Z Rheumatol 2020 · 79:294–303

<https://doi.org/10.1007/s00393-019-00724-y>

Online publiziert: 21. November 2019

© Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim

U. Lange, Bad Nauheim

A. Prasse¹ · F. Bonella² · U. Müller-Ladner³ · T. Witte⁴ · N. Hunzelmann⁵ · J. Distler⁶¹ Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland² Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland³ Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Deutschland⁴ Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland⁶ Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Therapie der systemischen Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung

Hintergrund

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine zu den Kollagenosen gehörende chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die eine Fibrose der Haut und zahlreicher weiterer Organe verursachen kann [6].

Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr, Frauen sind 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Männer. Mit einer Inzidenz von 1,8 pro 100.000 Personen gehört die systemische Sklerose zu den seltenen Erkrankungen.

Krankheitsbild

Der Krankheitsverlauf der systemischen Sklerose ist chronisch und abhängig vom Ausmaß betroffener Organsysteme häufig variabel [22].

Etwa 60 % der Patienten erkranken an einer limitiert kutanen SSc (lcSSc), die vorwiegend auf die Haut der Hände und Füße beschränkt ist [52]. Breitet sich die Sklerose über die Ellenbogen und Knie hinaus aus, spricht man von einer diffus kutanen SSc (dcSSc). Diese Erkrankungsform zeichnet sich durch einen aggressiveren Verlauf und häufig außerdem durch einen signifikanten Organbefall aus [52].

Die Symptomatik der SSc ist dementsprechend individuell sehr unterschiedlich. Eine Beteiligung der Haut in Form einer Hautsklerose ist jedoch meist kenn-

zeichnend und zählt zu den häufigsten und nach dem Raynaud-Phänomen oft auch ersten Symptomen der Krankheit. Je nach Ausmaß der Organbeteiligung kann es zum Auftreten weiterer Krankheitszeichen wie etwa Dysphagie, Reflux, Arthritis oder digitalen Ulzerationen kommen [6]. Tritt die SSc ohne klinisch nachweisbare Hautbeteiligung in Erscheinung, so spricht man von einer SSc sine Scleroderma (ssSSc).

Lungenbeteiligung

Pulmonale Manifestationen zählen zu den häufigsten Organbeteiligungen und treten bei bis zu 90 % der SSc-Patienten auf [13]. Eine klinisch relevante SSc-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD) findet sich bei nahezu der Hälfte aller Betroffenen mit SSc und zählt zu den häufigsten Todesursachen der Erkrankung [42, 46]. Eine ILD als Erstmanifestation der SSc wurde bei bis zu 15 % der Fälle berichtet.

Ein Befall der Lunge in Form einer SSc-ILD äußert sich oftmals durch zunehmende Belastungsdyspnoe, die häufig durch Reizhusten und unspezifische Symptome wie Müdigkeit oder Gewichtsabnahme begleitet wird. Fast immer kommt es bei SSc-Patienten zudem im Rahmen einer Refluxerkrankung zu rezidivierenden (Mikro-)Aspirationen, die die Ausbildung und Progression der ILD begünstigen [34]. Im klinischen

Alltag fällt die Abgrenzung von aspirationsbedingten Lungenschädigungen und Fibroseprogress oft schwer. Differenzialdiagnostisch bedeutsam bei Belastungsdyspnoe im Kontext einer SSc ist zudem der Ausschluss anderer SSc-Manifestationen und Komorbiditäten wie der pulmonalen Hypertonie und der myokardialen Beteiligung, aber auch einer koronaren Herzkrankheit. Neue Daten zeigen auch, dass eine schnelle Hautprogression mit einer sich parallel entwickelnden Progression der Lungenfibrose assoziiert ist [51].

Diagnostik der Erkrankung

Die im Jahr 2013 vorgestellten American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)-Klassifikationskriterien (Tab. 1) erlauben es, eine SSc mit hoher Sensitivität zu klassifizieren [18]. Der Nachweis spezieller antinukleärer Antikörper (ANA)-Profile gibt dabei häufig Aufschlüsse zur vorliegenden Form der Erkrankung sowie zu deren Prognose (Tab. 2).

Die Früherkennung der Lungenfibrose (SSc-ILD) hat eine hohe klinische und therapeutische Relevanz. Wichtiger Teil der Diagnostik ist hierbei die Lungenauskultation. Die SSc-ILD manifestiert sich fast immer in den dorsobasalen Anteilen der Lunge und erzeugt bereits im Frühstadium das charakteristische

Tab. 1 ACR/EULAR-Kriterien für die Klassifizierung der SSc [18]

Kriterium		Gewichtung
Hautverdickung der Finger beider Hände, die sich proximal zu den Metakarpophalangealgelenken erstrecken (ausreichendes Kriterium)	–	9
Hautverdickung der Finger (höhere Punktzahl zählt)	Geschwollene Finger	2
	Sklerodaktylie der Finger (distal zu den Metakarpophalangealgelenken, jedoch proximal zu den proximalen Interphalangealgelenken)	4
Läsionen an den Fingerspitzen (höhere Punktzahl zählt)	Digitale Ulzerationen	2
	Narben an den Fingerspitzen	3
Teleangiektasie	–	2
Abnormale Nagelfalzkapillaren	–	2
Pulmonale Hypertonie und/oder interstitielle Lungenerkrankung (maximale Punktzahl ist 2)	Pulmonale Hypertonie	2
	Interstitielle Lungenerkrankung	2
Raynaud-Syndrom	–	3
Autoantikörper der systemischen Sklerose (maximale Punktzahl ist 3)	Anti-Zentromer-Antikörper	3
	Anti-Topoisomerase-I-Antikörper	
	Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper	

Eine Hautverdickung der Finger, die sich proximal zu den Metakarpophalangealgelenken erstreckt, reicht aus, um einen Patienten als SSc-Patient zu klassifizieren. Wenn dieses Kriterium nicht vorhanden ist, werden derzeit 7 additive Elemente mit jeweils unterschiedlicher Gewichtung zur Einstufung herangezogen. Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von ≥ 9 werden als SSc-Patienten eingestuft

Tab. 2 Autoantikörper bei systemischer Sklerose (SSc)

Autoantikörper	Erkrankungsform	Organbeteiligung
Anti-Topoisomerase-I-Antikörper (Anti-Scl-70) [2, 17, 32]	Diffus kutane SSc	<i>Erhöhtes Risiko für:</i> ILD/Lungenfibrose Nierenbeteiligung Herzbeteiligung Pulmonale Hypertonie FVC Reduktion
Anti-Zentromer-Antikörper [10, 32]	Limitiert kutane SSc	<i>Erhöhtes Risiko für:</i> Pulmonale Hypertonie <i>Niedriges Risiko für:</i> ILD/Lungenfibrose Nierenbeteiligung
Anti-RNA-Polymerase-III-Antikörper [10, 23, 47]	Diffus kutane SSc	<i>Erhöhtes Risiko für:</i> Nierenbeteiligung Pulmonale Hypertonie Paraneoplasie
Anti-PM-Scl-Antikörper [17]	Limitiert kutane SSc	<i>Erhöhtes Risiko für:</i> Myositis
Anti-U3-RNP-Antikörper (Fibrillarin) [17]	Diffus kutane SSc	<i>Erhöhtes Risiko für:</i> Organbeteiligung/ILD Nierenbeteiligung Pulmonale Hypertonie

inspiratorische Knisterrasseln. Zusätzlich sollte eine Lungenfunktionsprüfung erfolgen. Hierbei weisen ca. 40–75 % der Patienten mit SSc-ILD eine restriktive Ventilationsstörung mit Einschränkungen von Gesamtlungenvolumen (TLC),

forzierter Vitalkapazität (FVC) und Diffusionskapazität (DLCO) auf. Besonders die Dynamik von Veränderungen in der Lungenfunktion spielt bei der Diagnostik der ILD eine entscheidende Rolle. Aus Expertensicht besteht Konsens, dass auch

bei normalen Lungenfunktionswerten eine hochauflösende Computertomographie (HRCT) bei auskultatorischem Knisterrasseln als Screeninguntersuchung auf eine SSc-ILD befürwortet werden sollte [35]. Hierbei kann auch die für die SSc pathognomonische Dilatation des Ösophagus nachgewiesen werden. Im HRCT wird eine Lungenbeteiligung auch im Frühstadium sehr gut erkannt. Das am häufigsten (80 %) auftretende radiologische Muster ist hierbei die nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) (■ Abb. 1).

Seltener (20 %) findet sich bei SSc-ILD-Patienten die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) (■ Abb. 2). Das UIP-Muster tritt vorzugsweise bei Männern mit positiver Raucheranamnese und Staubbelaftung am Arbeitsplatz auf [22]. Dieselben Risikofaktoren sind auch für die idiopathische Lungenfibrose, die strikt mit einem UIP-Muster einhergeht, beschrieben worden [34].

Diagnostisch schwierig ist die Einschätzung der Progression der ILD. Bei manchen Patienten kann die SSc-ILD über Jahrzehnte stabil bleiben, während andere einen rasch progredienten Verlauf oder sogar eine akute Exazerbation aufweisen [15]. Eine engmaschige Betreuung und Überwachung von SSc-ILD-Patienten in speziell ausgewiesenen Zentren des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerose e. V. (DNSS) ist daher sinnvoll. Zu den wichtigsten Risikofaktoren einer progredienten SSc-ILD zählen ein hohes Ausmaß interstitieller Veränderungen im HRCT ($>20\%$ des gesamten Lungenvolumens) sowie eine deutlich verminderte forcierte Vitalkapazität (FVC $<70\%$) [4, 16]. Regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen sollten daher mindestens jährlich, bei Patienten mit besonders progressivem Krankheitsbild auch öfter erfolgen. Einige Zentren evaluieren als weitere potenzielle Indikatoren für Krankheitsaktivität zudem Serumbiomarker und die BAL-Differenzialzytologie [38].

Aufgrund der Variabilität der Krankheitsverläufe erfordert die Diagnose einer SSc-ILD ein umfangreiches Expertenwissen, das auf der Kompetenz in der Betreuung der SSc erfahrener Kliniker aus verschiedenen Fachdisziplinen auf-

baut [1]. Eine multidisziplinäre Fachkonferenz (oder ILD Board) gilt zur Diagnostik fibrotischer ILDs mittlerweile als Goldstandard [1].

Das Ziel des vorliegenden Reviews besteht darin, einen Überblick über bestehende und mögliche zukünftige Behandlungsansätze der SSc-ILD zu geben. Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, die sich auf die relevantesten Beiträge der zwischen 2010 und 2018 veröffentlichten, medizinischen Literatur konzentriert.

Allgemeine Behandlungsansätze

Die Behandlung der SSc ist komplex und oft mit hohen gesundheitsökonomischen Kosten verbunden. Insbesondere bei Vorliegen einer SSc mit pulmonaler Beteiligung bedarf es einer frühzeitigen Behandlung, um ein Fortschreiten der Erkrankung der Lunge zu verzögern. Neben einer medikamentösen Behandlung sollten auch nichtpharmakologische Maßnahmen genutzt werden. Ansätze wie Physiotherapie, Sauerstofftherapie, Pneumokokken- und Gripeschutzimpfungen oder der Einsatz gastroenterologischer Maßnahmen (Einsatz von Protonenpumpenhemmern, nächtliche Oberkörperhochlagerung, kleine, nicht zu späte Mahlzeiten) können dabei helfen, den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen bzw. Symptome zu verbessern.

Eine weitere Therapieoption, die bei jüngeren Patienten mit weit vorangeschrittener SSc-ILD immer in Erwägung gezogen werden sollte, ist die Möglichkeit einer Lungentransplantation. Aufgrund der häufig vorhandenen erheblichen Komorbiditäten ist dies jedoch bei SSc-Patienten oft nicht realisierbar.

Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Die EULAR-Empfehlungen zur Behandlung der systemischen Sklerose wurden im Jahr 2017 unter Berücksichtigung neu verfügbarer Pharmakotherapien von einer europäischen Task Force aktualisiert (Tab. 3; [29]).

Für die Behandlung bei SSc-ILD empfehlen die EULAR-Richtlinien eine

Z Rheumatol 2020 · 79:294–303 <https://doi.org/10.1007/s00393-019-00724-y>
© Der/die Autor(en) 2019

A. Prasse · F. Bonella · U. Müller-Ladner · T. Witte · N. Hunzelmann · J. Distler

Therapie der systemischen Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung

Zusammenfassung

Hintergrund. Die systemische Sklerose (SSc) ist eine fibrosierende Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Neben der Hautfibrose zählt eine Beteiligung der Lunge, insbesondere in Form einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), zu den häufigsten und schwersten Organmanifestationen der SSc. Die Krankheit geht insbesondere bei progressiver ILD mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einher. In den letzten 5 Jahren wurden in zahlreichen klinischen Studien neue Behandlungskonzepte für die SSc-ILD untersucht.

Material und Methoden. Im Rahmen dieses Reviews erfolgte eine Literaturrecherche mittels PubMed, die sich auf die relevantesten Beiträge der bis Ende 2018 veröffentlichten medizinischen Literatur mit den Schlagwörtern „SSc“ und „Treatment“ konzentrierte.

Ergebnisse. Die Therapie der SSc-ILD hat sich in den letzten Jahren aufgrund der Ergebnisse zahlreicher klinischer Studien gewandelt. Die aktualisierten Leitlinien der Europäischen

Rheumatologengesellschaft (EULAR) empfehlen den Einsatz von Cyclophosphamid oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Daten zur positiven Beeinflussung der SSc-ILD liegen auch für Mycophenolat, Tocilizumab und Anabasum vor. Aufgrund der pathophysiologischen Gemeinsamkeiten zur idiopathischen Lungenfibrose wird derzeit der Einsatz der antifibrotischen Wirkstoffe Nintedanib und Pirfenidon in randomisierten, multizentrischen klinischen Studien getestet und könnte eine zusätzliche, vielversprechende Therapiestrategie sein. **Schlussfolgerung.** Innovative therapeutische Perspektiven für die SSc-ILD sind durch Erfolg versprechende Ansätze aktueller Arzneimittelstudien gegeben und könnten in Zukunft die Prognose von Betroffenen merklich verbessern.

Schlüsselwörter

Systemische Sklerose · Bindegewbserkrankung · Organbeteiligung · Interstitielle Lungenerkrankung · Therapie

Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Abstract

Background. Systemic sclerosis (SSc) is a fibrosing autoimmune disease of the connective tissue. In addition to skin fibrosis, pulmonary involvement and interstitial lung disease (ILD) in particular are the most common and severe manifestations of SSc. The disease is associated with a substantial risk of morbidity and mortality, especially in progressive ILD. In the last 5 years new treatment concepts for SSc-ILD have been investigated in numerous clinical studies.

Material and methods. This review is based on a literature search in PubMed, focusing on the most relevant papers published up to the end of 2018 with the keywords “SSc” and “treatment”.

Results. The treatment of SSc-ILD has changed over the last few years due to the results of many clinical studies. The updated guidelines of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommend the use

of cyclophosphamide or hematopoietic stem cell transplantation. Data for a positive influence on SSc-ILD are also available for mycophenolate, tocilizumab and anabasum. Because of the pathophysiological similarities to idiopathic pulmonary fibrosis, the use of the antifibrotic agents nintedanib and pirfenidone is currently being investigated in randomized, multicenter clinical trials and could be a novel and promising therapeutic strategy.

Conclusion. Current drug studies may provide innovative therapeutic perspectives for SSc-ILD and could significantly improve the prognosis of affected patients in the future.

Keywords

Systemic sclerosis · Connective tissue disease · Organ involvement · Interstitial lung disease · Therapy

Abb. 1 ◀ Exemplarische CT-Thoraxbilder eines Patienten mit NSIP-Muster. Exemplarische CT-Thoraxbilder von 2 Untersuchungen aus dem Jahre 2013 (a, c, e) und 2015 (b, d, f) eines Patienten mit Scl70⁺SSc-ILD und rasch progredientem Verlauf trotz ausgedehnter immunsuppressiver Therapie mit wechselnden Regimen (Cyclophosphamid-Bolustherapie über insgesamt 1 Jahr, Rituximab). Zu sehen sind eine deutliche Milchglasverschattung und nach basal hin zunehmende Retikulationen (NSIP-Muster) sowie eine Aufweitung des distalen Ösophagus. CT Computertomografie, NSIP nichtspezifische interstitielle Pneumonie

Therapie mit dem Zytostatikum Cyclophosphamid (CYC), die angesichts der Ergebnisse zweier hochqualitativer RCTs gestützt wird [19, 29, 44]. So zeigte die Scleroderma Lung Study (SLS I) einen signifikant positiven Effekt von oral verabreichtem CYC auf Lungenfunktion, Dyspnoe, Verdickung der Haut und gesundheitsbezogene Lebensqualität [44]. In einer zweiten Studie führte eine intravenös verabreichte CYC-Behandlung zu einer Verbesserung der FVC um 4,1 %, aber verfehlte damit die Schwelle zur statistischen Signifikanz ($p = 0,08$) [19].

In Anbetracht der Studienergebnisse beider RCTs sollte Cyclophosphamid trotz bekannter, geringer Toxizität bei der Behandlung der SSc-ILD insbesondere bei Patienten mit rasch progredienter ILD in Betracht gezogen werden. Die beglei-

tende Antibiotikagabe zur *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP)-Prophylaxe ist bei CYC-Behandlung zwingend erforderlich [39].

Neben der Behandlung mit CYC wird in den EULAR-Richtlinien eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) zur Therapie ausgewählter Patienten mit schnell fortschreitender SSc und Risiko für Organversagen empfohlen [29].

SCOT, eine randomisierte klinische Studie, verglich die potenziellen Vorteile einer HSCT mit denen einer hochdosierten, 12-monatigen CYC-Therapie bei Patienten mit schweren SSc-Verlaufsformen. Hierbei erzielte die myeloablative autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation bessere Langzeitergebnisse als die CYC-Therapie,

einschließlich verbessertem ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben [43].

In der europäischen ASTIS-Studie verbesserte eine HSCT signifikant das langfristige ereignisfreie Überleben gegenüber einer CYC-Pulstherapie und führte nach 2 Jahren zu signifikanten Verbesserungen von mRSS, FVC und TLC [30]. Angesichts des hohen Risikos von behandlungsbedingten Nebenwirkungen und Mortalität ist eine sorgfältige Auswahl der Patienten für diese Art der Behandlung von entscheidender Bedeutung [29].

Abb. 2 ◀ Exemplarische CT-Thoraxbilder eines Patienten mit UIP-Muster. (a–f) CT-Thoraxaufnahmen einer 56-jährigen Patientin bei Erstdiagnose einer Scl70⁺SSc und langjährigem, weiterhin aktivem Zigarettenrauchen (30 py). Es ist eine subpleurale und dorsobasale Betonung des Verschattungsmusters festzustellen, welches vorwiegend aus Honigwabenzysten und Retikulationen im Sinne eines ausgeprägten, definitiven UIP-Musters besteht. Zudem finden sich eine diffuse Milchglasverschattung und eine deutliche Aufweitung des Ösophagus mit Flüssigkeitsspiegel. Die Patientin wies bei Erstvorstellung eine schwere respiratorische Partialinsuffizienz mit einem O₂-Bedarf von 3 l O₂/min auf und verstarb 6 Monate später. CT Computertomografie, py Packungsjahre, UIP gewöhnliche interstitielle Pneumonie

Weitere medikamentöse Therapien

Steroide

Bei Betroffenen mit SSc-ILD war eine Therapie mit Kortikosteroiden aufgrund eines Mangels an alternativen Behandlungsoptionen lange Zeit eine häufig verwendete Therapieoption [48]. Der Einsatz von Kortikosteroiden in der Behandlung der ILD ist jedoch aufgrund einer unzureichenden Datenlage bei SSc-ILD sowie des erhöhten Risikos einer renalen Krise besonders bei Prednison-Dosierungen über 15 mg/Tag nur in Ausnahmen, etwa bei gleichzeitigem Auftreten von Arthritis oder Myositis, indiziert und sollte mit möglichst geringen Dosen durchgeführt werden [48].

Azathioprin

Azathioprin (AZA), ein Wirkstoff aus der Gruppe der nichtselektiven Immunsuppressiva, wurde in einer randomisierten Studie mit Cyclophosphamid (CYC) als Erstlinientherapie bei SSc-ILD verglichen [31]. Während CYC die FVC- und DLCO-Werte stabilisierte, kam es unter AZA-Gabe zu einer signifikanten Verschlechterung von FVC und DLCO. Daher wird Azathioprin nicht als Erstlinientherapieoption bei SSc-ILD betrachtet [31].

Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist ein Immunsuppressivum zur Inhibition der Lymphozytenproliferation. Die Scleroderma Lung Study II (SLS II) verglich den Einsatz von MMF mit oral verabreich-

tem CYC bei Patienten mit SSc-ILD [45]. Nach einer Studiendauer von 2 Jahren wurden bei beiden Behandlungsgruppen signifikante Verbesserungen in Bezug auf FVC und Mortalität festgestellt. Das Verträglichkeitsprofil von MMF war jedoch verbessert [45]. MMF wird aufgrund dieser Daten von vielen Zentren als Off-label-Use zur Langzeittherapie der SSc-ILD eingesetzt. In der vor Kurzem publizierten SENSICIS®-Studie wurde ein positiver Effekt der Mycophenolat-Therapie auf den 1-Jahres-FVC-Verlauf an einer Kohorte von behandelten 576 Patienten eindrucksvoll belegt.

Tab. 3 Aktualisierte EULAR-Empfehlungen zur Therapie der systemischen Sklerose [29]

Kategorie	EULAR-Empfehlungen 2017
Raynaud-Syndrom (RP)	Kalziumantagonisten (DHP-Typ) i.v. Iloprost PDE-5-Inhibitoren Fluoxetin
Digitale Ulzerationen (DU)	i.v. Iloprost PDE-5-Inhibitoren Bosentan
Pulmonale Hypertonie (PH)	ERA (Ambrisentan, Bosentan, Macitentan) PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) Riociguat i.v. Epoprostenol Andere Prostazyklinanaloga (Iloprost, Treprostinil) Selexipag
Haut/Lunge	MTX (Haut) Cyclophosphamid (ILD) HSCT
Renale Krise (SRC)	ACE-Hemmer
Gastrointestinaltrakt (GI)	Protonenpumpen-inhibitoren Prokinetika Antibiotika

Zukünftige Therapieansätze in klinischen Studien

Einige vielversprechende Behandlungsansätze wurden oder werden aktuell in klinischen Studien getestet und könnten die Therapiemöglichkeiten der SSc-ILD in Zukunft maßgeblich erweitern, aktuell handelt es sich hierbei allerdings noch um Off-Label-Behandlungen.

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) ist ein humanisierter monoklonaler Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper (IgG1), der sich bereits als wirksame Therapie für verschiedene Autoimmunerkrankungen erwiesen hat.

Die Phase-II-Studie FaSScinate verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von 162 mg subkutan verabreichtem Tocilizumab/Woche mit Placebo zur Behandlung von Patienten mit früher dcSSc mit und ohne ILD [25]. Tocilizumab war mit einer Stabilisierung der FVC-Werte

sowie nichtsignifikanten Verbesserungen der Hautbeteiligung assoziiert [25].

Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie focuSSced unterstützen die präventive Wirkung von Tocilizumab auf den Verlust der FVC [26].

Anabasum

Eine weitere in klinischer Entwicklung befindliche Behandlungsoption der SSc stellt die Therapie mit Anabasum, einem Cannabinoid-Rezeptor-Typ-2-Agonist, dar.

Eine doppelblinde Phase-II-Studie untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Anabasum bei Patienten mit diffuser SSc und einer Krankheitsdauer von bis zu 6 Jahren [41]. Anabasum führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des ACR Composite Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS)-Scores einschließlich Reduktion des FVC-Verlustes und war mit einer guten Verträglichkeit assoziiert [41].

RESOLVE-1, eine placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Anabasum bei SSc-ILD, wird derzeit durchgeführt. Erste Ergebnisse dieser Studie werden für 2020 erwartet.

Abatacept

Abatacept, ein CTLA4-Fusionsprotein, das kostimulatorische Signalwege von antigenpräsentierenden Zellen reguliert und somit die T-Zell-Aktivierung beeinträchtigt, wird bereits zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. ASSET, eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie, untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Abatacept bei Patienten mit diffuser SSc. Obwohl der primäre Endpunkt deutlich verfehlt wurde, führte Abatacept jedoch im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des ACR CRISS-Scores, sowie einer numerischen Reduktion des FVC-Verlustes bei guter Verträglichkeit [27].

Rituximab

Rituximab ist ein B-Zell-depletierender Antikörper, der bei vielen Autoimmun-

erkrankungen und bei B-Zell-Lymphomen eingesetzt wird. In einer offenen, randomisierten Studie war Rituximab (2-mal 1000 mg intravenös, im Abstand von 2 Wochen) bei SSc-ILD gegenüber CYC (500 mg/m² alle 4 Wochen) nach 6 Monaten in Bezug auf die Verbesserung der FVC überlegen und verursachte zudem weniger schwere unerwünschte Ereignisse [40].

In einer Single-Center-Studie führte eine Kombinationstherapie aus Rituximab (14-tägig 1000 mg × 2 oder 375 mg/m²/Woche für 4 aufeinanderfolgende Wochen) und MMF (2000 mg/Tag) zu einer signifikanten Verbesserung des modifizierten Rodnan Skin Scores (mRSS) und der ILD-Ausdehnung in der Lunge [12].

Riociguat

Riociguat, ein oral wirksamer Stimulator des Enzyms lösliche Guanylatcyclase (sGC), erwies sich zur Therapie der pulmonalen Hypertonie als vorteilhaft [14].

In RISE-SSc, einer randomisierten Phase-IIb-Studie, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei SSc-Patienten untersucht [9]. Der primäre Endpunkt der Studie, die absolute Veränderung des modifizierten Rodnan Skin Scores (mRSS) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, wurde trotz eines Trends nicht erreicht. Riociguat stabilisierte jedoch die Lungenfunktion vs. Placebo und war mit einer guten Verträglichkeit assoziiert [7].

Antifibrotika

Die Pathophysiologie der SSc-ILD zeigt Gemeinsamkeiten mit der Entstehung anderer fibrotischer Erkrankungen wie etwa der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), woraus sich mögliche Optionen für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze der SSc-ILD ergeben.

Pirfenidon

Pirfenidon ist ein oral zu verabreichender Wirkstoff aus der Gruppe der Antifibrotika, dessen Wirksamkeit bei Betroffenen mit IPF in den placebokontrollierten CAPACITY- und ASCEND-Phase-

II- und -III-Studien erfolgreich gezeigt wurde [28, 33].

Die LOTUSS-Studie, eine randomisierte Phase-II-Studie, in die 63 Patienten mit SSc-ILD eingeschlossen wurden, zielte darauf ab, die Verträglichkeit und Sicherheit von Pirfenidon bei Patienten mit SSc-ILD zu bewerten. Unter der Pirfenidon-Therapie kam es gehäuft zu Übelkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit [24]. Hinsichtlich des Abfalles der FVC konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen gezeigt werden, die untersuchte Patientenzahl war allerdings zu klein, um die Wirksamkeit von Pirfenidon abschließend zu beurteilen.

RELIEF, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), untersuchte die Wirkung von Pirfenidon auf diverse Nicht-IPF-Lungenfibroseformen, u. a. auch SSc-ILD [3]. Die Ergebnisse wurden auf dem European Respiratory Society Congress vorgestellt und zeigten einen signifikant niedrigeren Abfall der FVC unter Pirfenidontherapie.

Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie, die Scleroderma Lung Study (SLS III), untersucht zurzeit den Einfluss einer Kombinationstherapie aus Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Pirfenidon auf den Verlauf der Lungenfunktion bei Patienten mit SSc-ILD. Erste Studienergebnisse der SLS III-Studie werden für das Jahr 2021 erwartet.

Nintedanib

Nintedanib, ein oral zu verabreichender Multityrosinkinaseinhibitor, hemmt über die Rezeptoren für FGF, VEGF, PDGF und TGF- β wichtige, für die SSc-ILD relevante Pathomechanismen [50]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei IPF wurde in 3 Phase-II- und -III-Studien, TOMORROW, INPULSIS®-1 und INPULSIS®-2, erfolgreich gezeigt [36, 37]. Dabei senkte Nintedanib die jährliche Abnahme der Vitalkapazität (FVC) gegenüber Placebo signifikant [37]. Nintedanib wies ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf, mit Diarrhö als häufigste Nebenwirkung [37].

In präklinischen Studien mit unterschiedlichen Mausmodellen zeigte

Nintedanib potente antifibrotische Effekte [20, 21]. Im transgenen Fra2-Mausmodell ließen sich auch positive Effekte auf die SSc-artigen vaskulären Veränderungen nachweisen [20, 21].

Angesichts dieser Ergebnisse untersuchen derzeit 2 groß angelegte klinische Phase-III-Studien den Effekt von Nintedanib bei SSc-ILD und progredient fibrosierender ILD (PF-ILD) [49].

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie SENSICIS® untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei Patienten mit SSc-ILD [8]. Vergleichbar mit den Ergebnissen der INPULSIS®-Studien bei IPF reduzierte Nintedanib am Ende der 52-wöchigen Studie auch bei Patienten mit SSc-ILD die jährliche Rate des FVC-Abfalls signifikant um 44 % vs. Placebo. Der adjustierte jährliche FVC-Verlust bei Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, betrug -52,4 ml/Jahr im Vergleich zu -93,3 ml/Jahr mit Placebo (absolute Differenz 41,0 ml/Jahr [95 %-KI: 2,9–79,0; $p=0,035$]). In die Studie wurde ein breites Spektrum von SSc-ILD-Patienten eingeschlossen, darunter auch rund 50 % Patienten mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) als Begleitmedikation zu Studienbeginn. Die relative Reduktion der FVC betrug mit MMF 40 % und ohne MMF 46 % (Interaktions- p -Wert: $p=0,452$). Es zeigte sich eine numerische additive Wirksamkeit der Nintedanib und Mycophenolat-Therapie. Ein Effekt von Nintedanib auf die Hautfibrose oder Lebensqualität wurde nicht beobachtet. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil waren akzeptabel und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil bei IPF-Patienten [8].

Die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie INBUILD® untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib über 52 Wochen bei Patienten mit progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankung (PF-ILD) unabhängig von ihrer Grunderkrankung mit Ausnahme der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) (Abb. 3; [11]). Die adjustierte jährliche Abnahme der FVC über 52 Wochen betrug in der gesamten Studienpopulation -80,8 ml/Jahr, verglichen mit -187,8 ml/

Jahr für Placebo (Differenz: 107,0 ml/Jahr [95 %-KI: 65,4–148,5], $p<0,001$) [11].

Ausblick

Die interstitielle Lungenbeteiligung ist eine häufige Organmanifestation der systemischen Sklerose und geht mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher. Aufgrund zahlreicher neuer Studiendaten unterliegen die Therapiekonzepte für die SSc-assoziierte ILD aktuell einem Wandel. Die Vermeidung von Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen, Staubbelastung und Mikroaspirationen sind wichtige Bausteine der Behandlung. Die derzeit verfügbaren medikamentösen Therapieansätze zielen darauf ab, über immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkung die Krankheitsprogression zu verlangsamen. Die aktuelle EULAR-Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Cyclophosphamid und HSCT. Als weitere neue immunmodulatorische Therapieoptionen werden Mycophenolat und Tocilizumab in klinischen Studien weiter untersucht. Unter Mycophenolat-Therapie wurde der jährliche FVC-Abfall reduziert. Aktuell werden die antifibrotischen Wirkstoffe Nintedanib und Pirfenidon in mehreren klinischen Studien zur Behandlung der SSc-ILD getestet. Nintedanib konnte hier signifikant das Fortschreiten der Erkrankung bremsen und hat einen numerischen additiven Effekt zur Mycophenolat-Therapie. Diese positiven Daten bilden die Grundlage für den Zulassungsantrag für Nintedanib bei SSc-ILD. In den USA ist Nintedanib bei SSc-ILD seit September 2019 von der FDA zugelassen.

Erfolg versprechende therapeutische Perspektiven für die SSc-ILD sind somit durch die Ansätze aktueller und bevorstehender Arzneimittelstudien gegeben und werden in Zukunft die Prognose von SSc-ILD Betroffenen merklich verbessern.

Fazit für die Praxis

- Die systemische Sklerose (SSc) ist eine chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, die häufig mit einer

Abb. 3 ▲ ILDs, die einen progredient fibrosierenden Phänotypen entwickeln können [1, 5]

pulmonalen Beteiligung in Form einer ILD einhergeht.

- Bisher gibt es nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der SSc-ILD.
- Eine Reihe klinischer Studien untersucht jedoch derzeit vielversprechende Pharmakotherapien zur Behandlung der Lungenfibrose bei SSc, darunter Tocilizumab und Anabasum.
- Aufgrund der pathophysiologischen Gemeinsamkeiten zu anderen fibrotischen Lungenerkrankungen kann der antifibrotische Wirkstoff Nintedanib ein Erfolg versprechender zusätzlicher Behandlungsansatz sein, was kürzlich bereits durch erste positive Studienergebnisse belegt wurde.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Prasse

Klinik für Pneumologie,
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover,
Deutschland
Prasse.Antje@mh-
hannover.de

Danksagung. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG ermöglicht. Redaktionelle Unterstützung und Medical Writing wurden während der Vorbereitung und Erstellung dieses Artikels von Anna Hermann, Firma infill healthcare communication GmbH, bereitgestellt. Die auf der Titelseite des Manuskripts aufgeführten Autoren haben alle wesentliche Beiträge geleistet, die sie als Autoren qualifizieren. Alle Autoren haben die eingereichte Version endgültig zur Veröffentlichung freigegeben.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Prasse: Berater- und Vortragshonorare, Reisekostenübernahme von Boehringer Ingelheim, Roche, Novartis, AbbVie, Pliant und Astra-Zeneca. F. Bonella: Berater- und Vortragshonorare, Reisekostenübernahme sowie Sachmittelunterstützung von Boehringer Ingelheim. U. Müller-Ladner: Berater- und Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim. T. Witte: Berater- und Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim. N. Hunzelmann: Berater- und Vortragshonorare von Actelion, Boehringer Ingelheim und Roche. J. Distler: Berater- und Vortragshonorare sowie Sachmittelunterstützung von Boehringer Ingelheim.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277–304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.at501>
2. Assassi S, Sharif R, Lasky RE et al (2010) Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 12:R166. <https://doi.org/10.1186/ar3125>
3. Behr J, Neuser P, Prasse A et al (2017) Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF)—a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 17:122. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0462-y>
4. Chowaniec M, Skoczynska M, Sokolik R, Wiland P (2018) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia* 56:249–254. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.77977>
5. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL et al (2018) Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
6. Denton CP, Khanna D (2017) Systemic sclerosis. *Lancet* 390:1685–1699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
7. Distler O, Allanore Y, Denton CP et al (2018) Riciquigat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study (RISE-SSc) [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 70(suppl 10): <https://acrabstracts.org/abstract/rici-quigat-in-patients-with-early-diffuse-cutaneous-systemic-sclerosis-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-ii-b-study-rise-ssc/>. Accessed November 13, 2019
8. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al (2019) Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>
9. Distler O, Pope J, Denton C et al (2017) RISE-SSc: riciquigat in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Respir Med* 122(Suppl 1):S14–S17. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.011>
10. Domsic RT (2014) Scleroderma: the role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and organ system involvement. *Curr Opin Rheumatol* 26:646–652. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000113>
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
12. Fraticelli P, Fischetti C, Salaffi F et al (2018) Combination therapy with rituximab and mycophenolate mofetil in systemic sclerosis. A single-centre case series study. *Clin Exp Rheumatol* 36(Suppl 113):142–145
13. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T (2009) Scleroderma. *N Engl J Med* 360:1989–2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0806188>
14. Ghofrani H-A, Galie N, Grimminger F et al (2013) Riciquigat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
15. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O et al (2017) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int* 37:853–863. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3636-7>
16. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S et al (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1248–1254. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC>
17. Hamaguchi Y (2010) Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 37:42–53. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x>
18. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 65:2737–2747. <https://doi.org/10.1002/art.38098>
19. Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J et al (2006) A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 54:3962–3970. <https://doi.org/10.1002/art.22204>
20. Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K et al (2016) Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 75:883–890. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207109>
21. Huang J, Maier C, Zhang Y et al (2017) Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76:1941–1948. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210823>
22. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al (2008) The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 47:1185–1192. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken179>
23. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y et al (2016) Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS ONE* 11:e163894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163894>
24. Khanna D, Albera C, Fischer A et al (2016) An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 43:1672–1679. <https://doi.org/10.3899/jrheum.151322>
25. Khanna D, Denton CP, Lin CJF et al (2018) Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinat). *Ann Rheum Dis* 77:212–220. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211682>
26. Khanna D, Lin CJF, Kuwana M et al (2018) Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 70(suppl 10): <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-for-the-treatment-of-systemic-sclerosis-results-from-a-phase-3-randomized-controlled-trial/>. Accessed November 13, 2019
27. Khanna D, Spino C, Bush E et al (2018) Abatacept vs. Placebo in early diffuse cutaneous systemic sclerosis—results of a phase 2 investigator-initiated, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized controlled trial study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 70(suppl 10): <https://acrabstracts.org/abstract/abatacept-vs-placebo-in-early-diffuse-cutaneous-systemic-sclerosis-results-of-a-phase-2-investigator-initiated-double-blind-placebo-controlled-multicenter-randomized-controlled-trial-stu/>. Accessed November 13, 2019
28. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al (2014) A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370:2083–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
29. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J et al (2017) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76:1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
30. van Laar JM, Farge D, Sont JK et al (2014) Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:2490–2498. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>
31. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W (2006) A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 25:205–212. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-1157-y>
32. Nihtyanova SI, Denton CP (2010) Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 6:112–116. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.238>
33. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al (2011) Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 377:1760–1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
34. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al (2011) An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183:788–824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
35. Rahaghi F, Strek M, Southern B et al (2019) Expert Consensus on the Screening, Treatment, and Management of Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD), and the Potential Future Role of Anti-fibrotics [asterisk] in a Treatment Paradigm for SSc-ILD: A Delphi Consensus Study. C101 NON-IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA *Nat Hist Progn ILD Ther*:A7445–A7445. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A7445
36. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al (2011) Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic

- pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 365:1079–1087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
37. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370:2071–2082. <https://doi.org/10.1056/NEJMx150012>
 38. Schupp J, Günther J, Müller-Quernheim J et al (2014) Serum CCL18 is predictive for lung disease progression and mortality in systemic sclerosis European Respiratory Society. *Eur Respir J* 43:1529–1530
 39. Silver KC, Silver RM (2015) Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). *Rheum Dis Clin North Am* 41:439–457. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.006>
 40. Sircar G, Goswami RP, Sircar D et al (2018) Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology* 57:2106–2113. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key213>
 41. Spiera RF, Hummers L, Chung L et al (2017) A phase 2 study of safety and efficacy of anabasum (JBT-101), a cannabinoid receptor type 2 agonist, in diffuse cutaneous systemic sclerosis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 69(suppl 10): <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-2-study-of-safety-and-efficacy-of-anabasum-jbt-101-a-cannabinoid-receptor-type-2-agonist-in-diffuse-cutaneous-systemic-sclerosis/>. Accessed November 13, 2019
 42. Steen VD, Medsger TA (2007) Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 66:940–944. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.066068>
 43. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L et al (2018) Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 378:35–47
 44. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al (2006) Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655–2666. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055120>
 45. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ et al (2016) Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4:708–719. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30152-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30152-7)
 46. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al (2010) Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 69:1809–1815. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>
 47. Usategui A, del Rey MJ, Pablos JL (2011) Fibroblast abnormalities in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 7:491–498. <https://doi.org/10.1586/eci.11.39>
 48. Volkmann ER, Tashkin DP (2016) Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a review of existing and emerging therapies. *Ann Am Thorac Soc* 13:2045–2056. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201606-426FR>
 49. Wollin L, Distler JH, Denton CP, Gahlemann M (2019) Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*. <https://doi.org/10.1177/2397198319841842>
 50. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al (2015) Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 45:1434–1445. <https://doi.org/10.1183/09031936.00174914>
 51. Wu W, Jordan S, Graf N et al (2019) Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213455>
 52. Xanthouli P, Hermann W, Hunzelmann N, Kreuter M (2018) Sklerodermie-assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 15:383–395. <https://doi.org/10.1007/s10405-018-0204-8>

Machen Sie Ihre Tätigkeit als Gutachter sichtbar

© Romix Image / stock.adobe.com

Listen Sie Ihre Gutachten auf publons.com!

Publons ist eine Onlineplattform, die es Wissenschaftlern ermöglicht, ihre Gutachtertätigkeit bei akademischen Fachzeitschriften sichtbar zu machen. Ziel von Publons ist es, das Peer Review als messbare wissenschaftliche Leistung anzuerkennen. Auf der Seite wird übersichtlich und nachvollziehbar dokumentiert, wie häufig die eigene Expertise in einem speziellen Fachgebiet nachgefragt wurde, was z. B. für Bewerbungsverfahren genutzt werden kann.

Um Ihr Review auf Publons anzugeben, registrieren Sie sich einmalig kostenfrei. Im Anschluss können Sie Ihr Gutachten direkt innerhalb Ihres Profils eingeben. Alternativ leiten Sie die englischsprachige E-Mail, mit der Ihnen der Erhalt des Gutachtens bestätigt wurde, an reviews@publons.com weiter.