuropulmonary pathology. *World J Radiol* 2010; 2(2):83–90.
119. Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N, Biderman P, Courret J, Gepner A et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit. Care Med* 2005; 33(6):1231–8.

120. Wernecke K. Sonographic features of pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(4):1061–6.
121. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT Indexes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Relationship with Physiologic Impairment. *Radiology* 2003; 228(2):407–14.
122. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008; 246(3):935–40.
123. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol* 1991; 18(10):1520–8.
124. Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003; 168(5):538–42.
125. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(4):488–93.
126. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2002; 166(1):111–7.
127. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J* 2010; 36(5):1067–72.
128. Eaton T. Six-Minute Walk, Maximal Exercise Tests: Reproducibility in Fibrotic Interstitial Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171(10):1150–7.
129. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest* 1998; 113(3):619–24.
130. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NSL, Cramer D, Nicholson AG et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003; 167(7):962–9.
131. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, Sergiacomi G, Zompatori M, Sverzellati N et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2012.
132. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(1):29–33.
133. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical Interstitial Lung Disease: Why you Should Care. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012.
134. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med* 2007; 357(22):2277–84.
135. King TE. Smoking and subclinical interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;

364(10):968–70.

136. El-Chemaly S, Ziegler SG, Calado RT, Wilson KA, Wu HP, Haughey M et al. Natural history of pulmonary fibrosis in two subjects with the same telomerase mutation. *Chest* 2011; 139(5):1203–9.

137. Toussiroit E, Berthelot JM, Pertuiset E, Bouvard B, Gaudin P, Wendling D et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: a case series. *J. Rheumatol.* 2009; 36(11):2421–7.