

Persönliche PDF-Datei für Christoph Fiehn

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Rheumatoide Arthritis und Lunge: Mehr als nur ein Nebenschauplatz der Erkrankung

DOI 10.1055/s-0041-102298
Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 904–907

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen

Verlag und Copyright:
© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Rheumatoide Arthritis und Lunge: Mehr als nur ein Nebenschauplatz der Erkrankung

Christoph Fiehn

Was ist neu?

- ▶ **Pathophysiologie:** Die Rheumatoide Arthritis (RA) manifestiert sich zwar vor allem als Polyarthrit, vieles spricht jedoch dafür, dass die Initiierung der pathophysiologisch entscheidenden Immunreaktion gegen citrullinierte Proteine in der Lunge stattfindet.
- ▶ **Die Lunge als Manifestationsort der RA?** Klinisch manifeste Mitbeteiligungen der Lunge bei der RA sind trotz der wichtigen Rolle der Lunge in der Initiierung des autoimmunen Prozesses mit 2–5% der RA-Fälle insgesamt selten.
- ▶ **Prognosefaktor pulmonale Beteiligung:** Vor allem die fortgeschrittene interstitielle Lungenerkrankung (ILD) in Form der „usual interstitial pneumonia“ (UIP) ist prognostisch ungünstig und geht mit erhöhter Mortalität einher.
- ▶ **Wie häufig ist die Methotrexat-Pneumonitis wirklich?** Methotrexat (MTX), als wichtigstes DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug) zur Behandlung der RA, ist nicht mit dem Auftreten oder der Verschlechterung einer ILD assoziiert. Die MTX-induzierte Pneumonitis ist eine sehr seltene, wenn auch gravierende Toxizität dieser Therapie.

Rauchen fördert in der Lunge die Bildung von citrullinierten Proteinen. Es ist aber nicht die einzige Verbindung zwischen der Lunge und der RA. So finden sich in älteren computertomografischen Studien bei bis zu 30% der Patienten mit RA Hinweise für die Bildung von Bronchiektasen [4]. Diese sind zwar zu 94% Anti-CCP- und zu 97% Rheumafaktor-positiv [5], Rauchen ist im Gegensatz dazu aber mit dieser Manifestation nicht assoziiert [6]. Auch interstitielle Lungenveränderungen (ILD) im Rahmen einer RA sind häufiger mit dem Nachweis von ACPA als mit dem Raucherstatus assoziiert.

Sicher scheint daher, dass bei dem pathogenetisch wichtigen Schritt der Bildung von Autoantikörpern gegen citrullinierte Proteine die Lunge eine wichtige Rolle spielt [1]. Für die Entschlüsselung der Zusammenhänge sind jetzt weitere wichtige Daten geliefert worden.

Pathophysiologie

Ohne Zweifel werden das klinische Erscheinungsbild und der Verlauf der rheumatoiden Arthritis (RA) durch den Gelenkbefall bestimmt. Bei diesem führt eine aggressive und meist destruktive Synovitis zu dem typischen klinischen Bild der Polyarthrit. Die RA wird bei 70–80% der Patienten durch den Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA), in der Regel durch die Messung der Antikörper gegen citrulliniertes zyklisches Peptid (Anti-CCP), begleitet. Dieser hat eine hohe Spezifität von ca. 95–98% für die Diagnose der RA.

Trotz der dominierenden Pathologie der Synovitis im Krankheitsverlauf mehren sich die Hinweise, dass die Lunge in der Krankheitsentstehung eine wichtige Rolle spielt [1].

Erste Hinweise darauf kamen von der Beobachtung, dass Rauchen ein exogener Risikofaktor für die Entwicklung von ACPA-positiver RA ist und Raucher ein in etwa verdoppeltes Risiko für eine RA haben [2]. Das erhöhte Risiko der Raucher für die Entwicklung einer RA geht einher mit dem sogenannten „shared-epitop“ des HLA-DR-Moleküls [3]. Dieses zeigt somit die genetische Bereitschaft auf deren Boden Rauchen als Risikofaktor wirkt. Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass ca. 35% aller Fälle von ACPA-positiver RA durch Rauchen verursacht werden [2].

Wo entsteht die RA? Die Lunge als Ort der immunologischen Initiierung

Die Citrullinierung von Proteinen erfolgt durch Peptidylaminasen (PAD), Enzyme welche Arginin in Citrullin umwandeln und bei physiologischen Prozessen und auch bei Entzündung aktiviert werden können. Durch die Citrullinierung entstehen neue Epitope, welche im Rahmen der RA die Bildung von Autoantikörpern auslösen. Aus Untersuchungen mit Blutspendenserien weiß man, dass die Antikörperbildung gegen solche citrullinierte Proteine (ACPA) dem klinischen Auftreten der Arthritis um viele Jahre voraus geht [7]. Es ist bemerkenswert, dass in diesem frühen immunologischen Stadium noch keine Gelenkpathologie nachweisbar ist [8] und gesunde Synovia auch keine citrullinierten Proteine aufweist [9].

Die Hinweise verdichten sich daher, dass der Ort der Initiierung der Immunantwort gegen citrullinierte Proteine wahrscheinlich nicht in den Gelenken zu suchen ist. Ein möglicher Ort für diesen ersten Schritt der Immunantwort ist die Gingiva. Bei der Parodontitis, welche gehäuft bei RA auftritt, exprimiert der Erreger *Porphyromonas gingivalis* als einziges bekanntes Bakterium PAD [10].

Ein weiterer mutmaßlicher Ort dafür ist jedoch die Lunge. Dafür sprechen eine ganze Anzahl von Indizien: So findet in der Lunge in großem Aus-

maß Citrullinierung von Proteinen statt – z. B. von Vimentin oder von α -Enolase [11]. Bei Rauchern tritt dies verstärkt auf. Bei Personen mit nachweisbaren ACPA aber ohne nachweisbare Arthri-

tis wurden in Studien mit hochauflösender CT (HR-CT) signifikant häufiger Veränderungen der kleinen Luftwege gefunden als bei ACPA-negativen Gesunden [12].

Fall: Methotrexat-induzierte Pneumonitis – eine seltene aber potenziell schwerwiegende Nebenwirkung der Methotrexat-Therapie bei RA

Ein 57-jähriger Mann wird wegen akut hohem Fieber und trockenem Husten in ein regionales Krankenhaus eingeliefert. Aufgrund einer Rheumafaktor- und Anti-CCP-positiven RA erhält er seit 4 Monaten 15 mg Methotrexat (MTX) s.c. 1 \times /Woche. 2 Wochen zuvor war wegen nicht ausreichendem Ansprechen eine zusätzliche Leflunomid-Therapie begonnen worden. Bei V.a. Pneumonie wird die MTX-Therapie unterbro-

chen und eine Antibiotika-Therapie mit Piperacillin/Tacobactam gegeben. Darunter bessert sich die Symptomatik rasch. Bei Entlassung wird empfohlen, die MTX-Therapie erneut zu beginnen. 3 Tage nach Re-Exposition mit MTX treten erneut Fieber, Husten und Atemnot auf. Die HR-CT zeigte das Bild einer Alveolitis (**► Abb. 1**). In der bronchoalveolären Lavage zeigt sich zytologisch ein überwiegend lymphozytäres Bild.

Abb. 1 Koronare und axiale Thorax-CT im Lungenfenster eines Patienten mit akuter MTX-induzierter Alveolitis. Es zeigen sich subpleural links betonte milchglasartige und nodulär angedeutete Lungenparenchymverdichtungen (A+B) welche sich im Verlauf nach Absetzen von MTX komplett zurückbilden (Kontrolle nach 2 Monaten: C+D).



Eine kürzlich erschienene Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen einer frühen Immunreaktion auf citrullinierte Proteine in der Lunge und dem Auftreten der frühen RA [13]. Bei Patienten mit früher, noch unbehandelter RA waren in der HR-CT Parenchymveränderungen der Lunge nachweisbar bei

- ▶ 63% der ACPA-positiven Patienten
- ▶ 37% der ACPA-negativen RA-Patienten und
- ▶ 30% der Gesunden.

Schon bei früher RA findet sich daher eine entzündliche Mitbeteiligung des Lungenparenchyms. Ein Teil dieser Patienten erhielt eine Bronchoskopie. Daraus gewonnene Bronchialbiopsate wurden mit Anti-CCP-Eluaten angefärbt, welche aus der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA gewonnen wurden. Es zeigte sich, dass die aus den Patientenproben gewonnenen Anti-CCP-Antikörper bei den ACPA-positiven Patienten im Vergleich zu den ACPA-negativen vermehrt an citrullinierte Proteine im Bronchialgewebe banden. In dem Bronchialgewebe der RA-Patienten werden daher vermehrt citrullinierte Proteine exprimiert, welche die Epitope enthalten, die von Anti-CCP-Antikörpern aus Patientenproben erkannt werden.

Schließlich wurden ACPA in der Bronchiallavage (BAL) gemessen. Es zeigte sich, dass ACPA in der BAL in erheblich höheren Konzentrationen als im parallel dazu gemessenen Serum der gleichen Patienten zu finden war. Es wird daher lokal eine sehr intensive Antikörperantwort gegen citrullinierte Proteine ausgelöst.

Klinische Relevanz

Die Ergebnisse unterstützen stark die Hypothese, dass der initiale Schritt der Immunantwort gegen citrullinierte Proteine bei RA in der Lunge stattfinden könnte. Erst in einem zweiten Schritt erreicht der Prozess dann über das lymphatische Gewebe schließlich die Synovia.

Prognosefaktor pulmonale Beteiligung: Die Lunge als Manifestationsort der RA

In einer aktuellen Arbeit von Kelly et al. [14] wurden die klinischen Manifestationen derILD bei RA und deren Prädiktoren untersucht. Insgesamt wurden 230 RA-Patienten mit klinisch manifesteILD identifiziert, was etwa 2–3% der RA-Patienten in den teilnehmenden Zentren aus Großbritannien entspricht. Dies ist nur wenig geringer als die 4,5%, die in einer Erfassung über ganz Europa vor einigen Jahren festgestellt wurden [15]. Auffällig war, dass im Gegensatz zur RA, an der Frauen häufiger erkranken, bei derILD beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren. Als stärkster Prädiktor zeigte sich die Positivität für

anti-CCP-Antikörper. Etwas schwächere Prädiktoren waren

- ▶ männliches Geschlecht,
- ▶ Alter,
- ▶ Rauchen und
- ▶ ein positiver Rheumafaktor.

Die Lungenerkrankung ging in 10% der Patienten der Manifestation der RA voraus und kam in 7% gleichzeitig mit dieser.

67% der Patienten mit RA undILD waren Raucher oder Ex-Raucher mit im Mittel 26 Packungsjahren. Rauchen war signifikant mit der Klassifikation als „usual interstitial pneumonia“ (UIP) assoziiert. Diese Form derILD manifestiert sich in der HR-CT mit im Vordergrund stehender subpleuraler und basal betonter retikulärer Zeichnungsvermehrung sowie mit Honigwabenmuster, und ist mit 65% am häufigsten nachweisbar. Im Gegensatz dazu sind die anderen Formen entsprechend seltener:

- ▶ non-specific interstitial pneumonia (NSIP) bei 24%,
- ▶ cryptogenic organizing pneumonia (COP) bei 5% und
- ▶ Overlap Syndrome (OS) bei 6%.

Patienten mit UIP und OS hatten die höchste Mortalität mit einer auf das 3,9-Fache erhöhten Sterblichkeit.

15 (47%) der 32 Todesfälle in dem Kollektiv wurden auf die Lungenbeteiligung zurückgeführt. Diese hatten in der HR-CT auch überwiegend fortgeschrittene Befunde derILD. Die Vitalkapazität war nur bei den Patienten mit fortgeschrittenen Befunden erniedrigt. Im Gegensatz dazu war die Diffusionskapazität nicht nur bei den fortgeschrittenen Befallsmustern reduziert (im Mittel auf 52% des Soll), sondern auch schon bei weniger schwerenILD (Reduktion auf im Mittel 61% des Soll).

Klinische Relevanz

Nur ca. 2–5% aller Patienten mit einer RA haben eine klinisch manifeste interstitielle Lungenbeteiligung. Nachweisbare Anti-CCP-Antikörper sind dafür der stärkste Risikofaktor. Vor allem die UIP-Formen derILD gegen mit einer erhöhten Mortalität einher.

Wie häufig ist die Methotrexat-Pneumonitis wirklich?

Methotrexat (MTX) nimmt in der Behandlung der RA eine zentrale Rolle ein und die Evidenz verdrängt sich immer mehr, dass sein Einsatz sogar die Mortalität der Erkrankung reduziert [19]. Allerdings wurden

- ▶ MTX,
- ▶ Leflunomid [16],
- ▶ Sulfasalazin [17],
- ▶ TNF-Inhibitoren und
- ▶ Rituximab [18]

mit dem Auftreten von Pneumonitis bei RA-Patienten assoziiert. Anders als eine Zeit lang vermutet, verursacht oder verschlechtert die Gabe von MTX eine ILD im Rahmen einer RA aber nicht [20].

In einer aktuellen Meta-Analyse wurde die Rate der pulmonalen Erkrankung bei RA-Patienten aus randomisierten Studien mit MTX untersucht [21]. Es zeigte sich, dass die Gabe von MTX schwach mit der Gesamtzahl der unerwünschten Wirkungen an der Lunge (relatives Risiko [RR] 1,10; 95%-Konfidenzintervall [1,02–1,19]) und respiratorischen Infektionen (RR 1,11; [1,02–1,21]) assoziiert war. Keine signifikante Assoziation fand sich jedoch für das Mortalitätsrisiko durch pulmonale Erkrankungen oder nicht-infektiöse pulmonale Ereignisse. In der Gesamtzahl von 4544 erfassten Patienten waren 13 Fälle von MTX-induzierter Pneumonitis dokumentiert (0,3%). Das relative Risiko für eine akute Pneumonitis war mit 7,81 ([1,76–34,72]) erhöht (**Siehe Fallbeispiel**). Ein Todesfall durch diese Komplikation war dokumentiert.

Klinische Relevanz

Eine MTX-Pneumonitis ist ein seltenes Ereignis. Ansonsten ist die Gabe von MTX nur schwach mit dem Auftreten von respiratorischen Infektionen, nicht aber mit pulmonaler Manifestation der RA assoziiert.

Literatur

- 1 Perry E, Kelly C, Eggleton P et al. The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1940–1950
- 2 Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 425–433
- 3 Bang SY, Lee KH, Cho SK et al. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 369–377
- 4 Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375–382
- 5 Perry E, Stenton C, Kelly C et al. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 1082–1085
- 6 Kaushik VV, Hutchinson D, Desmond J et al. Association between bronchiectasis and smoking in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1001–1002
- 7 Nielen MM, van SD, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380–386
- 8 van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 772–777
- 9 Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1488–1492.
- 10 Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2662–2672
- 11 Lugli EB, Correia R, Fischer R et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 9
- 12 Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1756–1761
- 13 Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 31–39
- 14 Kelly CA, Saravanan V, Nisar M et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1676–1682
- 15 Sokka T, Kautiainen H, Toloza S et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1491–1496
- 16 Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1647–1650
- 17 Boyd O, Gibbs AR, Smith AP. Fibrosing alveolitis due to sulphasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 222–224
- 18 Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases – a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2297–2305
- 19 Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 334–342
- 20 Dawson JK, Graham DR, Desmond J et al. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 262–267
- 21 Conway R, Low C, Coughlan RJ et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 803–812



Prof. Dr. med.

Christoph Fiehn

ist Chefarzt am ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden
c.fiehn@acura-kliniken.com

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, Referentenhonorar von Medac erhalten zu haben.

DOI 10.1055/s-0041-102298
Dtsch Med Wochenschr
2015; 140: 904–907
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472