

Diplomarbeit

**Eine retrospektive Auswertung der TNFi-
Therapieabbrüche aufgrund von Exazerbation
einer interstitiellen Lungenerkrankung bei
Rheumatoider Arthritis PatientInnen
(von 2005 bis 2019)**

eingereicht von

Michael Habenbacher

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

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florentine Moazed-Fürst

Dr. med. univ. Sabine Zenz

Graz, am 7.12.2021

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 7.12.2021

Michael Habenbacher eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mir während meiner gesamten Studienzzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Für die kompetente und freundliche Betreuung von universitärer Seite bedanke ich mich bei Frau Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Florentine Moazedi-Fürst und Frau Dr.med.univ. Sabine Zenz.

Ein besonderer Dank gebührt zudem meiner Familie. Meine Mutter Birgit, mein Vater Johannes und meine beiden Brüdern Johannes und Andreas haben mich meine gesamte Ausbildung hindurch bedingungslos unterstützt. Besonders hervorheben möchte ich in diesem Zusammenhang meine Eltern, die mir vor allem in den schwierigen Zeiten den Rücken gestärkt haben und mir bei all meinen Entscheidungen Verständnis und Vertrauen entgegengebracht haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei all meinen Freunden und Studienkollegen, mit denen ich gemeinsam stundenlang gelernt, gelacht und die verbrachte Zeit genossen habe. Erst durch sie wurde meine Studienzzeit zu etwas ganz Außergewöhnlichem.

Und schließlich gilt mein Dank meiner Freundin Teresa, die für mich die größte Stütze während der letzten Jahre darstellte. Sie musste oft auf mich verzichten, als ich mich zum Lernen oder Schreiben zurückzog – vielen Dank für das Verständnis, die Fürsorge und die Rücksicht!

Graz, am 7.12.2021

Michael Habenbacher eh.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Glossar und Abkürzungen.....	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
Zusammenfassung.....	1
Abstract	2
1 Einleitung	3
1.1 <i>Die rheumatoide Arthritis (RA, chronische Polyarthritis, cP)</i>	3
1.1.1 RA – Allgemeines	3
1.1.2 RA – Prävalenz und Vorkommen	3
1.1.3 RA – Ätiologie.....	4
1.1.4 RA – Pathogenese.....	5
1.1.5 RA – Verlauf und Krankheitsbild.....	7
1.1.6 RA – Risikofaktoren	9
1.1.7 RA – Diagnostik.....	11
1.1.8 RA – Klassifikationen.....	15
1.1.9 RA – Extraartikuläre Manifestationen der RA (ExRA)	18
1.2 <i>RA – assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen</i>	19
1.2.1 RA – ILD Allgemeines.....	19
1.2.2 RA – ILD Epidemiologie und Prävalenz.....	20
1.2.3 RA – ILD Klinik und Verlauf	22
1.2.4 RA – ILD Diagnostik	23
1.2.5 RA – ILD Risikofaktoren	23
1.3 <i>RA - Therapie.....</i>	24
1.3.1 RA – Therapie allgemein	24
1.3.2 synthetische DMARDs am Beispiel von Methotrexat	29
1.3.3 TNF Inhibitoren am Beispiel von Infliximab	30
1.3.4 Pulmonale Nebenwirkungen in der RA-Therapie	31
2 Material und Methoden	34
2.1 <i>Ziel.....</i>	34
2.2 <i>PatientInnen</i>	34
2.3 <i>Methodik.....</i>	34
2.4 <i>Statistische Analyse</i>	35

3	Ergebnisse und Resultate	36
3.1	<i>Von 90 RA-PatientInnen lag der Frauenanteil bei 75,6%.....</i>	36
3.2	<i>85,3% der Frauen waren RF positiv.....</i>	37
3.3	<i>Der Anteil der Raucher bei den Männern lag bei 40,9%.....</i>	37
3.4	<i>Gliederung der PatientInnenkohorten infolge der Abbruchsgründe</i>	39
3.4.1	<i>21,1% der Therapien wurden aufgrund einer vermeintlichen Unverträglichkeit abgebrochen.....</i>	41
3.4.2	<i>7,8% der PatientInnen erreichten unter der Therapie eine Remission der RA.....</i>	46
3.4.3	<i>Bei 42,2% der RA-PatientInnen wurde ein Wirkungsverlust oder eine unzureichende Wirkung festgestellt.....</i>	47
3.4.4	<i>12,2% der PatientInnen haben die Therapie verweigert bzw. die zuständige Abteilung gewechselt</i>	48
3.4.5	<i>6,7% der Therapieabbrüche erfolgten im Zuge einer Medikamentenumstellung.....</i>	49
3.4.6	<i>7,8% der Therapieabbrüche erfolgten aufgrund eines Infekts.....</i>	50
3.4.7	<i>2,2% der Therapieabbrüche erfolgten aufgrund einer neu aufgetretenen Kontraindikation gegenüber Infliximab</i>	51
4	Diskussion	52
4.1	<i>Limitationen der durchgeführten retrospektiven Studie.....</i>	52
4.2	<i>Stärken der durchgeführten retrospektiven Studie.....</i>	52
4.3	<i>Einbettung der Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand</i>	53
5	Literaturverzeichnis	55

Glossar und Abkürzungen

ACCP	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide/Proteine
ACR	American College of Rheumatology
AIP	akute interstitielle Pneumonie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	beziehungsweise
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CO	Kohlenstoffmonoxid
COP	kryptogene interstitielle Pneumonie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
cP	chronische Polyarthritits
CRP	C-reaktives Protein
CTD	classificable connective tissue disease
CTD-ILD	Kollagenosen-assoziierten ILD
DAD	diffuser Alveolarschaden
DI	Disability Index
DIP	desquamative interstitielle Pneumonie
DMARDs	Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs
DPLD	diffuse parenchymal lung diseases
EBV	Epstein-Barr-Virus
ERS	European Respiratory Society
EULAR	European League Against Rheumatism
ExRA	extraarticular rheumatoid arthritis
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
IIP	idiopathischen interstitiellen Pneumonie
IL	Interleukin
Inkl.	Inclusive
IPF	idiopathische pulmonale Fibrose
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie

MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NSIP	idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
OP	organisierte Pneumonie
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RA	Rheumatoide Arthritis
RA-ILD	RA - assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
RB	respiratorische Bronchiolitis
RB-ILD	respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
RF	Rheumafaktor
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SLR	systematischen Literaturrecherchen
TNFα	Tumor Nekrose Faktor α
u.a.	unter anderem
UCTD	unclassifiable connective tissue disease
UIP	gewöhnliche interstitielle Pneumonie
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Darstellung der bevölkerungsspezifischen Prävalenzen der rheumatoiden Arthritis (2)	4
Abbildung 2 - Schematische Darstellung eines normalen Gelenks (a) und eines von RA betroffenen Gelenks (b) (5).....	6
Abbildung 3 - Prädispositionsgene für RA in chronologischer Reihenfolge (18) ...	10
Abbildung 4 - Diagnostischer Algorithmus bei RA (19).....	11
Abbildung 5 - American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Klassifikationskriterien für RA (24)	15
Abbildung 6 - 28 von der EULAR definierte Gelenke zur Berechnung des DAS28 (28)	16
Abbildung 7 - Anteile der histopathologischen UIP und NSIP bei Patienten mit CTD-ILD (CTD = classifiable connective tissue disease; UCTD = unclassifiable connective tissue disease) (39)	20
Abbildung 8 - Kumulative Inzidenz von RA-ILD bei RA PatientInnen (44)	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht der RA Aktivität (31)	17
Tabelle 2 – Übersicht der verschiedenen ILD Klassifikationen (37)	19
Tabelle 3 - Übersicht über die wichtigsten DMARDs in der RA Therapie.....	26
Tabelle 4 - Eular Therapiealgorithmus bei RA (59)	28
Tabelle 5 - demographische Daten der RA-PatientInnen allgemein.....	38
Tabelle 6 - Gliederung der Kohorten gemäß Abbruchgrund der TNF α -Blocker Therapie.....	39
Tabelle 7 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 1 allgemein	41
Tabelle 8 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 1-1 mit Symptomen einer klassischen Unverträglichkeit	42
Tabelle 9 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 1-2 mit möglicher ILD	44
Tabelle 10 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 2.....	46
Tabelle 11 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 3.....	47
Tabelle 12 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 4.....	48
Tabelle 13 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 5.....	49
Tabelle 14 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 6.....	50
Tabelle 15 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 7.....	51

Zusammenfassung

Inhibitoren des Tumor Nekrose Faktor α (TNFi) stellen eine wichtige Therapieoption für PatientInnen mit einer Rheumatoider Arthritis (RA) dar. Dennoch zeigten sich vermehrt Hinweise, dass die TNFi-Therapie bei RA-PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) einhergehen können.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Fragestellung aufgegriffen, wieviele RA-PatientInnen mit TNFi-Therapieabbrüchen (Infliximab) im Zeitraum von 2005 bis 2019 eine möglich verkannte RA-ILD Exazerbation hatten, welche als "allergische Reaktion" diagnostiziert wurde.

Aus diesem Grund wurde eine retrospektive Datenauswertung von allen RA-PatientInnen mit Infliximab-Therapieabbrüchen, welche am LKH Graz an der Rheumatologie über einen Zeitraum von 2005 bis 2019 behandelt wurden, durchgeführt, wofür archivierte ambulante Papierkarteien bzw. elektronische Datenbanken gesichtet und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet wurden.

Insgesamt wurden 90 RA-PatientInnen (76% weiblich; Alter: 52 ± 31 J.; durchschnittliche Erkrankungsdauer: 14,2 J.; 33% RaucherInnen; 84,4% RF pos.; 81,1% ACCP pos.) mit einem Infliximab-Therapieabbruch erfasst. Davon hatten 19 einen Therapieabbruch aufgrund einer möglichen Unverträglichkeitsreaktion. Von diesen klagten 15 PatientInnen (66,7% weiblich; Alter: 52 ± 26 J.) über typische systemische allergische Beschwerden (z.B. Hypotonie, Exanthem), vier PatientInnen (100% weiblich; Alter $65 \pm 2,5$ J; 25% RaucherInnen) zeigten jedoch untypische „allergische“ Symptome (Dyspnoe mit trockenem Husten) ohne Systembeteiligung. Von den vier PatientInnen wurde eine RA-ILD und drei Mal eine unklare Lungenfibrose diagnostiziert. Die Patientin mit der diagnostizierten RA-ILD verstarb innerhalb von fünf Jahren.

Zusammenfassend zeigt sich eine RA-ILD sowie drei mögliche RA-ILD Exazerbationen im Rahmen laufender TNFi-Therapien mit einer Prävalenz von 4,4%, welche gering über dem internationalen Durchschnitt liegt. Die daraus resultierende möglich erhöhte 5 Jahres-Sterblichkeit entspricht den retrospektiven Daten aus internationalen Registern. TNFi sind wichtige Medikamente in der Therapie der RA, jedoch sollte bei TNFi Gabe das ILD Risiko von PatientInnen vorab abgewogen werden.

Abstract

Inhibitors of Tumour Necrosis Factor α (TNFi) represent an important therapy option for patients with rheumatoid arthritis (RA). Nevertheless, it seems there is increasing evidence that TNFi therapy in RA patients is associated with an increased risk of interstitial lung disease (ILD).

In this thesis, the question of how many RA patients with TNFi therapy discontinuation (infliximab) had a possibly misinterpreted RA-ILD exacerbation, which was diagnosed as an "allergic reaction", will be investigated.

For this reason, a retrospective data analysis was carried out on all RA patients with infliximab therapy discontinuations, who were treated at the LKH Graz at the rheumatology department over a period from 2005 to 2019. For this purpose archived outpatient paper files and electronic databases were investigated through. The evaluation was carried out using descriptive statistics.

A total of 90 RA patients (76% female; age: 52 ± 31 years; average duration of illness: 14.2 years; 33% smokers; 84.4% RF positive; 81.1% ACCP positive) with an Infliximab discontinuation recorded. Of these, 19 had a treatment discontinuation due to a possible intolerance reaction. Thereof 15 patients (66.7% female; age: 52 ± 26 years) complained of typical systemic allergic symptoms (e.g. hypotension, rash), four patients (100% female; age 65 ± 2.5 years; 25% smokers) showed atypical "allergic" symptoms (dyspnea with dry cough) without system involvement. One of these four patients was diagnosed with RA-ILD and the other three with obscure pulmonary fibrosis. The patient diagnosed with RA-ILD died within five years.

In summary, there was one RA-ILD and three possible RA-ILD exacerbations in the context of ongoing TNFi therapies with a prevalence of 4.4%, which is slightly above the international average. The resulting possibly increased 5-year mortality corresponds to the retrospective data from international registers. TNFi are important drugs in the therapy of RA, but the ILD risk of patients should be weighed in advance when TNFi is administered.

1 Einleitung

1.1 Die rheumatoide Arthritis (RA, chronische Polyarthritits, cP)

1.1.1 RA – Allgemeines

Die rheumatoide Arthritis wird auch als chronische Polyarthritits (cP) bezeichnet und wurde erstmals im Jahr 1800 in der Literatur beschrieben. Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine chronische, entzündliche Systemerkrankung, welche sich vor allem durch eine polyartikuläre, symmetrische Synovitis mit destruierendem Charakter ausdrückt und sowohl für die Forschung, als auch für den klinischen Alltag eine große Herausforderung darstellt. Mit einer Prävalenz von ca. 0,5 – 1% gehört diese Erkrankung zu den häufigsten Autoimmunkrankheiten der Welt (1,2).

Darüber hinaus kommt es bei ungefähr 7% aller RA-PatientInnen im Rahmen sogenannter extraartikulärer Manifestationen (ExRA) zum Befall zusätzlicher Organsysteme, wie des Herzkreislauf-, des Blutbildungs-, des Verdauungs- oder des Atmungssystems (siehe Kapitel 1.1.9). Die dadurch entstehenden Schäden sind weitreichend und gehen mit einer verringerten durchschnittlichen Lebenserwartung einher (3).

Der Fokus dieser Arbeit wird vor allem auf die Beeinträchtigung des letztgenannten Organsystems durch die rheumatoide Arthritis gelegt.

1.1.2 RA – Prävalenz und Vorkommen

Die vorhin angegebene Prävalenz von 0,5 – 1% gilt nur für die europäische (in Europa scheint die Prävalenz der RA ein leichtes Nord-Süd-Gefälle zu haben (4)) und nordamerikanische Bevölkerung, jedoch gibt es bezüglich des Vorkommens der RA interessante Ausnahmen. Beispielsweise wurden bei den nordamerikanischen Indianerstämmen der Pima und der Chippewa eine außerordentlich hohe Prävalenz von 5,3% bzw. 6,8% erhoben. Im Gegensatz dazu wurde in Südostasien inklusive China und Japan eine weitaus niedrigere Prävalenz von 0,2 – 0,3% gemessen (2).

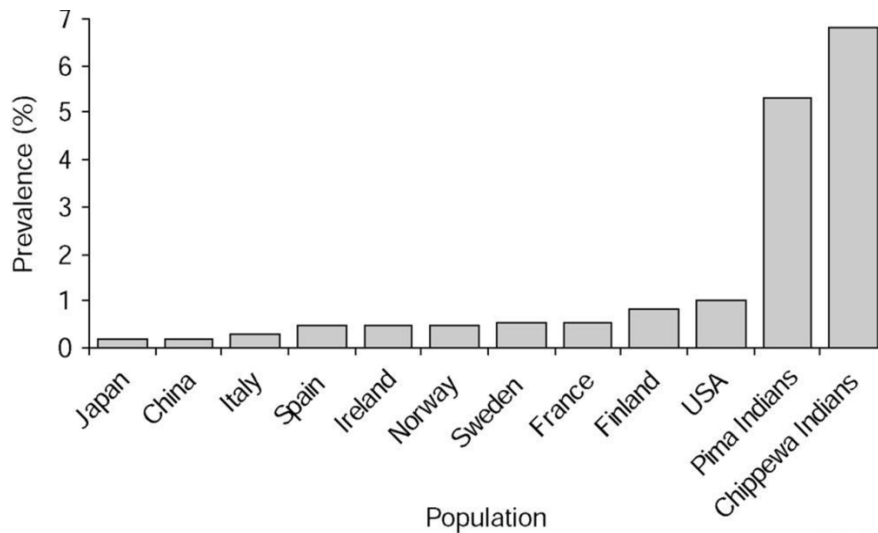


Abbildung 1 - Darstellung der bevölkerungsspezifischen Prävalenzen der rheumatoiden Arthritis (2)

Frauen sind von der RA ungefähr 2,5 mal häufiger betroffen als Männer. Grundsätzlich kommt die Erkrankung in jedem Alter vor, jedoch ist ein Anstieg der Prävalenz im höheren Lebensalter (mit einem Inzidenz Gipfel zwischen dem 4. und 6. Dezennium) zu beobachten (1).

1.1.3 RA – Ätiologie

Die Ätiologie der rheumatoiden Arthritis ist bisher ungeklärt (5). Dennoch wird eine genetische Veränderung des MHC-Klasse-II-Proteinkomplexes, der von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert wird, vermutet. Bei PatientInnen mit chronischer Polyarthritiden sind die genetischen Merkmale HLA-DR4 bei mehr als 80% aller PatientInnen nachweisbar, welche darüber hinaus mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert werden (siehe 1.1.6) (6–8).

Zudem wurde stets vermutet, dass bakterielle und virale Infektionen ein höheres Erkrankungsrisiko für anfällige Personen darstellen (9). Letztendlich wurde zwar bestätigt, dass bestimmte Viren, wie zum Beispiel das Parvovirus, oder das Rubella-Virus eine Arthritis auslösen können, die der rheumatoiden Arthritis ähnlich ist und chronische bakterielle Infektionen zu einer Gelenkentzündung, wie der Lyme-Arthritis, führen können. Dennoch konnten bisher keine infektiösen Antigene aus RA-PatientInnen isoliert und nachgewiesen werden.

Eine Ausnahme stellt in diesem Zusammenhang allerdings das Epstein-Barr-Virus (EBV) dar: Es wird vermutet, dass eine Infektion mit EBV die Entstehung einer RA hervorruft, insbesondere, wenn bereits eine genetische Prädisposition besteht (10). Bekräftigt wurde dieser Verdacht unter anderem dadurch, dass sich bei

Untersuchungen herausstellte, dass EBV in entzündetem Synovium von RA-PatientInnen dreimal häufiger über eine PCR nachweisen lässt als bei gesunden Menschen (11).

1.1.4 RA – Pathogenese

Der exakte Ablauf des komplexen Pathomechanismus der rheumatoiden Arthritis ist bis heute nicht zur Gänze geklärt. Es wurden verschiedene Erklärungsmodelle für die Ursache der resultierenden Gelenksdestruktion entwickelt. Eine dieser Theorien geht davon aus, dass es im Zuge einer RA durch fehlerhafte Immunzellen zu einer Disbalance von Signalüberträgern (Zytokinen) im Körper kommt, welche grundsätzlich der körpereigenen Zellkommunikation dienen und für den fehlerfreien Ablauf von physiologischen Vorgängen unerlässlich sind.

Im Allgemeinen wird zwischen proinflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen differenziert. Zu Ersteren zählen unter anderem Interleukine (IL) wie IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 und IL-12 oder der Tumornekrosefaktor α (TNF α). Diesen Stoffen kommt vor allem zu Beginn einer Entzündungsreaktion im Körper eine große Bedeutung zu, da sie mittels verschiedener Signalkaskaden Immunzellen, wie beispielsweise Makrophagen oder Granulozyten, an den Ort des Geschehens navigieren können (12).

Antiinflammatorische Zytokine hingegen wirken antagonistisch auf proinflammatorische Zytokine und hemmen dadurch körpereigene Entzündungsreaktionen. Zusätzlich zur gegenseitigen Hemmung dieser Botenstoffklassen unterliegen sie im gesunden Organismus einer negativen Rückkopplung (12).

Die Wechselwirkungen dieser beiden Zytokingruppen sind bei einem gesunden Menschen ausgewogen und exakt aneinander angeglichen. Kommt es zu einer Störung dieses empfindlichen Gleichgewichts, können daraus dauerhafte Entzündungsreaktionen resultieren, wie sie beispielsweise im Erscheinungsbild der RA zu finden sind (12).

An der Pathogenese der RA sind verschiedene Immunmodulatoren (Zytokine und Effektorzellen) und Signalwege beteiligt. Eine komplexe Wechselwirkung von Immunmodulatoren ist für die an der Synovialmembran beginnende Gelenkschädigung verantwortlich. Die anfängliche Synovitis wird durch Zustrom oder eine lokale Aktivierung von mononukleären Zellen (einschließlich T-Zellen, B-

Zellen, Plasmazellen, dendritischen Zellen, Makrophagen und Mastzellen) und durch Angiogenese verursacht. Die Synovialschleimhaut dehnt sich dadurch aus und bildet Zotten. Der Terminus Pannus beschreibt die Gelenkinnenhaut (Synovialis) in ihrer verdickten Form, welche sich vorwiegend aus Fibroblasten und kleinen Kapillaren formiert hat und das Gelenk wuchernd angreift. Das Pannusgewebe proliferiert unkontrolliert von der Synovialis in den Gelenkspalt, der osteoklastenreiche Teil der Synovialmembran zerstört den Knochen und von neutrophilen Granulozyten, Synoviozyten und Chondrozyten sezernierte Enzyme bauen den Knorpel ab (siehe Abbildung 2) (5).

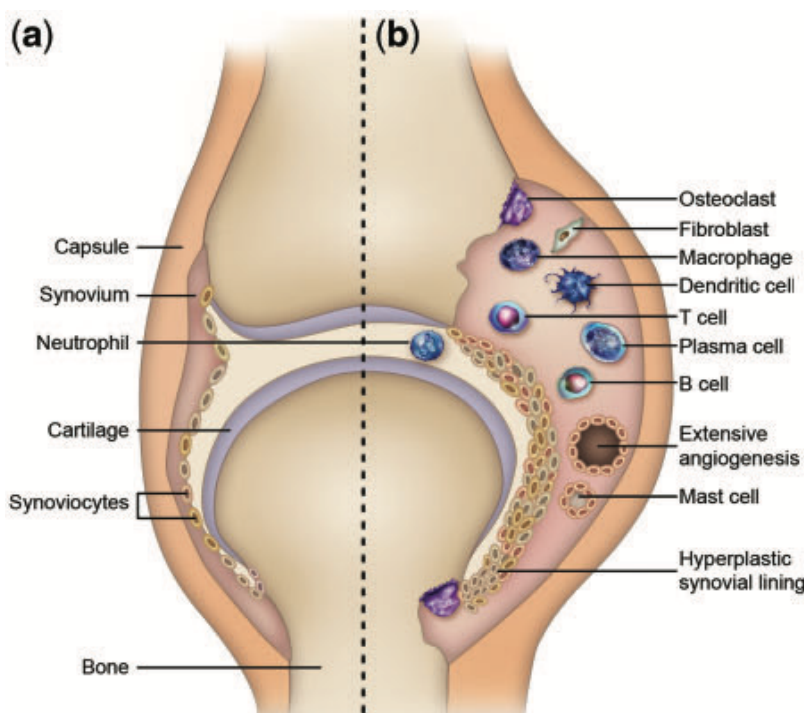


Abbildung 2 - Schematische Darstellung eines normalen Gelenks (a) und eines von RA betroffenen Gelenks (b) (5)

Am Beginn der RA-Pathogenese zeigt sich die Aktivierung des angeborenen Immunsystems und von dendritischen Zellen durch exogenes Material und autologe Antigene (5,6). Antigen-präsentierende Zellen erkennen zusammen mit dendritischen Zellen, Makrophagen und aktivierten B-Lymphozyten Arthritis assoziierte Antigene und präsentieren diese den T-Lymphozyten.

Wie bereits unter 1.1.3 erwähnt, kann bei den meisten PatientInnen mit RA das Epitop des HLA-DR4-Clusters nachgewiesen werden. Dieses Epitop trägt eine homologe Aminosäuresequenz in sich, welche für ein Molekül kodiert, das einerseits die Antigenpräsentation gegenüber T-Lymphozyten-Rezeptoren beeinflusst und andererseits eine Stimulation und Verbreitung von

autoantigenspezifischen T-Lymphozyten in den Gelenken und Lymphknoten induziert (6).

Die aktivierten T-Lymphozyten interagieren mit B-Lymphozyten und regen sie zur Immunglobulinproduktion [Rheumafaktor (RF) und Anti-CCP-Autoantikörper (ACCP oder ACPA) sind bei Patienten mit RA häufig] an und stimulieren Makrophagen zur Bildung verschiedener proinflammatorischer Zytokine. Die Autoantikörper können sich zu größeren Immunkomplexen bilden, wodurch die Produktion entzündungsfördernder Zytokine (unter anderem auch $TNF\alpha$) mittels Komplement- und Fc-Rezeptoraktivierung weiter stimuliert wird (6).

Die Aktivierung von T- und B-Zellen führt zu einer erhöhten Produktion von Zytokinen und Chemokinen, was zu einer Rückkopplungsschleife für zusätzliche Wechselwirkungen zwischen T-Lymphozyten, Makrophagen und B-Lymphozyten führt. Makrophagen tragen nicht nur zur Antigenpräsentation bei, sondern sind einerseits auch an der Osteoklastogenese beteiligt und stellen andererseits eine Hauptquelle für Zytokine, wie $TNF\alpha$, IL-1 und IL-6, dar, welche mitunter am besten in ihrer Rolle bei der Pathogenese der chronischen Polyarthritits untersucht wurden (5,6).

Innerhalb der Synovialmembran gibt es eine starke Häufung von aktivierten, Fibroblasten ähnelnden Synoviozyten, die zur Zerstörung von Knorpel und Knochen beitragen (6).

1.1.5 RA – Verlauf und Krankheitsbild

Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch progredient mit meist schleichendem Beginn und das klinische Bild der chronischen Polyarthritits zeigt sich in Ausprägung und Muster der Gelenkmanifestation, Anzahl der betroffenen Gelenke, extraartikulären Manifestationen und Krankheitsverlauf sehr unterschiedlich (13). Auch ein plötzlicher Beginn innerhalb weniger Tage in Form eines akuten polyartikulären Geschehens ist möglich (1).

Im Verlauf der Erkrankung treten mehrere strukturelle Veränderungen und Schäden auf. Der entzündliche Befall der Gelenke ist gekennzeichnet durch eine symmetrische Synovialitis der kleinen Gelenke an den Extremitäten. Vor allem bei älteren PatientInnen können auch die großen Gelenke an den Extremitäten betroffen sein. In den meisten Fällen beginnen erste Symptome etwa ab dem vierzigsten Lebensjahr. Die charakteristischen Symptome einer RA sind

Schwellung, Schmerzen und Überwärmung an den betroffenen Gelenken. Gewöhnlich sind die Symptome in den frühen Morgenstunden stärker ausgeprägt als im weiteren Tagesverlauf, was sich in der charakteristischen Morgensteifigkeit der Gelenke äußert, die je nach Krankheitsaktivität bis zu mehreren Stunden andauern kann. Die Schwellung imponiert häufig prall elastisch im Sinne eines Gelenksergusses bzw. teigig weich im Falle einer synovialen Hyperproliferation (13).

Zusätzlich zu den Zeichen der Synovialitis, finden sich, als Ausdruck des destruierenden Charakters der Erkrankung, meist irreversible strukturelle Gelenkveränderungen. Abhängig davon, wie sehr die Aggressivität der Erkrankung ausgeprägt ist, können sich Zeichen einer Gelenkdestruktion innerhalb weniger Monate nach Krankheitsbeginn, oder erst nach mehrjährigem Krankheitsverlauf zeigen. Mit zunehmendem Verlauf der Erkrankung nehmen Gelenkdestruktion und Fehlstellungen der Gelenke weiter zu, wodurch die Symptomatik insbesondere in fortgeschrittenen und späten Krankheitsphasen geprägt wird (13).

Folgend werden die wichtigsten Symptome der Erkrankung genauer erörtert:

- **Morgensteifigkeit**

Als Begleitsymptomatik der Synovialitis kann die Morgensteifigkeit auftreten. Die Ausprägung bzw. die Dauer der Morgensteifigkeit wird bezüglich der entzündlichen Aktivität der Erkrankung als Maß herangezogen und stellt daher einen wichtigen Verlaufsparemeter dar (1).

- **Gelenkentzündung**

Die Ausprägung der Entzündungszeichen (Schmerzen, Gelenkschwellung und Überwärmung) ist sehr variabel und wird nicht nur von der Krankheitsaktivität, sondern auch vom Erkrankungsstadium bestimmt. Die durch den chronisch-entzündlichen Prozess fortschreitende Granulationsgewebsbildung und zunehmende Fibrosierung bewirken, dass die klassischen Entzündungszeichen zunehmend in den Hintergrund treten, zumal das Bild der Entzündung auch durch die anatomischen Gegebenheiten am betroffenen Gelenk bestimmt werden (1).

- **Gelenkdestruktion**

Der unter 1.1.4 beschriebene destruierende Prozess führt zum stetigen Verlust von Knorpelgewebe und schließlich zur Ausbildung von Erosionen am gelenkbildenden Knochen. Die Destruktion greift häufig auch auf das periarticuläre Bindegewebe (beispielsweise Sehnen, Sehnenscheiden oder Schleimbeutel) über, was sich klinisch in einer Fehlstellung der Gelenkkörper, in funktionellen Störungen der betroffenen Gelenke und einem damit verbundenen Schwund der Muskulatur äußern kann (1).

Hinsichtlich der möglichen Veränderungen an den verschiedenen Gelenken ist es wichtig zu erwähnen, dass sich diese aufgrund der anatomischen Gegebenheiten sehr unterschiedlich präsentieren können.

1.1.6 RA – Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA sind sehr unterschiedlich und betreffen sowohl genetische, geschlechts-, als auch umweltbezogene Aspekte.

Ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer RA ist das weibliche Geschlecht. Frauen sind insgesamt mehr als doppelt so häufig betroffen im Vergleich zu Männern, wobei die Inzidenzrate mit einem vier- bis fünffach höherem Wert vor allem bei den unter 50-Jährigen deutlich erhöht ist (1,2,14). Zudem werden Veränderungen im weiblichen Hormonsystem, wie sie während der postpartalen Periode und des Stillens nach der ersten Schwangerschaft zu finden sind, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer RA hervorgehoben (2). Dennoch können weibliche Sexualhormone bei RA auch eine schützende Rolle einnehmen. Beispielsweise werden sowohl die Einnahme einer oralen Kontrazeption als auch Schwangerschaften im Allgemeinen mit einem verringerten Risiko in Verbindung gebracht (2).

Als risikobehaftete Umweltprädiktoren wurden Rauchen, Übergewicht und spezielle Diäten identifiziert. Insbesondere das Rauchen von Zigaretten wird mit einem konstant erhöhten Risiko verbunden, das mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für das passive Einatmen von Rauch gilt (15). Bezüglich der Ernährung wird angenommen, dass Diäten mit einem hohem Koffeingehalt, einer anteilmäßigen großen Menge an rotem Fleisch und einem niedrigen Gehalt an Antioxidantien zu einem erhöhten Risiko beitragen können (15). Der Einfluss von Adipositas auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist eine seit Jahren intensiv beforschte Thematik.

Es wird angenommen, dass Adipositas nur mit einer leichten Risikoerhöhung für die Entwicklung einer RA in Verbindung steht. Angesichts der rasch zunehmenden Prävalenz von Adipositas hat diese geringe Risikoerhöhung aber dennoch Auswirkungen auf die Inzidenz von RA, weshalb Adipositas als Risikofaktor angeführt werden muss (16).

Weitere wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA sind ein positiver Rheumafaktor, ein positives ACCP (4,17) und genetische Prädisposition:

Schon lange weiß man, dass bestimmte Aminosäuresequenzen im HLA-DR4-Protein (HLA=MHC), welche am Gen-Locus HLA-DRb1 kodiert werden, für die Entwicklung einer RA prädisponiert sind. Diese Aminosäure-Sequenzen werden als „shared epitope“ (SE) bezeichnet, weshalb auch die verschiedenen Mutationen SE-Allele genannt werden. Diese Region spielt bei der Antigenbindung auf HLA/MHC II Molekülen eine entscheidende Rolle. TrägerInnen von zwei SE-Allelen haben ein größeres Risiko, an RA zu erkranken (18).

In den letzten Jahrzehnten wurden zudem auch Non-HLA-Prädispositions-Mutationen erforscht. Auf diese wird aufgrund ihrer geringen Relevanz in Bezug auf diese Arbeit aber nicht eingegangen. Wichtig ist es allerdings zu wissen, dass all diese Genvarianten nur im Falle eines positiven ACCP für eine RA prädisponiert sind (18).

Einen Überblick über die bereits gefundenen Mutationen bietet die folgende Grafik:

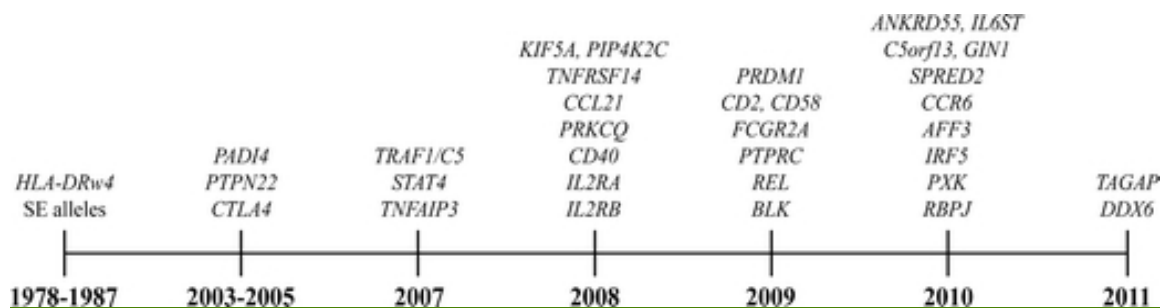
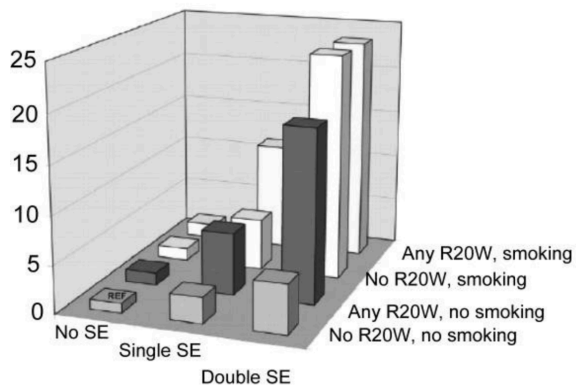


Abbildung 3 - Prädispositionsgene für RA in chronologischer Reihenfolge (18)

Das nachstehende Diagramm zeigt die OR (Odds Ratio) für die Entstehung einer RA. Diese wird aufgeschlüsselt nach den Risikofaktoren Rauchen, genetische Faktoren und positive ACCP.

A Anti-CCP-positive RA



B Anti-CCP-negative RA

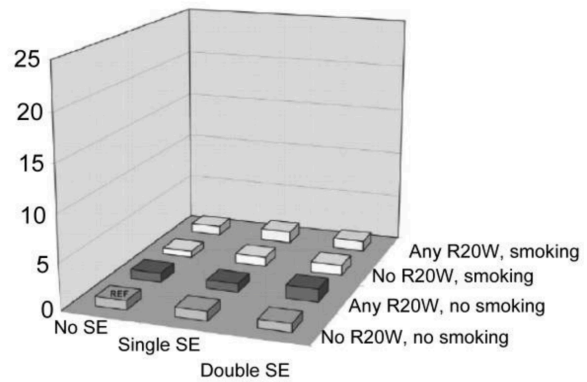


Diagramm 1 - OR für das Entstehen von RA mit den Risikofaktoren anti-CCP-Antikörper-Status, Rauchen, Homo-/Heterozygotie einer SE-Sequenz und einer Mutation (17)

1.1.7 RA – Diagnostik

Die Diagnosefindung der RA stellt sich aus klinischer Symptomatik, Labordiagnostik und den Befunden bildgebender Verfahren zusammen. Auf diese wird in weiterer Folge genauer eingegangen.

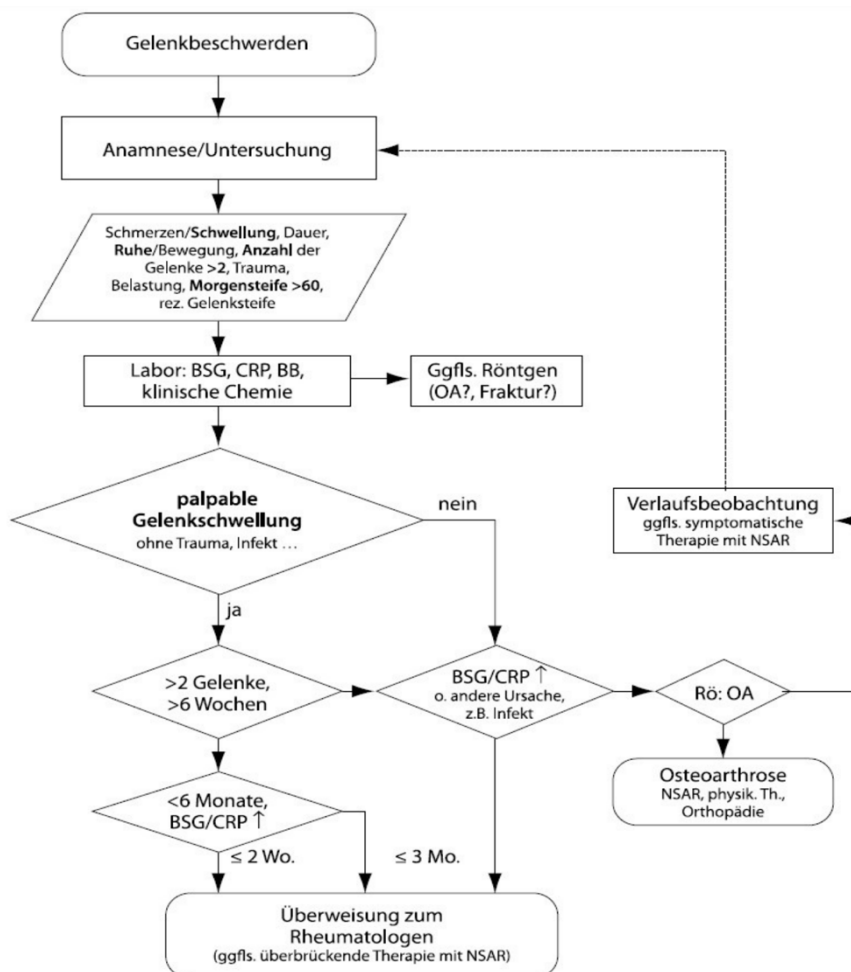


Abbildung 4 - Diagnostischer Algorithmus bei RA (19)

1.1.7.1 Laborbefunde

Systemische Entzündungsreaktion

Charakteristisch sind eine beschleunigte BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), ein vermindertes Serumeisen, erhöhtes CRP (C-reaktives Protein), eine Vermehrung der Alpha-2-Globulinfraction, eine Thrombozytose und eine normochrome Anämie (1).

Serologische Befunde

- **Rheumafaktor (RF)**

Der RF wurde erstmals 1940 von Erik Waaler entdeckt (20). Dabei handelt es sich um Autoantikörper unterschiedlicher Subklassen (IgM, IgG, IgA und IgE) gegen das Fc-Fragment des Immunglobulins der Klasse-G (21). Der Rheumafaktor ist der bekannteste serologische Marker in der Labordiagnostik der RA und Bestandteil der Klassifikationskriterien des ACR („American College of Rheumatology“). Nachweisbar ist der RF mittels mehrerer Verfahren, wobei sich vor allem die ELISA-Methode aufgrund der höheren Empfindlichkeit und der Verfügbarkeit im internationalen Rahmen für die Routinediagnostik bewährt hat.

Bei Vorliegen des RF liegt die Spezifität für eine RA, v.a. bei etablierter Erkrankung und hohem Antikörpertiter, bei 80-95%, während die Sensitivität bei 60-80% liegt. Ein seropositiver Befund geht sowohl mit einer schlechteren Prognose als auch dem häufigeren Auftreten von extraartikulären Manifestationen einher (21).

- **Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide/Proteine (Anti-CCP Antikörper, ACCP Antikörper)**

Durch den Nachweis von ACCP Antikörpern über die ELISA-Methode kann in Bezug auf eine RA eine Sensitivität von 65-70% und eine Spezifität von 96-98% erzielt werden. ACCP-Antikörper sind vor allem bei RF-negativen PatientInnen sowie auch bei solchen mit einer frühen Krankheitsmanifestation ein bedeutender und wertvolle Marker. Sie haben neben ihrer hohen Spezifität auch einen hohen prädiktiven Aussagewert für einen möglichen erosiven Verlauf der Erkrankung und haben dadurch einen wichtigen prognostischen Stellenwert (21,22).

Neuere Studien vermuten, dass das gemeinsame Auftreten von ACCP Antikörpern und RF der Immunglobulin Klasse-M eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen verursacht, weshalb dieser Befund mit einer erhöhten Krankheitsaktivität assoziiert wird (23).

- **Antinukleäre Antikörper (ANA)**

Alle Antikörper, die auf gewebsspezifischen Zellkernantigenen reagieren, werden als ANA bezeichnet. ANAs richten sich vor allem gegen makromolekulare Komplexe, die Bestandteile aus Nukleinsäuren beinhalten, wie beispielsweise Ribosomen oder Nucleosomen. Sie dienen vorrangig zur serologischen Differenzialdiagnose einer Kollagenose (1,13).

- **Synovialanalyse**

Die Synovialanalyse ist geprägt durch ein trübes Punktat mit verminderter Viskosität, erhöhter Zellzahl, einem oftmals nachweisbaren RF und nachweisbaren Rhagozyten. Letztere entstehen aus neutrophilen Granulozyten, die großmolekulare rheumafaktorhaltige Immunkomplexe phagozytiert haben (1).

1.1.7.2 Bildgebende Verfahren

Konventionelle Röntgenuntersuchung

Durch den gelenksdestruktiven Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer gelenknahen Entkalkung der Knochen, zu Usuren gemäß kleiner erosiver Knochendefekte und in weiterer Folge zu einer Gelenkspaltverschmälerung. Dadurch können in der weiteren Entwicklung der Erkrankung Subluxationen, Luxationen und Ankylosen entstehen, welche mittels einer konventionellen Röntgenuntersuchung nachweisbar sind. Das Auftreten von Usuren, die bei chronisch progredienten Krankheitsverläufen meist schon innerhalb von 2 Jahren auftreten können, soll durch ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen möglichst verhindert werden. Dafür ist es notwendig die Destruktionstendenz zu beurteilen, eine Stadieneinteilung vorzunehmen und eine klare Abgrenzung zu anderen Erkrankungen zu finden, wofür ein konventionelles Röntgen sehr häufig genutzt wird (13).

Sonographie

Ultraschalluntersuchungen eignen sich besonders in der Frühdiagnostik zur Befundung einer Synovialitis oder von Gelenkergüssen, sowie zur Beurteilung der Aktivität einer akuten rheumatoiden Gelenkentzündung. Zudem bieten sie die Möglichkeit einer dynamischen und zugleich unkomplizierten Untersuchung und haben sich dadurch während der letzten Jahre zu einer der wichtigsten Untersuchungsformen im Rahmen der Diagnostik und der Aktivitätsbeurteilung einer rheumatoiden Arthritis entwickelt (13).

Magnetresonanztomographie (MRT)

MR-Untersuchungen ermöglichen eine genaue Beurteilung des Gelenkknorpels, der Gelenkkapsel, des Sehnen- und Bandapparates sowie der Markhöhle des Knochens. Aus diesem Grund wird die MRT vor allem dafür genutzt, das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen und der Destruktion darzustellen. Zudem sind Pannusformationen und Knochenerosionen schon im Frühstadium in der MRT ersichtlich, während eine konventionelle radiologische Bildgebung noch negativ wäre (1). (1)

1.1.7.3 ACR/EULAR Klassifikationskriterien

Die ACR/EULAR Klassifikationskriterien Jahr (REF) sind in vier Untergruppen (Gelenksbeteiligung, Serologie, CRP, Dauer der Symptome) unterteilt. Suchen PatientInnen ÄrztInnen wegen einem oder mehreren entzündeten (=geschwollenen) Gelenken auf, deren Schwellung nicht anderweitig erklärbar ist, kommen diese Kriterien zur Anwendung: Dabei lassen sich maximal 10 Punkte errechnen. Erreichen PatientInnen mehr als 6 Punkte, kann die Diagnose RA gestellt werden. Die Punkteaufteilung ergibt sich wie folgt:

- 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 <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR	0
Abnormal CRP <i>or</i> abnormal ESR	1
D. Duration of symptoms§§	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Abbildung 5 - American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Klassifikationskriterien für RA (24)

1.1.8 RA – Klassifikationen

1.1.8.1 RA - DAS-28 Score

1985 wurde ein Score zur quantitativen Berechnung der Krankheitsaktivität entwickelt, der sogenannte „Disease Activity Score“ (25). In diesen Score fließen die Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke ein, sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das allgemeine Befinden der PatientInnen. Aus diesen Werten wird anschließend ein Wert zur Abschätzung der Krankheitsaktivität der RA berechnet (26). Basierend auf diesem System wurde zehn Jahre später eine vereinfachte Version des DAS entwickelt, der sogenannte DAS28 (27). Die Zahl 28 steht stellvertretend für jene 28 Gelenke, welche von der EULAR (European League Against Rheumatism) definiert wurden und im Zuge des Scores untersucht werden müssen.

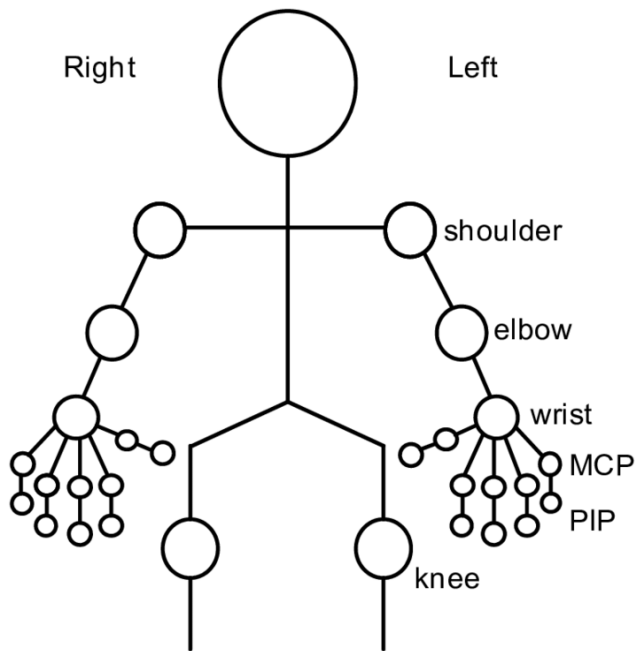


Abbildung 6 - 28 von der EULAR definierte Gelenke zur Berechnung des DAS28 (28)

Der DAS28 wird unter Zuhilfenahme einer Formel berechnet und beinhaltet folgende Parameter:

- TJC28: Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0-28); untersucht werden die 28 durch die EULAR definierten Gelenke
- SJC28: Anzahl der geschwollenen Gelenke (0-28); untersucht werden die die EULAR definierten Gelenke
- BSG: Wert der Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm/h
- Krankheitszustand: Subjektives Krankheitsempfinden des Patienten, gemessen mittels einer visuellen Analogskala (0 = kein Schmerz; 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz) (26)

$$\underline{\underline{\text{DAS28} = 0.56 * (\text{TJC28})^{-1} + 0.28 * (\text{SJC28})^{-1} + 0.70 * \ln(\text{BSG}) + 0.014 * (\text{KE})}}$$

Das Ergebnis kann eine Zahl von inkl. 0 bis inkl. 9,4 annehmen und wird zur Interpretation der Krankheitsaktivität herangezogen.

- **<2,6** → Der Patient/die Patientin befindet sich sehr wahrscheinlich in Remission
- **≤3,2** → entspricht einer Niedrige Krankheitsaktivität
- **≤5,1** → entspricht einer Moderate Krankheitsaktivität
- **>5,1** → entspricht einer Hohe Krankheitsaktivität

Der DAS28 stellt ein wichtiges Tool zur Einschätzung der RA Aktivität dar und gibt ebenso Auskunft über Behandlungserfolg oder -misserfolg einer medikamentösen Therapie (26).

1.1.8.2 RA – CDAI-Score

Der Simplified Disease Activity Index (SDAI) und der Clinical Disease Activity Index (CDAI) wurden in Wien entwickelt und sind zwei neuere Instrumente zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei RA. Ersterer beruht auf der Untersuchung von 28 Gelenken, einer Beurteilung der Krankheitsaktivität durch PatientIn und Arzt/Ärztin und der Messung des CRP-Wertes. Lässt man den Laborwert CRP weg, kommt man zu dem noch simpleren Clinical Disease Activity Index (CDAI). Der SDAI und der CDAI spiegeln nicht nur die Krankheitsaktivität wider, sondern ermöglichen eine gute Unterscheidung zwischen niedriger, mittlerer und hoher Krankheitsaktivität, erfassen Krankheitsdynamik, enthalten Remissionskriterien und sind im klinischen Routinealltag einfach einsetzbar (29,30).

Die Berechnung der beiden Scores erfolgt durch Addition der Zahl der geschwollenen Gelenke von den 28 definierten Gelenken, der Zahl der druckschmerzhaften Gelenke von den 28 definierten Gelenken, der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch PatientIn und Arzt/Ärztin auf einer visuellen Analogskala (VAS; 1-10), sowie beim SDAI des CRP-Wertes (29).

1.1.8.3 RA – Bewertung der Krankheitsaktivität im Überblick

Tabelle 1 - Übersicht der RA Aktivität (31)

Begriff	Definition
<i>Status der Krankheitsaktivität</i>	
Remission	SJC, TJC, CRP (mg/dl) und PatientInnenurteil (PG), jeweils ≤ 1
	SDAI ($\leq 3,3$)
Niedrige Krankheitsaktivität	SDAI $>3,3-11$
	CDAI $>2,8-10$
	DAS28 $\geq 2,6- <3,2$
Moderate und/oder hohe Krankheitsaktivität	SDAI: moderat $>11-26$; hoch: >26
	CDAI: moderat $>10-22$; hoch: >22
	DAS28: moderat $3,2- <5,1$; hoch: $\geq 5,1$

1.1.9 RA – Extraartikuläre Manifestationen der RA (ExRA)

Auch wenn es über die Entstehung und den Pathomechanismus der rheumatoiden Arthritis weiterhin Unklarheiten gibt, sind die klinischen Erscheinungsbilder und Komplikationen größtenteils bekannt. Dazu zählen neben dem klassischen Gelenkbefall zahlreiche extraartikulär ablaufende Prozesse.

Die extraartikulären Manifestationen können sich auf viele Organsysteme erstrecken und sind in Form und Ausprägung sehr unterschiedlich, was gerade bei älteren und multimorbiden PatientInnen eine eindeutige Zuordnung der Symptome zur Grunderkrankung oft sehr schwierig macht (32).

Aussagen hinsichtlich der Häufigkeit von ExRA bei RA schwanken je nach Studie stark (von 17,8 bis 40,9%) (32). Das Auftreten von ExRA nimmt mit zunehmender Erkrankungsdauer und Erkrankungsschwere tendenziell zu, sie können jedoch prinzipiell zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs auftreten; sehr selten sogar der Gelenksbeteiligung vorangehen (33,34).

Die Ätiopathogenese konnte bisher noch nicht geklärt werden, doch zeigen sich histopathologisch in den betroffenen Organen häufig Ablagerungen von Immunkomplexen in Verbindung mit vaskulitischen Veränderungen. Zudem ist zu beachten, dass ExRA auch durch eine laufende medikamentöse Therapie ausgelöst bzw. verschlechtert werden kann.

Zu möglichen Zielorganen zählen das Gefäßsystem, die Nieren, das ZNS (zentrales Nervensystem), das Herz-Kreislauf-System, die Lungen, die Augen, die Haut, die Nägel oder das blutbildende System. Die Prognose einer RA verschlechtert sich bei Vorliegen von ExRA nachhaltig, vor allem die zusätzliche psychische Belastung durch einen Lebensqualitätsverlust und mögliche Depressionen werden oft unterschätzt. Um ExRA rechtzeitig diagnostizieren und therapieren zu können, sind engmaschige Kontrolluntersuchungen sowie das Schärfen des Bewusstseins auf eine ExRA notwendig (3,32).

Im Zuge dieser Arbeit wird vor allem im Kapitel 1.2 auf die ExRA im Sinne der RA-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (RA-ILD) eingegangen.

1.2 RA – assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen

1.2.1 RA – ILD Allgemeines

Eine RA-ILD beschreibt eine interstitielle Lungenerkrankung, die durch RA ausgelöst wurde, bzw. damit in Verbindung gebracht wird. Dieser Zusammenhang liegt vor allem dann nahe, wenn zwischen dem Auftreten beider Krankheitsbilder ein zeitliches Korrelat besteht. Die RA-ILD ist, wie bereits unter 1.1.9 erwähnt, eine ExRA. 1948 wurde eine RA-assozierte interstitielle Lungenerkrankung das erste Mal beschrieben (35). Inhaltlich gehört die RA-ILD zur vierten Untergruppe der DPLD (diffuse parenchymal lung diseases), welche 2002 von der ATS (American Thoracic Society) und der ERS (European Respiratory Society) definiert wurden, und entsprechen den CTD-ILD (Kollagenosen-assoziierten ILD) und den IIP (idiopathischen interstitiellen Pneumonien) (36).

Folglich werden die RA-ILD in die sieben Gruppen, die jeweils durch unterschiedliche klinische, radiologische und histopathologische Kriterien voneinander abgrenzbar sind, eingeteilt. Alle Formen, die in diesem System der IIP nicht zuordenbar sind, werden in einer achten Gruppe untergebracht:

Tabelle 2 – Übersicht der verschiedenen ILD Klassifikationen (37)

Krankheitsbild	Morphologie bzw. Histologie
Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP)
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie(NSIP)	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (RB-ILD)	Respiratorische Bronchiolitis (RB)
Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)	Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)
Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)	Organisierende Pneumonie (OP)
Akute interstitielle Pneumonie (AIP)	Diffuser Alveolarschaden (DAD)
Nicht klassifizierbare IIP	

Die mit Abstand am häufigsten im Zusammenhang mit RA auftretenden ILD sind, wie in Abbildung 7 zu sehen ist, die UIP und die NSIP. In der Literatur werden

auch andere Typen der IIP, beispielsweise die COP, beschrieben (38,39). Um eine RA-ILD zu diagnostizieren, ist ein Lungen-HRCT (High-Resolution-Computertomographie) das diagnostische Mittel der Wahl. Zur Unterscheidung des Subtyps erfolgt bei einer nicht eindeutigen radiografischen Veränderung eine Lungenbiopsie (40,41).

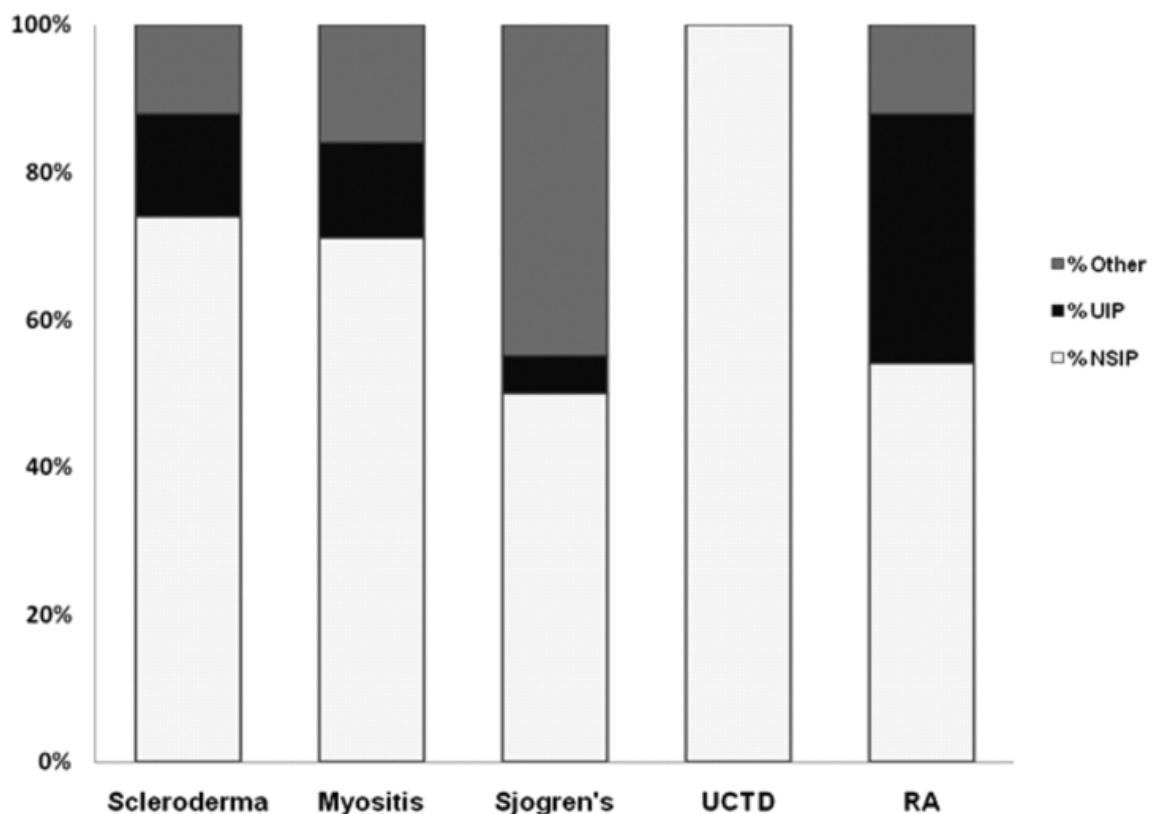


Abbildung 7 - Anteile der histopathologischen UIP und NSIP bei Patienten mit CTD-ILD (CTD = classifiable connective tissue disease; UCTD = unclassifiable connective tissue disease) (39)

1.2.2 RA – ILD Epidemiologie und Prävalenz

Um eindeutige Aussagen bezüglich der Epidemiologie von einer RA-ILD treffen zu können, bräuchte es eine bessere Datenlage. Es bedarf großer, aussagekräftiger Studien, welche aus folgenden Gründen nur sehr schwer durchgeführt werden können:

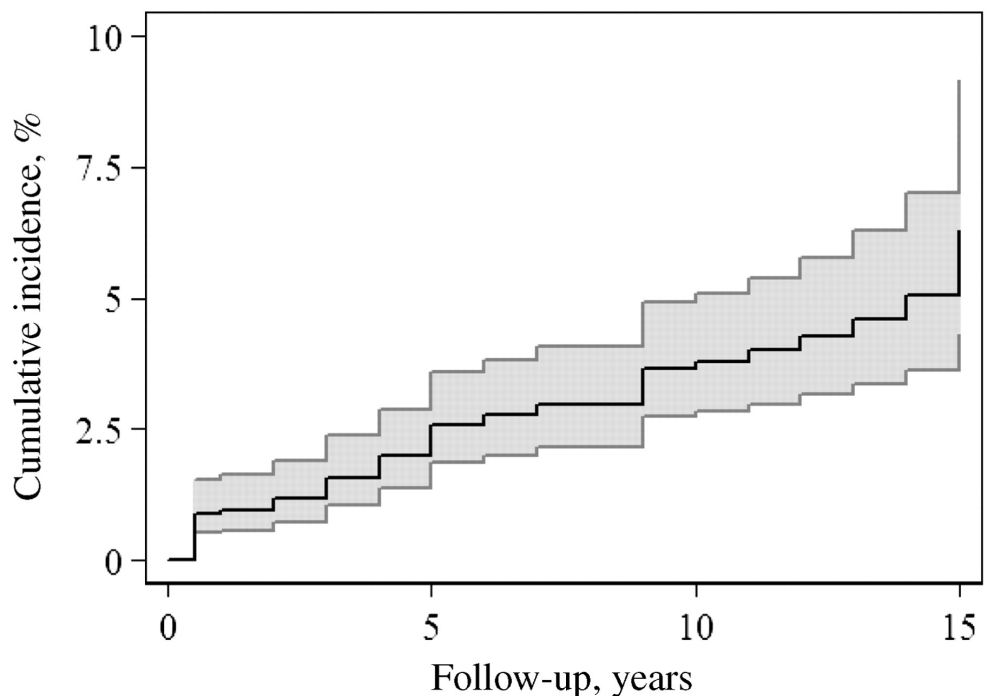
- RA-PatientInnen sind in ihrer Mobilität häufig stark eingeschränkt, sodass das Leitsymptom Dyspnoe bei Belastung aus Gründen des Belastungsmangels häufig nicht zum Tragen kommt. Eine RA-ILD bleibt daher häufig unentdeckt (42).

- Um das Auftreten einer RA-ILD beschreiben zu können, wäre ein Screening einer RA-Population vonnöten. In diesem Zusammenhang gibt es allerdings ethische Bedenken, da die Nebenwirkungen von einem HRCT (Hochauflösende Computertomographie) oder einer Lungenbiopsie, welche als Mittel der Wahl gelten, nicht außer Acht gelassen werden können.

2009 wurde eine Studie durchgeführt, in der 63 RA PatientInnen, welche durchschnittlich bereits mindestens fünf Jahre an einer RA erkrankt waren, ein Lungenscreening mittels HRCT erhielten. Die sich daraus ermittelte Prävalenz für radiologisch nachweisbare RA-ILD lag bei 44%, wobei zwei Drittel dieser PatientInnen klinisch unauffällig waren (43).

Die Prävalenz klinisch manifester RA-ILD unter an RA Erkrankten wird hingegen im Bereich von 6,3% (44), über 6,8% (45), bis hin zu 7,7% (46) beschrieben. In der erstgenannte Studie wird zudem beschrieben, dass die kumulative Inzidenz der Neuerkrankungen linear verläuft (siehe Abbildung 8) (44).

Bei der Erstdiagnose ergibt sich derzeit ein Altersgipfel von 63 bis 65 Lebensjahren (38,44).



At risk

1460

1131

741

152

Abbildung 8 - Kumulative Inzidenz von RA-ILD bei RA PatientInnen (44)

1.2.3 RA – ILD Klinik und Verlauf

Klinisch präsentieren sich UIP und NSIP, aber auch die anderen im Kapitel 1.2.1 erwähnten RA-ILD Subtypen nicht unbedingt unterschiedlich. Ein schleichender Beginn ist typisch. Leitsymptome dabei sind progrediente Dyspnoe unter Belastung (in späteren Stadien dann auch in Ruhe) und unproduktiver Husten (38). Zu den weiteren möglichen Symptomen gehören Mattigkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust, welche allerdings allesamt keine hohe Spezifität für eine ILD haben. Dieser Umstand ist auch der Grund, weshalb die Diagnose einer RA-ILD oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt wird, nachdem mögliche andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden.

Bei fortgeschrittenem Verlauf wird die Klinik häufig zusätzlich durch inspiratorisches, bibasales und „Klettverschluss-ähnliches“ Knistern und Trommelschlägelfinger als Ausdruck eines Cor Pulmonale bei pulmonaler Hypertonie beschrieben (47). Bei Progredienz der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Fibrosierung des Lungenparenchyms und dabei zur Entstehung einer restriktiven Lungenfunktionsstörung. Die Folge ist die Abnahme der Lungenkapazität und der Gasaustausch-Fläche (48).

Die häufigsten Todesursachen von PatientInnen mit einer RA-ILD sind die Ateminsuffizienz durch akute Exazerbation, eine chronische Progression der Lungenerkrankung und seltener eine infektiöse Pneumonie oder ein ARDS (49).

Bezüglich der Prognose gibt es Unterschiede zwischen einer UIP und einer NSIP. Während eine UIP (je nach Vorlaufzeit-Bias der Studien) eine mittlere Überlebenszeit von etwa 3 bis 5 Jahren aufweist, hat eine NSIP eine höhere, mittlere Überlebenszeit mit 8 bis 17 Jahren (49–51).

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2012 lässt eine weitere interessante Vermutung zu: Die Studienergebnisse belegen, dass sich der histopathologische Typ einer ILD im Verlauf ändern kann: Bei sechs PatientInnen mit bereits histopathologisch nachgewiesener NSIP wurde in einem zeitlichen Abstand von 2,5 bis 10 Jahren eine zweite Lungenbiopsie entnommen und diese histopathologisch ausgewertet. Dabei stellte sich heraus, dass sich der ILD-Typ bei allen PatientInnen geändert hatte. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die histopathologische Untersuchung nur eine Momentaufnahme eines insgesamt dynamischen Prozesses sein könnte (52).

1.2.4 RA – ILD Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik einer RA – ILD wird auf die aktuelle (Stand Oktober 2021) Empfehlung der Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) aus dem Jahr 2021 verwiesen, welche unter folgendem Link abrufbar ist: https://www.ogp.at/wp_ogp/wp-content/uploads/ILE_PocketCard_digital_2021.pdf
Im Rahmen der Diagnostik gilt das HRCT als Gold-Standard.

1.2.5 RA – ILD Risikofaktoren

Die RA-ILD Risikofaktoren sind vielfältig und werden folgend erläutert:

- rauchen (53)
- männliches Geschlecht (53)
- positiver RF (53)
- erhöhte BSG (53)
- Die Schwere der Erkrankung selbst gilt ebenfalls als Risikofaktor, welche durch den Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI) erfasst wird (53)
- positive ACCP/ACPA (54)
- Die genetische Prädisposition als Risikofaktor wird aktuell noch diskutiert: im Gegensatz zur RA (siehe Kapitel 1.1.3) sind für die RA-ILD prädisponierende genetische Variationen wenig erforscht. 1991 wurde eine Verbindung zwischen erhöhtem HLA-B40-Antigen und einer pulmonalen Manifestation erstmals erwähnt. Weitere Untersuchungen dahingehend wurden allerdings noch nicht durchgeführt (55).

Als medikamentös induzierte Risikofaktoren werden gesehen:

- Es wird vermutet, dass Behandlungen mit TNF α -Blockern die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung und Exazerbation einer bereits bestehenden RA-ILD fördern (56–58).

1.3 RA - Therapie

1.3.1 RA – Therapie allgemein

Die EULAR hat im Jahr 2010 ihre ersten Empfehlungen zur allgemeinen Therapie der RA mit DMARDs („Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs“) veröffentlicht. Seither hat der EULAR-Behandlungsalgorithmus für die RA bis ins Jahr 2019 (aktuelle Version der Empfehlungen) eine deutliche Verfestigung erfahren, was sich einerseits an der Übernahme vieler Punkte in konsekutive Neufassungen manifestierte, aber auch andererseits durch die Übernahme von wesentlichen Aspekten der EULAR-Empfehlungen in die entsprechenden Empfehlungen anderer nationaler und regionaler Gesellschaften zeigt.

Die Behandlungsempfehlungen der EULAR basieren stets auf den Daten von SLRs (systematischen Literaturrecherchen) und auf einer im Zusammenhang mit diesen Daten entwickelten Expertenmeinung.

Im Folgenden wurden diese Richtlinien nur grob zusammengefasst. Für nähere Angaben wird daher auf die Richtlinien selbst verwiesen (59).

Der EULAR-Behandlungsalgorithmus vertritt folgende Standpunkte:

1. Therapieziel ist eine Remission

Das therapeutische Ziel sollte stets die Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität sein (indexbasierte Ermittlung mittels DAS28, CDAI oder SDAI). Eine höhere Aktivität als die niedrige Krankheitsaktivität, je nach entsprechenden Scores soll nicht toleriert werden. Diesbezüglich ist auch festzuhalten, dass das Erfassen einer angestrebten Remission mittels bildgebender Verfahren als kontraproduktiv (höhere Kosten, mehr Nebenwirkungen) gesehen wird (60).

2. „Treat to target“

Die therapeutische Strategie spielt eine zentrale Rolle und sollte sich unbedingt nach den Treat-to-Target-Empfehlungen ausrichten, wonach eine Reduktion der Krankheitsaktivität auf zumindest 50% nach 3 Monaten Therapie anzustreben ist und die Erreichung des therapeutischen Ziels nach 6 Monaten vorgesehen ist (61).

3. Initial MTX (Methotrexat) + GC

Initial sollte die Therapie immer mit einer Kombination von MTX und Glukokortikoiden gestartet werden.

Für die RA stehen als Therapeutika folgende Medikamentenklassen zur Verfügung:

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, wie Diclofenac und Ibuprofen)
- Glukokortikoide
- DMARDs

Unter DMARDs wird eine große Gruppe von Medikamenten zusammengefasst, die zusätzlich zu symptomverbessernden Effekten auch krankheitsmodifizierende Eigenschaften besitzen. Sie sollen einer späteren Gelenkszerstörung vorbeugen, bzw. diese zumindest verzögern und somit die Funktionsfähigkeit der Gelenke möglichst erhalten.

Zur Gruppe der DMARDs gehören:

- csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs
- tsDMARDs: zielgerichtete synthetische DMARDs
- bDMARDs: biologische DMARDs

Zu den synthetischen DMARDs gehören:

- Methotrexat (MTX)
- Sulfasalazin (SSZ)
- Leflunomid
- JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib)
- Hydroxychloroquin
- Chloroquin

Zu den biologischen DMARDs gehören:

- Antagonisten gegen IL-1
- Antagonisten gegen IL-6
- Antagonisten gegen $TNF\alpha$ ($TNF\alpha$ -Blocker)
- Inhibitoren der Stimulation von B-Lymphozyten und T-Zellen

Tabelle 3 - Übersicht über die wichtigsten DMARDs in der RA Therapie

Wirkmechanismus	Wirkstoff
Antagonist gegen IL-1	Anakinra
Antagonist gegen IL-6	Tocilizumab
Antagonisten gegen TNF α	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab
T-Zell-Inhibitor: verhindert die T-Zell-Co-Stimulation	Abatacept
B-Zell-Inhibitor: bindet an B- Zellen und leitet ihre Apoptose ein.	Rituximab

Beim Therapiealgorithmus der EULAR handelt es sich um ein dreiteiliges Stufenschema. Der Therapieverlauf wird je nach Therapieerfolg in drei Phasen gegliedert, wobei ein Übertritt in die nächste Phase einem Therapieversagen des vorherigen Therapieschemas entspricht. Dementsprechend werden mit jeder Phase zusätzliche oder alternative Medikamente oder Medikamentenkombinationen mit stärkerem Effekt, oder anderen Wirkmechanismen, aber auch mit höherem Nebenwirkungsprofil, empfohlen.

Phase 1

Bei Diagnose von einer RA wird so früh wie möglich ein synthetisches DMARD - MTX ist das Medikament der Wahl - mit einer kurzfristigen Corticosteroidtherapie verschrieben. Bei vorhandenen Kontraindikationen bezüglich MTX wird Leflunomid oder Sulfasalazin empfohlen. Der Therapieerfolg wird nach drei Monaten eruiert und evaluiert, bei Effizienz, sprich Remission oder zumindest niedrigerer Aktivität der Erkrankung, erfolgt die Fortführung der bisherigen Therapie mit kontinuierlicher Dosisreduktion unter stetiger Überwachung der RA-Aktivität. Kann die RA mit dieser Initialtherapie nicht verbessert werden, erfolgt der Übergang in Phase 2 des Therapiealgorithmus:

Phase 2

Bei Ineffizienz des Therapieschemas gemäß Phase 1, wird das individuelle Risikoprofil der/des Patientin/en analysiert. Risikofaktoren sind hierbei positiver RF, positive ACPA, hohe Krankheitsaktivität, früher Gelenksschaden und Nichtansprechen auf mehr als zwei synthetische DMARDs.

Bei hohem Risiko für einen schweren Verlauf soll die Therapie mit einem biologischen DMARD oder einem JAK-Inhibitor ergänzt werden.

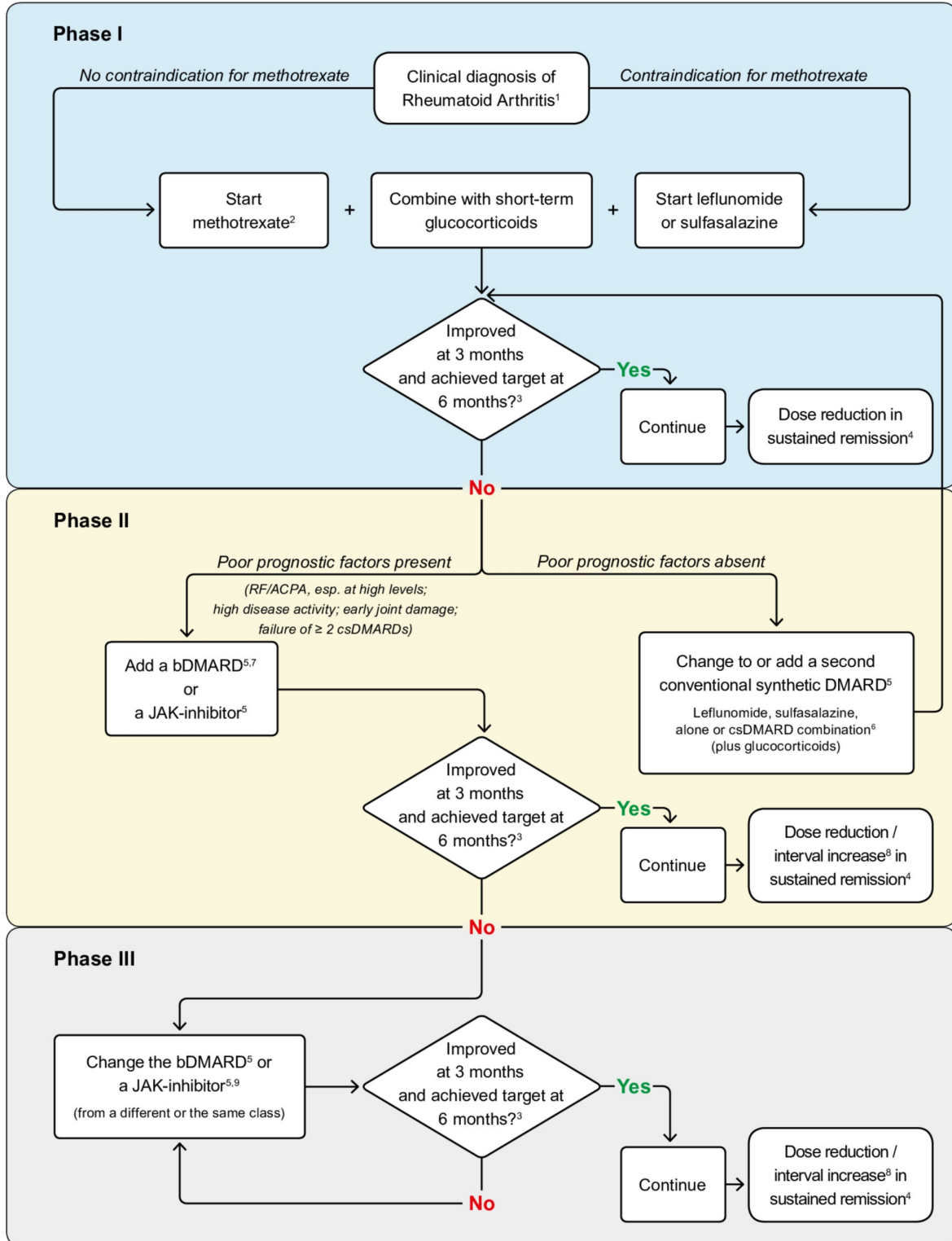
Bei niedrigem Risiko wird das aktuelle, synthetische DMARD entweder durch ein anderes synthetisches DMARD ersetzt, oder es wird ein weiteres synthetisches DMARD zur Therapie hinzugefügt. Die am häufigsten verschriebenen Kombinationen umfassen MTX, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin. Bei Ineffizienz des alternativen, synthetischen DMARDs, oder der synthetischen DMARDs Kombination, wird simultan zu einem hohem Risiko für einen schweren Verlauf, welches sich aus den zuvor erwähnten Kriterien ergibt, weiter therapiert.

Wieder wird der Erfolg der Therapie nach drei Monaten kontrolliert und bei Effizienz, sprich Remission oder zumindest niedriger Aktivität der RA, die bisherige Therapie bei kontinuierlicher Dosisreduktion und stetiger Überwachung der RA-Aktivität fortgeführt. Andernfalls wird in Phase 3 des Therapiealgorithmus übergegangen:

Phase 3

Bei Ineffizienz der bisherigen Therapie wird das biologische DMARD oder der JAK-Inhibitor durch ein anderes Medikament derselben, oder auch einer anderen Medikamentenklasse ersetzt und die Wirksamkeit in 3 bis 6 Monaten kontrolliert. Bei anhaltender Remission ist das Ziel, die niedrigste Dosis bei noch anhaltender Remission zu finden, was unter stetiger Überwachung zu erfolgen hat, andernfalls wird nach dem „try and error“ Prinzip das biologische DMARD bzw. der JAK-Inhibitor gewechselt.

Tabelle 4 - Euler Therapiealgorithmus bei RA (59)



1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.

2. Methotrexate should be part of the first treatment strategy. While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.

3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.

4. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.

5. Consider contraindications and risks.

6. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.

7. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages.

8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD.

9. Efficacy and safety of bDMARDs after JAK-inhibitor failure is not fully known; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. Efficacy and safety of a JAK-inhibitor after insufficient response to a previous JAK-inhibitor is unknown.

1.3.2 synthetische DMARDs am Beispiel von Methotrexat

Unter dem Begriff der Basistherapeutika werden verschiedene Pharmaka zusammengefasst, deren Anwendungsgebiet vor allem in der Therapie entzündlich rheumatischer Erkrankungen liegt. Obwohl sie sich hinsichtlich ihres genauen Wirkmechanismus unterscheiden, haben sie doch einige Eigenschaften gemein.

Die klinisch erkennbare Wirkung nahezu aller zur Verfügung stehender Substanzen tritt mit einer gewissen Verzögerung ein. Der Zeitraum bis zur vollen Wirksamkeit beträgt abhängig von der verwendeten Substanz und dem individuellen Ansprechen 4-16 Wochen (19).

Die Wirkung dieser Medikamente beruht auf einem Eingriff auf die entzündungsauslösenden Mediatoren, mit dem Ziel, eine Reduzierung der destruirenden Krankheitsprozesse herbeizuführen bzw. eine Remission zu bewirken (62,63). Eine Basistherapie ist auch bei noch nicht gesicherter RA etabliert, wodurch man das Fortschreiten der Erkrankung möglichst rasch vermeiden möchte (13). Das Ziel der Therapie mit DMARDs ist stets die Remission, oder zumindest das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität, wobei eine stetige Therapiekontrolle (beispielsweise über DAS28) eine zentrale Rolle im Therapieschema einnimmt (siehe Tabelle 4).

In Hinblick auf diese Arbeit wird in weiterer Folge vor allem auf den Wirkstoff Methotrexat eingegangen.

Methotrexat

Als sich über die Tumorforschung herausstellte, dass Folsäure beim Syntheseprozess von Nucleotiden eine zentrale Rolle spielt, wurde in weiterer Folge versucht, wirksame Folsäureantagonisten zu erforschen. Schließlich wurde 1955 Methotrexat entwickelt, welches über die Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase die Bildung von Tetrahydrofolsäure inhibiert. MTX wurde vorerst ausschließlich in der Tumorthherapie eingesetzt, bis sich herausstellte, dass durch die Hemmung der Tetrahydrofolsäurebildung auch die Proliferation von T-Lymphozyten und folglich auch die Zytokinsynthese inhibiert werden kann (63).

MTX stellt inzwischen das Mittel erster Wahl bei der RA dar, was vor allem auch an der meist guten Verträglichkeit liegt. Es wird bei der RA als Initialmedikation

eingesetzt und kommt in weiterer Folge in allen drei Phasen des EULAR-Therapiealgorithmus zum Einsatz (13,59).

Als Nebenwirkungen wurden gastrointestinale Störungen, Leberschädigungen, Thrombozytopenie, Nierenschädigungen und Impotenz beobachtet, sowie Depression und Antriebslosigkeit. Besondere Vorsicht ist bei Frauen im gebärfähigen Alter geboten, da eine teratogene Wirkung von MTX auch bei niedriger Dosierung bekannt ist. Aus diesem Grund sollte eine MTX-Therapie nur in Verbindung mit strikter Empfängnisverhütung angewandt werden (62).

Aus den vorhin erwähnten Nebenwirkungen lassen sich auch die Kontraindikationen für MTX ableiten: Schwangerschaft und Stillzeit, Leber- und/oder Niereninsuffizienz, Immundefizienz, erhöhter Alkoholkonsum und Ulzera des Gastrointestinaltrakts (59,63).

1.3.3 TNF Inhibitoren am Beispiel von Infliximab

Alle Biologicals besitzen eine immunsuppressive Wirkung. Aus diesem Grund müssen vor Beginn einer Biological-Therapie akute Infektionen und chronische Infektionskrankheiten insbesondere die Tuberkulose und die chronische Hepatitis ausgeschlossen werden, sowie gegebenenfalls der Impfschutz aufgefrischt werden (63).

Der 1975 entdeckte TNF spielt seit 1991, als die Rolle von TNF in der Pathogenese der RA bestätigt wurde, eine gewichtige Rolle in der Therapie derselben (64,65). $\text{TNF}\alpha$ vermittelt seine Wirkung über TNF-Rezeptoren, die an der Zelloberfläche nahezu aller Zellen exprimiert werden. Aufgabe dieser Rezeptoren ist es, die Aktivität des TNF über das Abfangen von überschüssigem $\text{TNF}\alpha$ zu regulieren. Bei RA-PatientInnen ist diese Regulation sehr wahrscheinlich gestört, sodass man bei diesen erhöhte $\text{TNF}\alpha$ -Konzentrationen nachweisen kann, die in weiterer Folge zu Synovialitis und Gelenksdestruktionen führen. Da außerdem bekannt ist, dass $\text{TNF}\alpha$ auch teilweise an der Produktion von IL-1 und IL-6 beteiligt ist, welche in der Pathogenese der RA ebenfalls eine gewichtige Rolle spielen (siehe Kapitel 1.1.4), können durch $\text{TNF}\alpha$ -Blocker somit auch diese gehemmt werden (63).

In Hinblick auf diese Arbeit wird in weiterer Folge vor allem auf den Wirkstoff Infliximab eingegangen.

Infliximab

Infliximab bindet sowohl freies als auch membrangebundenes TNF α und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF α . Es ist indiziert bei RA mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität bei erwachsenen PatientInnen, bei Morbus Bechterew, Psoriasis Arthropathie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und der Ankolysierender Spondylitis. Es wird fast ausschließlich in Kombination mit MTX verabreicht. Als Nebenwirkungsprofil wurden lokale und generalisierte Infusionsreaktionen wie Juckreiz, Rötung, Fieber, Müdigkeit oder Übelkeit, sowie leichte bis mäßig schwere Infektionen des oberen Respirationstrakts beobachtet (63).

1.3.4 Pulmonale Nebenwirkungen in der RA-Therapie

Methotrexat-induzierte Pneumonitis (MTX-P)

Die MTX-P wurde erstmals Anfang der 1970er Jahre entdeckt (66). Seitdem wurden immer wieder Fälle bezüglich einer MTX-P bekannt (67,68). Die MTX-P beschreibt eine interstitielle und/oder alveoläre Inflammation, die nicht infektiös, sondern durch eine Hypersensitivitätsreaktion bedingt ist (69,70). Klinisch drückt sie sich vor allem mit Dyspnoe (93% der PatientInnen), nicht-produktivem Husten (83%) und Fieber (20%) aus (71). Prinzipiell muss festzuhalten werden, dass die Evidenz über MTX-P durch die wenigen Fallzahlen sehr gering ist. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse von Studien mit Vorbehalt zu interpretieren.

Für die Diagnose einer MTX-P wurden 1997 Kriterien ausgearbeitet, welche nachfolgend erläutert werden.

Major Kriterien

1. Histopathologisch verifizierte Hypersensitivitäts- Pneumonitis ohne, dass pathogene Organismen nachgewiesen werden können
2. Radiologischer Nachweis von alveolären oder interstitiellen Infiltraten der Lunge
3. kein Nachweis von pathogenen Organismen im Blut
bei Husten: kein Nachweis von pathogenen Organismen im Sputum (sofern dieser produziert wird) (71)

Minor Kriterien

- Dyspnoe < 8 Wochen
- Nicht-produktiver Husten
- Sättigung < 90% bei Erstuntersuchung
- Diffusionskapazität für CO < 70% der Altersnorm
- Leukozyten < 15000/mm³ (71)

Eine MTX-P gilt als gesichert, wenn Major Kriterium 1, oder 2 in Kombination mit 3 positiv zu werten sind und zusätzlich drei der fünf Minor Kriterien zutreffen (71).

Inzidenz, Prävalenz und Mortalität sind schlecht erforscht. 1994 wurde in einem Artikel eine Prävalenz von 1/49 Patientenjahre angegeben und 1997 wurde in einer retrospektiven Studie eine Mortalität von 17% errechnet (71,72).

In derselben Studie wurde zudem ermittelt, dass fast 50% der PatientInnen innerhalb der ersten 7 Monate der MTX-Therapie an MTX-P erkrankten (71).

Bezüglich der Risikofaktoren für eine MTX-P konnten höheres Alter, Diabetes mellitus, pleuropulmonale Manifestation einer rheumatoiden Arthritis und die vorherige Einnahme von DMARDs ermittelt werden (70). Umgekehrt muss allerdings festgehalten werden, dass eine MTX-Therapie nicht für die Entwicklung einer Lungenfibrose prädisponierend ist (44,73).

Durch biologische DMARDs induzierte ILD

Insbesondere bezüglich der TNF α -Blocker gibt es weiterhin eine widersprüchliche Datenlage. Sie können einerseits eine ILD induzieren, andererseits jedoch auch zu einer Besserung dieser führen. Dieses Phänomen konnte auch bei Tierversuchen bestätigt werden, bei denen TNF α -Blocker sowohl profibrotische als auch antifibrotische Effekte zeigten (74).

In einer Pubmed-Recherche über den Zeitraum von 20 Jahren (1990-2010) konnten 122 Fälle identifiziert werden, welche durch biologische DMARDs entweder induziert oder exazerbiert wurden. 89% der erkrankten PatientInnen hatten einen TNF α -Blocker im Rahmen einer RA-Therapie erhalten, wobei 47% Etanercept, 46% Infliximab, 3% Rituximab und 2,5% Adalimumab erhalten haben (58). Aus denselben Daten wurde eine Prävalenz von 0,5 – 3% ermittelt, welche auch den Prävalenzen für Etanercept (Prävalenz = 0,6%) und für Infliximab (0,5%) aus anderen Studien entspricht (57,58,75).

Die Mortalität betrug bei neu entstandener ILD 29%, bei präexistenter ILD sogar zwei Drittel. Bei den PatientInnen ohne vorbestehende RA-ILD, die nicht starben, kam es nach Beendigung der TNF α -Therapie zur Rückbildung der ILD (76).

Als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität wurden ein Alter > 65, spätere Manifestation der ILD und präexistente ILD-Erkrankung identifiziert. Die häufigsten klinischen Symptome waren akute Dyspnoe (83%), Fieber (40%) und Husten (35%) (58,76).

Abschließend muss allerdings festgehalten werden, dass es sehr schwierig ist, signifikante epidemiologische Daten zu sammeln. Dieser Umstand gründet auf folgendem Problem: Medikamenten-induzierte Lungenveränderungen und eine RA-ILD können sich histopathologisch gleichen und sind generell eine seltene Komplikation, weshalb sie oft schwierig zu diagnostizieren sind. Es bräuchte sehr große RA-Patientenkollektive, um eine Kausalität zwischen Medikament und ILD zu errechnen.

Eine Behandlung mit MTX (Methotrexat) wird nicht mit einem erhöhten Auftreten von RA-ILD assoziiert (44).

2 Material und Methoden

2.1 Ziel

Bei dieser retrospektiven Studie wird eine Analyse aller Abbrüche der TNF α -Blocker Therapien unter Infliximab bei RA PatientInnen im Zeitraum von 2005 bis 2019 durchgeführt. Dabei wird das Augenmerk vor allem daraufgelegt, welcher Anteil der PatientInnen eine RA-ILD während der Therapie entwickelt haben könnte. Zudem werden alle Therapieabbrüche infolge einer vermeintlichen Unverträglichkeitsreaktion gegenüber der Medikation genauer begutachtet, um herauszufinden, wie viele dieser Therapieabbrüche möglicherweise durch eine Exazerbation einer ILD und nicht durch eine allergische Reaktion herbeigeführt wurden.

2.2 PatientInnen

Es erfolgt eine Datenerhebung von 253 männlichen und weiblichen PatientInnen (53,4% Frauenanteil) im Alter von 19 bis 91 Jahren mit einer TNF α -Blocker aufgrund einer entzündlichen rheumatologischen Gelenkerkrankung an der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie. Diese PatientInnen mussten die Therapie im Zeitraum von 2005 bis 2019 aus unterschiedlichen Gründen abbrechen. Zur Altersangabe wird angemerkt, dass stets das Alter am Tag des Therapieabbruchs erfasst wurde.

Als Hauptzielgrößen sind einerseits RA PatientInnen und andererseits all jene Therapieabbrüche derselben zu verstehen, welche aufgrund einer allergischen Reaktion abgebrochen wurden.

Als Nebenzielparameter sind alle Therapieabbrüche von RA PatientInnen zu verstehen, welche aufgrund einer ILD Exazerbation unter TNF α -Blocker Therapie stattgefunden haben.

2.3 Methodik

Es erfolgt eine retrospektive Datenauswertung von RA PatientInnen mit TNF α -Blocker Behandlung, nach Durchsicht der archivierten ambulanten Papierkarteien bzw. des MEDOCS-Systems und Auswertung des ambulanten RCQM Registers von 2005 bis 2019.

Neben der medizinischen Vorgeschichte, ILD Symptomatik und des Therapieverlaufs werden u.a. die Risikofaktoren (ACCP-Antikörper, Rheumafaktor, Geschlecht, Dauer der RA, Raucheranamnese, Pre-ILD), die Dauer der TNF α -Blocker Therapie, die Krankheitsdauer sowie der Grund des Therapieabbruchs erhoben. Beim Vorliegen einer Unverträglichkeitsreaktion werden zudem die Symptome derselben eruiert.

Spezifische allergische Symptome (u.a. Rhinitis allergica, Sinusitis, juckendes Hautexanthem, Urtikaria, allergische Konjunktivitis, Durchfall, Übelkeit bis hin zur Hypotonie, Atemnot und Anaphylaxie) werden dabei von nicht allergischen Symptomen (u.a. Atemnot/trockener Husten ohne Hinweis auf allergische systemische Beteiligung) unterschieden.

2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten werden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Zur Identifikation von Risikofaktoren werden Odds-Ratios mit Hilfe von einer logistischen Regressionsanalyse berechnet.

3 Ergebnisse und Resultate

3.1 Von 90 RA-PatientInnen lag der Frauenanteil bei 75,6%

Im Zuge der Untersuchungen wurden insgesamt 253 PatientInnen, die im Zeitraum von 2005 bis 2019 an der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie im Rahmen Ihrer entzündlichen rheumatologischen Gelenkserkrankung ihre TNF α -Blocker Therapie abgebrochen hatten, untersucht. Diese PatientInnen waren im Alter von 19 bis 91 Jahren (Alter zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs), wobei 118 männliche und 135 weibliche PatientInnen erfasst wurden. 90 PatientInnen (35,6%) der 253 erhielten diese Therapie aufgrund einer RA, weshalb diese PatientInnen mithilfe der archivierten ambulanten Papierkarteien bzw. des MEDOCS-Systems und des ambulanten RCQM Registers genauer untersucht wurden. Unter den 90 RA-PatientInnen waren 68 Frauen (75,6%) und 22 Männer (24,4%).

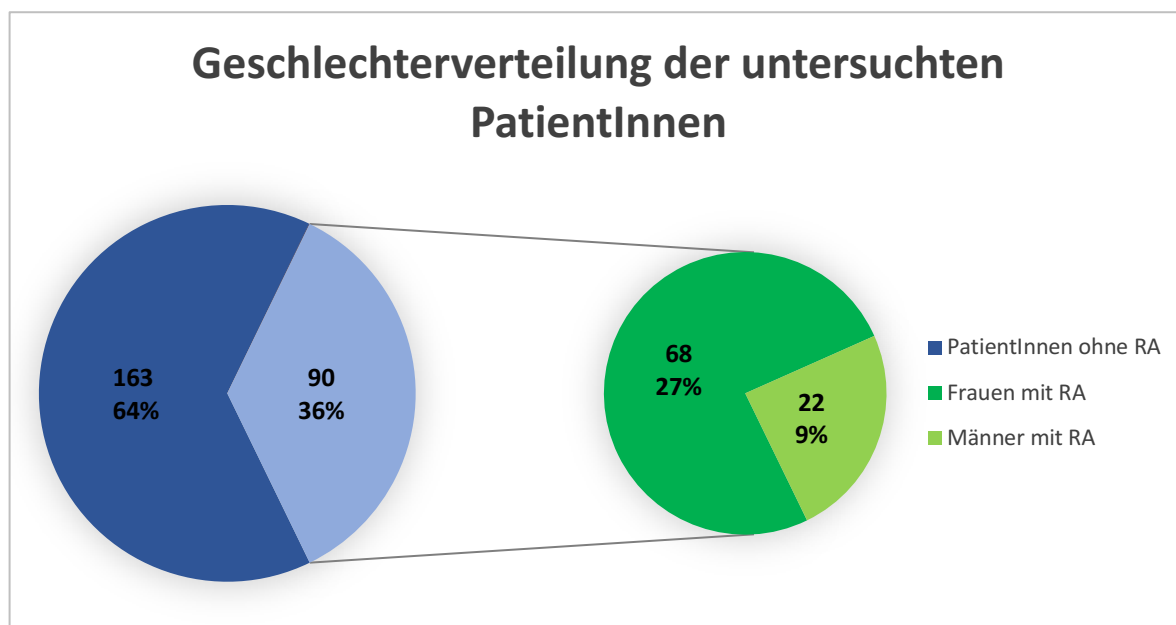


Diagramm 2 - Geschlechterverteilung der untersuchten PatientInnen

3.2 85,3% der Frauen waren RF positiv

Zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs wurde bei den Frauen ein Durchschnittsalter von 60,9 Jahren erhoben, wobei sie zwischen 21 und 83 Jahre alt waren. Der durchschnittliche BMI dieser Kohorte lag bei 26,4 (min. BMI = 15,4; max. BMI = 40,2; Median = 26,0). Bezüglich der Risikofaktoren für eine RA wurden 21 Raucherinnen (30,9%), 58 Patientinnen mit positivem RF (85,3%) und 56 mit positiven ACCP-AK (82,4%) identifiziert.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der RA-Frauen lag bei 13,2 Jahren (min. Wert: 1 Jahr; max. Wert 45 Jahre; Median: 10 Jahre). Dieser Wert errechnet sich durch die Zeitspanne zwischen dem Jahr der RA-Erstdiagnose bis zum Therapieabbruch. Bei einer Patientin konnte das Jahr der Erstdiagnose nicht erhoben werden.

Die Aktivität der RA wurde anhand des SDAI, CDAI, bzw. DAS28 Scores zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs bewertet. Dabei wurde erhoben, dass sich vier Patientinnen (5,9%) in Remission befanden, bei elf Patientinnen (16,2%) eine niedrige, bei 31 Patientinnen (45,6%) eine moderate und bei 13 Patientinnen (19,1%) eine hohe Aktivität der RA festgestellt werden konnte. Im Falle der übrigen neun Patientinnen (13,2%) konnten keine ausreichenden Daten erhoben werden, um eine adäquate Beurteilung der RA Aktivität durchführen zu können.

3.3 Der Anteil der Raucher bei den Männern lag bei 40,9%

Zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs wurde bei den Männern ein Durchschnittsalter von 55,6 Jahren erhoben, wobei sie zwischen 33 und 79 Jahre alt waren. Der durchschnittliche BMI der männlichen Kohorte lag bei 26,8 (min. BMI = 20,0; max. BMI = 38,3; Median = 26,2). Bezüglich der Risikofaktoren für eine RA wurden neun Raucher (40,9%), 18 Patienten mit positivem RF (81,8%) und 17 mit positiven ACCP-AK (77,3%) identifiziert.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der RA-Männer lag bei 17,4 Jahren (min. Wert: 1 Jahr; max. Wert 50 Jahre; Median: 13,5 Jahre). Dieser Wert errechnet sich simultan zu jenem der RA-Frauen. Bei einem Patienten konnte das Jahr der Erstdiagnose nicht erhoben werden.

Die Aktivität der RA wurde ebenfalls anhand des SDAI, CDAI, bzw. DAS28 Scores zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs bewertet. Dabei wurde erhoben, dass sich fünf Patient (22,7%) in Remission befanden, bei fünf Patienten (22,7%) eine

niedrige, bei sieben Patienten (31,8%) eine moderate und bei drei Patienten (13,6%) eine hohe Aktivität der RA festgestellt werden konnte. Aufgrund fehlender Daten konnte bei den restlichen zwei Patienten (9,1%) keine adäquate Beurteilung der RA Aktivität durchgeführt werden.

Tabelle 5 - demographische Daten der RA-PatientInnen allgemein

	Frauen mit RA (n=68)	Männer mit RA (n=22)
Alter [Jahre]	52 ± 31	56 ± 23
Durchschnittsalter [Jahre]	60,9	55,6
Durchschnittlicher BMI	26,4	26,8
Verteilung BMI	Minimum: 15,4 Maximum: 40,2 Median: 26,0	Minimum: 20,0 Maximum: 38,3 Median: 26,2
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	13,2	17,4
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 1 Maximum: 45 Median: 10	Minimum: 1 Maximum: 50 Median: 14
Anzahl der RaucherInnen	21 (30,9%)	9 (40,9%)
RF positiv	58 (85,3%)	18 (81,8%)
ACCP-AK positiv	56 (82,4%)	17 (77,3%)
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 4 (5,9%) Niedrige Aktivität: 11 (16,2%) Moderate Aktivität: 31 (45,6%) Hohe Aktivität: 13 (19,1%)	Remission: 5 (22,7%) Niedrige Aktivität: 5 (22,7%) Moderate Aktivität: 7 (31,8%) Hohe Aktivität: 3 (13,6%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	9 (13,2%)	2 (9,1%)

3.4 Gliederung der PatientInnenkohorten infolge der Abbruchgründe

Wie bereits unter 2.1 erwähnt, war das Ziel dieser Auswertung die Analyse aller Abbrüche der TNF α -Blocker Therapien bei RA PatientInnen hinsichtlich jenes Anteils der PatientInnen, welcher möglicherweise eine RA-ILD während der Therapie entwickelt haben könnte. Dafür wurden auch alle Therapieabbrüche infolge einer vermeintlichen Unverträglichkeitsreaktion gegenüber der Medikation genauer begutachtet, um herauszufinden, wie viele dieser Therapieabbrüche möglicherweise durch eine Exazerbation der ILD und nicht durch eine allergische Reaktion verursacht wurden.

Um diese Untersuchungen durchführen zu können, wurden die PatientInnenkohorten gemäß ihrer Abbruchgründe gegliedert und einzeln beschrieben.

Die unterschiedlichen Abbruchgründe waren folgende:

- **Kohorte 1:** Therapieabbruch aufgrund einer Unverträglichkeit
- **Kohorte 2:** Therapieabbruch aufgrund einer Remission
- **Kohorte 3:** Therapieabbruch aufgrund einer unzureichenden Wirkung bzw. eines Wirkungsverlusts
- **Kohorte 4:** Therapieabbruch aufgrund einer Therapieverweigerung bzw. Betreuung der/des Patientin/Patienten durch eine andere zuständige Abteilung (fehlende Daten)
- **Kohorte 5:** Therapieabbruch aufgrund einer Medikamentenumstellung
- **Kohorte 6:** Therapieabbruch aufgrund eines Infekts
- **Kohorte 7:** Therapieabbruch aufgrund einer vorhandenen Kontraindikation

Die Untersuchungen haben folgende Gruppenverteilungen ergeben:

Tabelle 6 - Gliederung der Kohorten gemäß Abbruchgrund der TNF α -Blocker Therapie

	Gesamt [n]	Frauen [n]	Männer [n]
Kohorte 1	19 (21,1%)	14 (73,7%)	5 (26,3%)
Kohorte 2	7 (7,8%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Kohorte 3	38 (42,2%)	30 (78,9%)	8 (21,1%)
Kohorte 4	11 (12,2%)	10 (90,9%)	1 (9,1%)
Kohorte 5	6 (6,7%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Kohorte 6	7 (7,8%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)
Kohorte 7	2 (2,2%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)

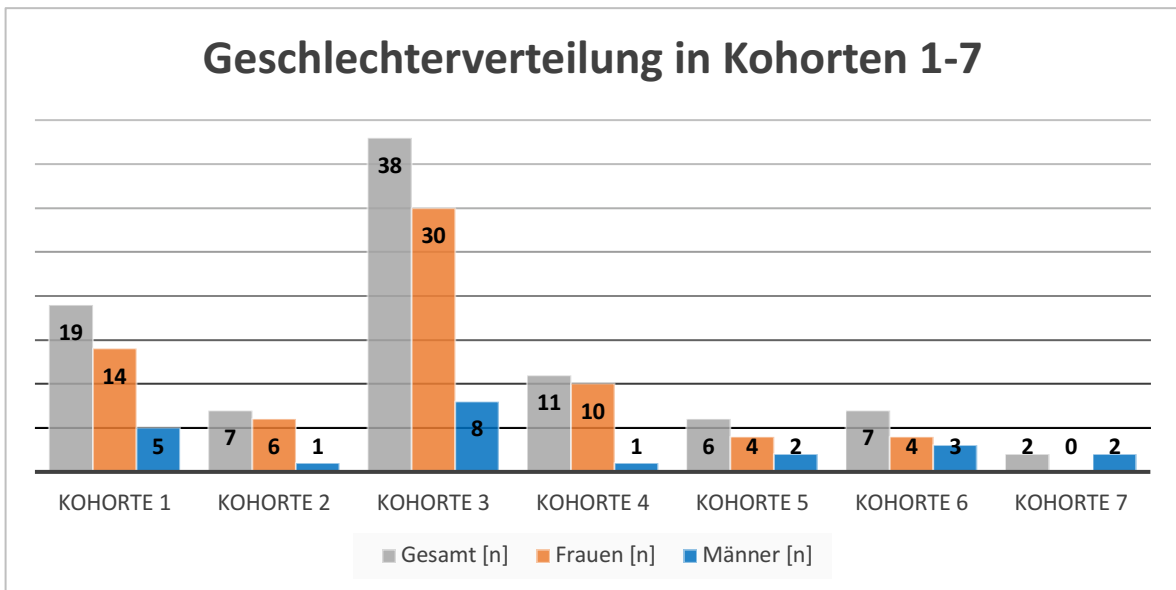


Diagramm 3 - Geschlechterverteilung in Kohorten 1-7

Um zukünftigen Untersuchungen mit den erfassten Daten dienlich zu sein, werden der Vollständigkeit halber die demographischen Daten aller erfassten Kohorten nachstehend in Übersichtstabellen dargestellt, während die Kohorte 1 genauer beschrieben und unterteilt wird.

3.4.1 21,1% der Therapien wurden aufgrund einer vermeintlichen Unverträglichkeit abgebrochen

Die erste Kohorte beschreibt jene PatientInnen, deren Therapieabbruch durch eine Unverträglichkeitsreaktion verursacht wurde. Dieser Kohorte gehören 19 PatientInnen an (21,1%), wobei sich die Gruppe aus 14 Frauen (73,7%) und fünf Männern (26,3%) zusammensetzt. Die PatientInnen sind zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs durchschnittlich 53,8 Jahre alt und haben einen durchschnittlichen BMI von 26,8 (siehe Tabelle 7).

In dieser Kohorte befinden sich 9 RaucherInnen. Bei 18 PatientInnen konnte ein RF-IgM nachgewiesen werden und bei 16 PatientInnen Antikörper gegen ACCP.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs dieser Kohorte beträgt 11,9 Jahre (siehe Tabelle 7).

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Infliximab beträgt 21 Monate, während welchen jeder/jedem Patientin/Patienten im Schnitt 11,1 Injektionen verabreicht wurden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 1 allgemein

	Kohorte 1 Unverträglichkeit (n=19; 21,1%)
Geschlechterverteilung	♀ = 14 (73,7%) ♂ = 5 (26,3%)
Alter [Jahre]	52 ± 26
Durchschnittsalter [Jahre]	53,8
Durchschnittlicher BMI	26,8
Verteilung BMI	Minimum: 16,8 Maximum: 40,3 Median: 24,4
Anzahl der RaucherInnen	9 (47,4%)
RF-IgM positiv	18 (94,7%)
ACCP-AK positiv	16 (84,2%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	11,9
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 1 Maximum: 45 Median: 7
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	21
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 1 Maximum: 178 Median: 4
Durchschnittliche Infliximab Gaben	11,1

Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 2 Maximum: 50 Median: 4
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 1 (5,3%) Niedrige Aktivität: 1 (5,3%) Moderate Aktivität: 11 (57,9%) Hohe Aktivität: 2 (10,5%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	n=4 (21,1%)

Um die erhobenen Daten dieser Untergruppe besser darstellen und beschreiben zu können, wird diese nun in die Kohorten „Kohorte 1–1 Unverträglichkeit“, und „Kohorte 1-2 Mögliche ILD“ gegliedert.

3.4.1.1 Bei 15 PatientInnen wurden klassische Symptome einer Unverträglichkeit diagnostiziert

Bei 15 PatientInnen wurden zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs typische Symptome einer Unverträglichkeitsreaktion (Hypotonie, Schwindel, Synkope, Kollaps, Stridor, Rhinitis, Sinusitis, Urtikaria, Hautexanthem, Flush, Nausea, Emesis und Diarrhoe) diagnostiziert (siehe Diagramm 4). Diese PatientInnen wurden mittels TNF α -Blocker durchschnittlich 7,4 Monate lang therapiert und erhielten in diesem Zeitraum im Schnitt 5,5 Infliximab-Gaben (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 1-1 mit Symptomen einer klassischen Unverträglichkeit

	Kohorte 1-1 Unverträglichkeit (n=15; 16,7%)
Geschlechterverteilung	♀ = 10 (66,7%) ♂ = 5 (33,3%)
Alter [Jahre]	52 \pm 26
Durchschnittsalter [Jahre]	50,7
Durchschnittlicher BMI	27,8
Verteilung BMI	Minimum: 20,3 Maximum: 40,3 Median: 24,7
Anzahl der RaucherInnen	8 (53,3%)
RF-IgM positiv	14 (93,3%)
ACCP-AK positiv	13 (86,7%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	9,3
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 1 Maximum: 24 Median: 7
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	7,4

Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 1 Maximum: 30 Median: 4
Durchschnittliche Infliximab Gaben	5,5
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 2 Maximum: 15 Median: 4
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 1 (6,7%) Niedrige Aktivität: 1 (6,7%) Moderate Aktivität: 8 (53,3%) Hohe Aktivität: 2 (13,3%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	3 (20,0%)
Vortherapie mit TNFα-Blocker	11 (73,3%)
Nachtherapie mit TNFα-Blocker	11 (73,3%)
Zusätzliche Therapie:	MTX 6 (40,0%)
	Leflunomid 1 (6,7%)
	NSAR 14 (93,3%)
	Kortison 6 (40,0%)

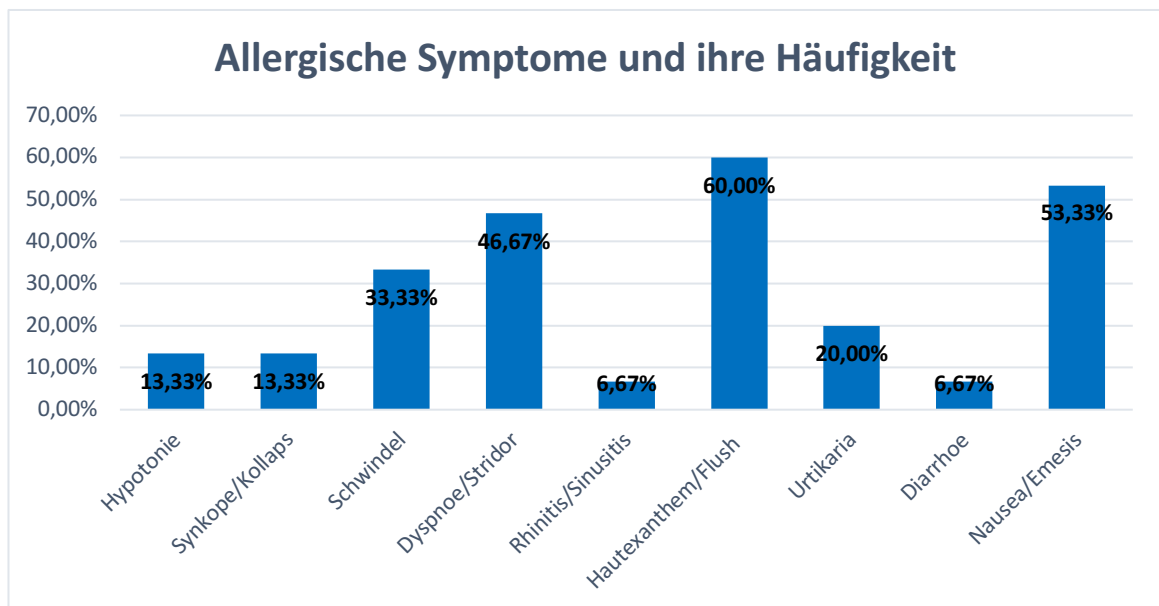


Diagramm 4 - allergische Symptome und ihre Häufigkeit

3.4.1.2 Bei vier PatientInnen wurden für eine Unverträglichkeit untypische Symptome diagnostiziert

Bei vier (weiblichen) Patientinnen wurden zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs keine typischen Symptome einer Unverträglichkeitsreaktion diagnostiziert, sondern jede dieser Patientinnen gab an, unter Dyspnoe mit trockenem Husten zu leiden (siehe Diagramm 5). Es wurde jede Patientin mittels Thorax-CT untersucht, wobei in einem Fall eine ILD, einmal eine nicht-spezifische interstitielle Lungenfibrose

und zweimal eine COPD (=chronic obstructive pulmonary disease) mit Lungenfibrose diagnostiziert wurden.

Die Patientinnen wurden durchschnittlich 74 Monate lang mit TNF α -Blocker therapiert und erhielten in diesem Zeitraum im Schnitt 26,5 Infliximab-Gaben.

Eine dieser Patientinnen verstarb fünf Jahre nach der Diagnose einer RA-ILD (und dem darauf folgenden Therapieabbruch) im Alter von 71 Jahren (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 1-2 mit möglicher ILD

	Kohorte 1-2 Mögliche ILD (n=4; 4,4%)
Geschlechterverteilung	♀ = 4 (100,0%) ♂ = 0 (0,0%)
Alter [Jahre]	65,5 \pm 2,5
Durchschnittsalter [Jahre]	65,5
Durchschnittlicher BMI	22,9
Verteilung BMI	Minimum: 16,8 Maximum: 26,0 Median: 24,4
Anzahl der RaucherInnen	1 (25,0%)
RF-IgM positiv	4 (100,0%)
ACCP-AK positiv	3 (75,0%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	21,8
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 4 Maximum: 45 Median: 19
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	74
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 1 Maximum: 178 Median: 58,5
Durchschnittliche Infliximab Gaben	26,5
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 3 Maximum: 50 Median: 26,5
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 0 (0,0%) Niedrige Aktivität: 0 (0,0%) Moderate Aktivität: 3 (75,0%) Hohe Aktivität: 0 (0,0%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	1 (25,0%)
Vorthherapie mit TNFα-Blocker	1 (25,0%)
Nachtherapie mit TNFα-Blocker	1 (25,0%)
Zusätzliche Therapie:	Azathioprin 1 (25,0%)
	MTX 2 (50,0%)
	NSAR 3 (75,0%)
	Kortison 1 (25,0%)

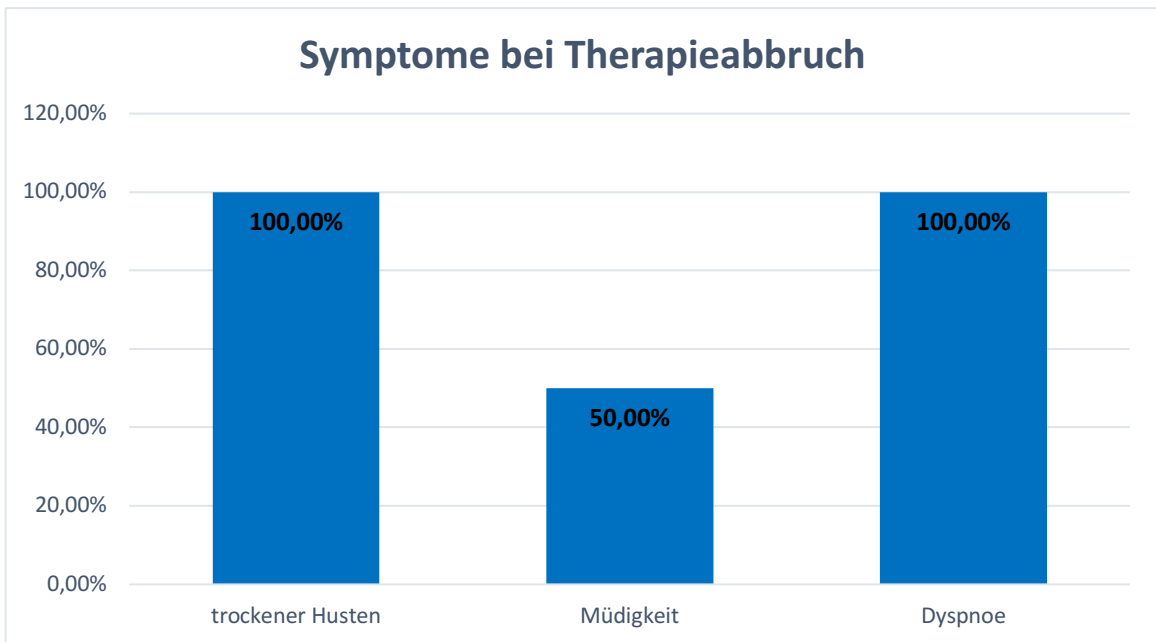


Diagramm 5 - Symptome zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs

3.4.2 7,8% der PatientInnen erreichten unter der Therapie eine

Remission der RA

Tabelle 10 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 2

	Kohorte 2 Remission (n=7; 7,8%)
Geschlechterverteilung	♀ = 6 (85,7%) ♂ = 1 (14,3%)
Alter [Jahre]	74 ± 8
Durchschnittsalter [Jahre]	71,6
Durchschnittlicher BMI	27,1
Verteilung BMI	Minimum: 23,8 Maximum: 31,2 Median: 27,3
Anzahl der RaucherInnen	3 (42,9%)
RF-IgM positiv	7 (100%)
ACCP-AK positiv	7 (100%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	23
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 5 Maximum: 50 Median: 19
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	89
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 16 Maximum: 176 Median: 97
Durchschnittliche Infliximab Gaben	30,4
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 8 Maximum: 63 Median: 27
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 5 (71,4%) Niedrige Aktivität: 1 (14,3%) Moderate Aktivität: 1 (14,3%) Hohe Aktivität: 0 (0,0%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	0 (0,0%)

3.4.3 Bei 42,2% der RA-PatientInnen wurde ein Wirkungsverlust oder eine unzureichende Wirkung festgestellt

Tabelle 11 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 3

	Kohorte 3 Wirkungsverlust (n=38; 42,2%)
Geschlechterverteilung	♀ = 30 (78,9%) ♂ = 8 (21,1%)
Alter [Jahre]	54 ± 28
Durchschnittsalter [Jahre]	59,4
Durchschnittlicher BMI	26,2
Verteilung BMI	Minimum: 15,4 Maximum: 36,3 Median: 23,7
Anzahl der RaucherInnen	12 (31,6%)
RF-IgM positiv	32 (84,2%)
ACCP-AK positiv	33 (86,8%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	11,9
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 2 Maximum: 34 Median: 10
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	37
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 1 Maximum: 200 Median: 17,5
Durchschnittliche Infliximab Gaben	19,8
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 2 Maximum: 130 Median: 13
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 1 (2,6%) Niedrige Aktivität: 5 (13,2%) Moderate Aktivität: 16 (42,1%) Hohe Aktivität: 12 (31,6%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	4 (10,5%)

3.4.4 12,2% der PatientInnen haben die Therapie verweigert bzw. die zuständige Abteilung gewechselt

Tabelle 12 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 4

	Kohorte 4 Therapieverweigerung bzw. Abteilungswechsel (n=11; 12,2%)
Geschlechterverteilung	♀ = 10 (90,9%) ♂ = 1 (9,1%)
Alter [Jahre]	58 ± 25
Durchschnittsalter [Jahre]	65,7
Durchschnittlicher BMI	24,5
Verteilung BMI	Minimum: 15,6 Maximum: 31,2 Median: 24,5
Anzahl der RaucherInnen	4 (36,4%)
RF-IgM positiv	9 (81,8%)
ACCP-AK positiv	9 (81,8%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	13,0
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 2 Maximum: 32 Median: 12
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	31,6
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 0 Maximum: 120 Median: 11
Durchschnittliche Infliximab Gaben	13,4
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 0 Maximum: 29 Median: 7
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 1 (9,1%) Niedrige Aktivität: 3 (27,3%) Moderate Aktivität: 6 (54,5%) Hohe Aktivität: 1 (9,1%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	0 (0,0%)

3.4.5 6,7% der Therapieabbrüche erfolgten im Zuge einer

Medikamentenumstellung

Tabelle 13 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 5

	Kohorte 5 Medikamentenumstellung (n=6; 6,7%)
Geschlechterverteilung	♀ = 4 (66,7%) ♂ = 2 (33,3%)
Alter [Jahre]	56,5 ± 22,5
Durchschnittsalter [Jahre]	45,5
Durchschnittlicher BMI	27,4
Verteilung BMI	Minimum: 20,0 Maximum: 34,7 Median: 28,2
Anzahl der RaucherInnen	1 (16,7%)
RF-IgM positiv	4 (66,7%)
ACCP-AK positiv	3 (50,0%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	19,5
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 5 Maximum: 32 Median: 20,5
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	23,5
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 6 Maximum: 50 Median: 26
Durchschnittliche Infliximab Gaben	13,2
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 5 Maximum: 26 Median: 11,5
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 0 (0,0%) Niedrige Aktivität: 3 (50,0%) Moderate Aktivität: 2 (33,3%) Hohe Aktivität: 0 (0,0%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	1 (16,7%)

3.4.6 7,8% der Therapieabbrüche erfolgten aufgrund eines Infekts

Tabelle 14 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 6

	Kohorte 6 Infekt (n=7; 7,8%)
Geschlechterverteilung	♀ = 4 (57,1%) ♂ = 3 (42,9%)
Alter [Jahre]	76 ± 14
Durchschnittsalter [Jahre]	67,7
Durchschnittlicher BMI	29,4
Verteilung BMI	Minimum: 25,3 Maximum: 38,3 Median: 26,8
Anzahl der RaucherInnen	1 (14,3%)
RF-IgM positiv	4 (57,1%)
ACCP-AK positiv	4 (57,1%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	16,7
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 1 Maximum: 40 Median: 19
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	27,6
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 0 Maximum: 62 Median: 26
Durchschnittliche Infliximab Gaben	16,7
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 1 Maximum: 56 Median: 9
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 1 (14,3%) Niedrige Aktivität: 2 (28,6%) Moderate Aktivität: 2 (28,6%) Hohe Aktivität: 1 (14,3%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	1 (14,3%)

3.4.7 2,2% der Therapieabbrüche erfolgten aufgrund einer neu aufgetretenen Kontraindikation gegenüber Infliximab

Tabelle 15 - Demographische Daten zu PatientInnen in Kohorte 7

	Kohorte 7 Kontraindikation (n=2; 2,2%)
Geschlechterverteilung	♀ = 0 (0,0%) ♂ = 2 (100,0%)
Alter [Jahre]	57,5 ± 9,5
Durchschnittsalter [Jahre]	57,5
Durchschnittlicher BMI	27,2
Verteilung BMI	Minimum: 26,0 Maximum: 28,4 Median: 27,2
Anzahl der RaucherInnen	0 (0,0%)
RF-IgM positiv	2 (100,0%)
ACCP-AK positiv	2 (100,0%)
Durchschnittliche Erkrankungsdauer [Jahre]	24,5
Verteilung Erkrankungsdauer [Jahre]	Minimum: 17 Maximum: 32 Median: 24,5
Durchschnittliche Therapiedauer [Monate]	18,5
Verteilung Therapiedauer [Monate]	Minimum: 9 Maximum: 28 Median: 18,5
Durchschnittliche Infliximab Gaben	9,5
Verteilung Infliximab Gaben	Minimum: 8 Maximum: 11 Median: 9,5
Aktivität der RA zum Zeitpunkt des Abbruchs	Remission: 0 (0,0%) Niedrige Aktivität: 1 (50,0%) Moderate Aktivität: 0 (0,0%) Hohe Aktivität: 0 (0,0%)
Erfassung RA-Aktivität nicht möglich	1 (50,0%)

4 Diskussion

4.1 Limitationen der durchgeführten retrospektiven Studie

Im Zuge der retrospektiven Studie werden stets Daten analysiert, welche sich auf ein in der Vergangenheit eingetretenes Ereignis beziehen. Im Fall dieser Studie wurden Daten aus archivierten ambulanten Papierkarteien bzw. des MEDOCS-Systems analysiert und Auswertungen des ambulanten RCQM Registers von 2005 bis 2019 vorgenommen. Das hat allerdings zur Folge, dass über die Datenqualität einer retrospektiven Studie oftmals keine konkrete Aussage getroffen werden kann. Die Erfassung der zu untersuchenden Merkmale wurde von an der entsprechenden Abteilung arbeitenden ÄrztInnen vorgenommen, wodurch eine direkte Abhängigkeit von der Dokumentation und der Erfassung derselben entsteht. Zudem wurden in manchen Fällen die zu untersuchenden Merkmale nicht dokumentiert, was in Summe eine gewissen Limitation der Aussagekraft der Studienergebnisse mit sich bringt.

Eine weitere limitierende Variable ergibt sich aus dem Wandel des medizinischen Wissensstands über den Untersuchungszeitraum und vor allem aus den daraus entstehenden Indikationen für medizinische Untersuchungstechniken bezüglich einer RA-ILD. Wie im Kapitel 1.2.4 beschrieben werden heute Thorax-CT bzw. bei unzureichender Beurteilung eine Lungenbiopsie als Goldstandard zur RA-ILD Diagnostik gesehen. Dieser Wissensstand insbesondere bezüglich der RA-ILD, aber auch bezüglich der Diagnostik entwickelte sich erst im Laufe der Jahre. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit meist keine Thorax-CTs bei PatientInnen mit vermeintlichen RA-ILD Symptomen durchgeführt, da die Strahlenbelastung bzw. das Risiko einer Lungenbiopsie mit dem damaligen Stand der Forschung nicht zu rechtfertigen gewesen wäre. Folglich ist es möglich, dass bei manchen PatientInnen die Entwicklung einer RA-ILD nicht erfasst wurde.

4.2 Stärken der durchgeführten retrospektiven Studie

Ein Vorteil von retrospektiven Studien ist jener der unbeeinflussten Datenerhebung. In der Regel wurden die Daten erhoben und aufgezeichnet, ohne, dass eine spätere Analyse in Form einer retrospektiven Studie bekannt war. Eine

direkte oder indirekte Beeinflussung der Datenerhebung durch mögliche Ziele der späteren Studie kann deshalb in diesem Fall ausgeschlossen werden.

Eine weitere Stärke dieser Studie liegt in der Herkunft der ausgewerteten Daten. Diese wurden in ihrer Gesamtheit auf derselben Abteilung erfasst. Das hat einerseits zur Folge, dass schlussendlich nur wenige Personen in die Datenerhebung mit eingebunden wurden und somit eine große Homogenität der Dokumentations- und Interpretationsqualität gegeben ist und andererseits, dass die Datenerfassung stets unter denselben Standards und Abklärungsprozessen erfolgt ist.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den aktuellen Wissensstand

Wie bereits unter 1.3.4 beschrieben wurde 2011 in einer Studie die Prävalenz von DMARDs induzierter RA-ILD mit einem Wert von 0,5 – 3% beziffert und liegt damit auch im Bereich der Ergebnisse anderer Studien aus den Jahren 2008 und 2011, in welchen die Prävalenz für Infliximab induzierte RA-ILD mit 0,5% beschrieben wurde (57,58,75). Gemäß der Datenauswertung dieser Studie wurden vier PatientInnen mit einer RA-ILD identifiziert, welche diese Erkrankung während einer laufenden Infliximab Therapie im Rahmen ihrer RA-Erkrankung entwickelt haben. Dies entspricht bei einer Kohorte von 90 RA PatientInnen einer Prävalenz von 4,4% und liegt damit nur gering über der errechneten Prävalenz der vorhin erwähnten Studien.

Auch die häufigsten klinischen Symptome betreffend entsprechen die Ergebnisse den Erkenntnissen anderer Studien, welche diese mit Dyspnoe (83%), Fieber (40%) und Husten (35%) beschreiben (58,76). Bei der Auswertung der vorliegenden Untersuchungen wurden ebenfalls Dyspnoe (100%) und trockener Husten (100%) als die am häufigsten auftretenden Symptome eruiert.

Differentialdiagnostisch käme in zwei der beschriebenen Fällen anstelle einer RA-ILD auch eine mögliche MTX-Pneumonitis in Frage, welche mit 2% eine ähnliche Prävalenz besitzt und mit Dyspnoe, Husten und Fieber dieselben Kardinalsymptome wie eine RA-ILD aufweist (71,72). Diese Differentialdiagnose ist aber aus folgenden Gründen unwahrscheinlich: Wie in Kapitel 1.3.4 beschrieben tritt eine MTX-P in 50% der Fälle innerhalb der ersten 7 Monate der MTX-Therapie auf (71). Die beiden betreffenden Patientinnen wurden zum

Zeitpunkt des Therapieabbruchs aufgrund der respiratorischen Symptomatik jeweils 114 bzw. 178 Monate mit MTX therapiert. Des Weiteren wird in der Literatur beschrieben, dass eine MTX-P keine Lungenfibrose verursacht, sondern sich als eine interstitielle und/oder alveoläre Inflammation, die nicht infektiös, sondern durch eine Hypersensitivitätsreaktion bedingt ist, äußert (69,70). In den Thorax-CT Befunden der beiden Probandinnen wird jedoch jeweils eine Lungenfibrose beschrieben.

Die Mortalität konnte im Rahmen der Studie mit 25% errechnet werden (eine der vier Patientinnen verstarb fünf Jahre nach Diagnose einer RA-ILD). Obwohl dieser Wert jenen aus früheren Studien sehr nahe kommt – 2011 wurde die Mortalität einer neu induzierten ILD mit 29% beziffert – muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass durch die geringe Anzahl an Probanden die errechnete Mortalität nur eine geringe Aussagekraft hat (76). Zusätzlich wurden in früheren Studien ein Alter > 65 Jahre, eine spätere Manifestation der ILD und präexistente ILD-Erkrankung als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität identifiziert (58,76). Insofern betrifft einer dieser Risikofaktoren auch die verstorbene Patientin in dieser Studie, welche zum Zeitpunkt der RA-ILD Diagnose 66 Jahre alt war.

Daher lässt sich aus der Mortalität vermuten, dass die Früherkennung einer RA-ILD und eine rechtzeitige Therapieanpassung eine große klinische Relevanz für die betroffenen PatientInnen hat.

5 Literaturverzeichnis

1. Dunky A, GW. HM. SJ. WA. Praktische Rheumatologie. Springer; 2012. 916 p.
2. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Vol. 4, Arthritis research. BioMed Central; 2002. p. S265–72.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in olmsted county, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population-based study. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):983–9.
4. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):707–22.
5. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Vol. 2, *Nature Reviews Drug Discovery*. *Nat Rev Drug Discov*; 2003. p. 473–88.
6. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Vol. 370, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2007. p. 1861–74.
7. Winchester RJ. Genetic aspects of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol*. 1981 Jun;4(2):89–102.
8. Angelini G, Morozzi G, Delfino L, Pera C, Falco M, Marcolongo R, et al. Analysis of HLA DP, DQ, and DR alleles in adult Italian rheumatoid arthritis patients. *Hum Immunol*. 1992;34(2):135–41.
9. Hyrich KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. Vol. 13, *Current Opinion in Rheumatology*. *Curr Opin Rheumatol*; 2001. p. 300–4.
10. 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 β -1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(13):5104–8.
11. 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. Vol. 42, *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1999.

12. Kaufmann SHE. Basiswissen Immunologie. Imprint: Springer; 2014.
13. Puchner R. Rheumatologie aus der Praxis. Rheumatologie aus der Praxis. Springer Vienna; 2012.
14. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: The sex ratio. In: Annals of the New York Academy of Sciences [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 2006 [cited 2021 May 25]. p. 212–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855148/>
15. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Vol. 35, Scandinavian Journal of Rheumatology. Scand J Rheumatol; 2006. p. 169–74.
16. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2013 Jan;65(1):71–7.
17. Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. Vol. 23, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Elsevier; 2009. p. 37–48.
18. Bax M, Van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: What have we learned? Vol. 63, Immunogenetics. Immunogenetics; 2011. p. 459–66.
19. Schneider M, Lelgemann · M, Abholz H-H, Blumenroth · M, Flügge C, Gerken · M, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis.
20. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. APMIS. 2007 May;115(5):422–38.
21. Feist E, Egerer K, Burmester GR. Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden arthritis. Vol. 66, Zeitschrift für Rheumatologie. Z Rheumatol; 2007. p. 212–8.
22. Hartung K, Seelig HP. Labordiagnostik der systemischen autoimmunerkrankungen: Teil I: Kollagenosen. Vol. 65, Zeitschrift für Rheumatologie. 2006. p. 709–24.
23. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol.

- 2014;66(4):813–21.
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *ARTHRITIS Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
 25. Van Der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: First step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916–20.
 26. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. Vol. 35, *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2009. p. 745–57.
 27. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan 1;38(1):44–8.
 28. Figure. Disease activity score based on 28 joints (DAS28).
 29. Smolen J, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. undefined. 2014;
 30. Aletaha D, Bécède M, Smolen JS. Information technology concerning SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Sep 1;34(5 Suppl 101):45–8.
 31. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. Vol. 77, *Zeitschrift für Rheumatologie.* Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2018. p. 35–53.
 32. Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M. Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol.* 2012 Dec;71(10):841–9.
 33. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Vol. 33, *Scandinavian Journal of Rheumatology.* Taylor and Francis A.S.; 2004. p. 65–73.
 34. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Vol. 21, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* Best Pract Res Clin Rheumatol; 2007. p. 907–27.

35. Ellman P, Ball RE. "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J*. 1948;2(4583):816–20.
36. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Lung Association; 2002. p. 277–304.
37. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis - PubMed. *J Immunol* 1990. 1990 May 1;3347–53.
38. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby T V., et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019–27.
39. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. Vol. 136, *Chest*. American College of Chest Physicians; 2009. p. 1397–405.
40. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby T V., Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: Variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology*. 2000;217(3):701–5.
41. Du Bois R, King TE. Challenges in pulmonary fibrosis 5: The NSIP/UIP debate. Vol. 62, *Thorax*. Thorax; 2007. p. 1008–12.
42. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Diagnostic dilemma. Vol. 2011, *Pulmonary Medicine*. Pulm Med; 2011.
43. 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.
44. 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*. 2010 Mar 11;49(8):1483–9.
45. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug 1;62(8):722–7.

46. 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 Jun;62(6):1583–91.
47. 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 Mar 15;183(6):788–824.
48. 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 Jun 21;142(12 I).
49. 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. *Eur Respir J.* 2011 Jun 1;37(6):1411–7.
50. 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 Jan;24(1):19–33.
51. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby T V., Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002 Feb 1;19(2):275–83.
52. Schneider F, Hwang DM, Gibson K, Yousem SA. Nonspecific interstitial pneumonia: A study of 6 patients with progressive disease. *Am J Surg Pathol.* 2012 Jan;36(1):89–93.
53. 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.
54. 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 Jun;38(6):979–82.
55. Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN. HLA-B40: A marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers.* 1991;9(2):97–101.

56. 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. Vol. 37, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. J Clin Pharm Ther; 2012. p. 117–21.
57. 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 Aug;21(4):343–51.
58. 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. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Oct;41(2):256–64.
59. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 1;79(6):S685–99.
60. Møller-Bisgaard S, Hørslev-Petersen K, Ejbjerg B, Hetland ML, Ørnbjerg LM, Glinatsi D, et al. Effect of magnetic resonance imaging vs conventional treat-to-target strategies on disease activity remission and radiographic progression in rheumatoid arthritis the IMAGINE-RA randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019 Feb 5;321(5):461–72.
61. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):3–15.
62. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* | ISBN 978-3-437-42525-7 | Fachbuch versandkostenfrei online kaufen - Lehmanns.de. Vol. 12. München: Urban&Fischer in Elsevier; 2017.
63. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2012.
64. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, et

- al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: A predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*. 1991;10(13):4025–31.
65. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(9):3666–70.
66. Whitcomb ME, Schwarz MI, Tormey DC. Methotrexate pneumonitis: case report and review of the literature. *Thorax*. 1972;27(5):636–9.
67. 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.
68. St Clair EW. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1985 Nov 1;145(11):2035–8.
69. Searles G, McKendry RJR. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: Potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. Vol. 14, *Journal of Rheumatology*. 1988. p. 1164–71.
70. 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. *Ann Intern Med*. 1997 Sep 1;127(5):356–64.
71. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian M V., 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 Rheum*. 1997 Oct 1;40(10):1829–37.
72. Carroll G, Thomas R, Phatouros C, Atchison M, Leslie A, Cook N, et al. Incidence, Prevalence and Possible Risk-Factors for Pneumonitis in Patients with Rheumatoid-Arthritis Receiving Methotrexate. *J Rheumatol*. 1994 Jan 1;21(1):51–4.
73. Belzunegui J, Intxausti JJ, De Dios JR, 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*. 2001;19(6):727–30.
74. Distler JHW, Schett G, Gay S, Distler O. The controversial role of tumor necrosis factor α in fibrotic diseases. Vol. 58, *Arthritis and Rheumatism*.

- Arthritis Rheum; 2008. p. 2228–35.
75. 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 Feb;67(2):189–94.
 76. 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. Vol. 124, *American Journal of Medicine*. *Am J Med*; 2011. p. 386–94.