

Z Rheumatol  
<https://doi.org/10.1007/s00393-023-01434-2>  
Angenommen: 7. September 2023

© The Author(s) 2023

**Redaktion**  
Mike Oliver Becker, Zürich  
Paula Hoff, Berlin  
Axel Hueber, Nürnberg  
Frank Moosig, Neumünster



# Ist JAK-Hemmung eine Option in der Behandlung der interstitiellen Lungenerkrankung bei einer rheumatoiden Arthritis?

Tobias Hoffmann<sup>1</sup> · Ulf Teichgräber<sup>2</sup> · Bianca Lassen-Schmidt<sup>3</sup> · Claus Kroegel<sup>4</sup> · Martin Krämer<sup>2</sup> · Martin Förster<sup>4</sup> · Diane Renz<sup>5</sup> · Peter Oelzner<sup>1</sup> · Joachim Böttcher<sup>1</sup> · Marcus Franz<sup>4</sup> · Gunter Wolf<sup>1</sup> · Felix Güttler<sup>2</sup> · Alexander Pfeil<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena – Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland; <sup>2</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena – Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland; <sup>3</sup> Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Bremen, Deutschland; <sup>4</sup> Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena – Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland; <sup>5</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Department für Kinderradiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

## Zusammenfassung

Ein 69-jähriger Patient mit einer seropositiven erosiven rheumatoiden Arthritis (RA) stellte sich aufgrund einer progredienten Dyspnoe in unserer Klinik vor. Im Rahmen der Diagnostik wurden mittels einer hochauflösenden Computertomographie (HRCT) und einer immunologischen bronchoalveolären Lavage Milchglastrübungen als auch eine lymphozytäre Alveolitis als Folge einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) bei einer RA nachgewiesen. Unter Berücksichtigung der Vortherapien erfolgte die Umstellung der DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“)-Therapie auf Tofacitinib. Die DMARD-Therapie mit Tofacitinib zeigte eine Reduktion der Milchglastrübungen mittels auf künstlicher Intelligenz basierender Quantifizierung der pulmonalen hochauflösenden Computertomographie um 33 % im Verlauf über 6 Monate, welche mit einer Verbesserung der Dyspnoesymptomatik assoziiert war. Zusammenfassend stellt Tofacitinib eine effektive antiinflammatorische Therapieoption in der Behandlung einer RA-ILD dar.

## Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Interstitielle Lungenerkrankung · JAK-Hemmung · Auf künstlicher Intelligenz basierende Quantifizierung der pulmonalen hochauflösenden Computertomographie · Quantitative Lungenbildgebung

## Anamnese

Ein 69-jähriger Patient mit einer seropositiven erosiven rheumatoiden Arthritis (RA; Rheumafaktor und Antikörper gegen das citrullinierte Protein/Peptid positiv, Erstdiagnose Juni 2003) stellte sich aufgrund einer seit 5 Monaten progredienten Dyspnoe erstmals im Januar 2019 in unserer Klinik vor. Die Dyspnoe entsprach einer NYHA-Klasse II–III. Anamnestisch sind eine arterielle Hypertonie, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und eine Prostatahyperplasie bekannt. Bis 2008

konsumierte der Patient aktiv Nikotin (kumulativ 30 „pack years“). Bezüglich der RA erfolgte eine DMARD („disease-modifying antirheumatic drug“)-Therapie zwischen Juni 2003 und März 2004 mit Methotrexat, welche aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen beendet wurde. Von April 2004 bis Januar 2008 erfolgte eine Therapie mittels Adalimumab, welche bei rezidivierenden Infekten im Februar 2008 auf Etanercept umgestellt wurde.

Claus Kroegel ist vor der Veröffentlichung dieses Beitrags verstorben.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Verlauf der Lungenfunktionsparameter		
Lungenfunktionsparameter	Baseline (in %)	Follow-up Monat 6 (in %)
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	117,4	105,3
Einsekundenkapazität (FEV <sub>1</sub> )	97,2	78,6
Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO)	36,8	37,6
Totale Lungenkapazität (TLC)	111,9	102,0

## Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung zeigen sich keine Ödeme oder anderweitigen kardio-pulmonalen Dekompensationszeichen. Klinisch präsentierten sich eine Arthritis und schmerzhafte Gelenke im Bereich der Radiokarpalgelenke beidseits, Metakarpophalangealgelenke II–V beidseits und proximalen Interphalangealgelenke II–IV beidseits.

## Diagnostik

### Labor

#### Klinische Chemie

C-reaktives Protein (CRP): 61,1 mg/l (Referenz: < 5,0 mg/l), Blutsenkungsgeschwindigkeit (1./2. Stunde): 18/47 mm/h. Leberenzyme und Nierenretentionswerte: normwertig.

#### Blutbild

Leukozyten 5,2 Gpt/l (Referenz: 4,4–11,3 Gpt/l), Thrombozyten 278 Gpt/l (Referenz: 150–360 Gpt/l),

### Abkürzungen

Alq <sub>p</sub> HRCT	Artificial intelligence (künstliche Intelligenz) basierende Quantifizierung der pulmonalen hochauflösenden Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
DLCO	Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
KI	Künstliche Intelligenz
NSIP	Nichtspezifische interstitielle Pneumonie
RA	Rheumatoide Arthritis
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie („usual interstitial pneumonia“)

Erythrozyten 5,2 Gpt/l (Referenz: 4,5–5,93 Gpt/l), Hämoglobin 8,5 mmol/l (Referenz: 8,7–10,9 mmol/l).

### Aktivitätsparameter

Disease Activity Score 28 (CRP): 5,12.

### Echokardiographie

Gute linksventrikuläre Funktion ohne regionale Wandbewegungsstörungen. Erhaltene rechtsventrikuläre Funktion. Keine relevanten Klappenvitien. Normaler Füllungsdruck. Normaler systolischer pulmonalarterieller Druck. V. cava inferior schmal.

### Lungenfunktionsuntersuchung

In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigte sich keine signifikante Einschränkung (< 80 %) der FEV<sub>1</sub>, FVC oder TLC. Jedoch wurde eine schwere Diffusionsstörung bei einer DLCO von 36,8 % nachgewiesen (▣ Tab. 1).

### Hochauflösende Computertomographie (HRCT)

Es stellen sich retikuläre Verdickungen der Septen mit Milchglastrübungen (▣ Abb. 1a) sowie Honigwabemuster („honey combing“) bildmorphologisch passend zu einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP) dar.

### Auf künstlicher Intelligenz („artificial intelligence“) basierende Quantifizierung der pulmonalen hochauflösenden Computertomographie (Alq<sub>p</sub>HRCT)

Die Quantifizierung der Milchglastrübungen und Retikulationen erfolgte durch die Alq<sub>p</sub>HRCT, einer KI (künstliche Intel-

ligenz)-gestützten Annotationssoftware SATORI (RACOON Lung Analysis Platform Version 1.8.0, Fraunhofer, MEVIS, Bremen, Deutschland). Alq<sub>p</sub>HRCT konnte in 1,2 % des Lungenvolumens Milchglastrübungen aufzeigen (▣ Abb. 2a). Der Anteil an fibrotischen Strukturen („high-attenuation areas“) lag bei 6,6 %.

## Bronchoskopie

Mikrobiologische bronchoalveoläre Lavage  
Unauffällig.

## Immunologische bronchoalveoläre Lavage

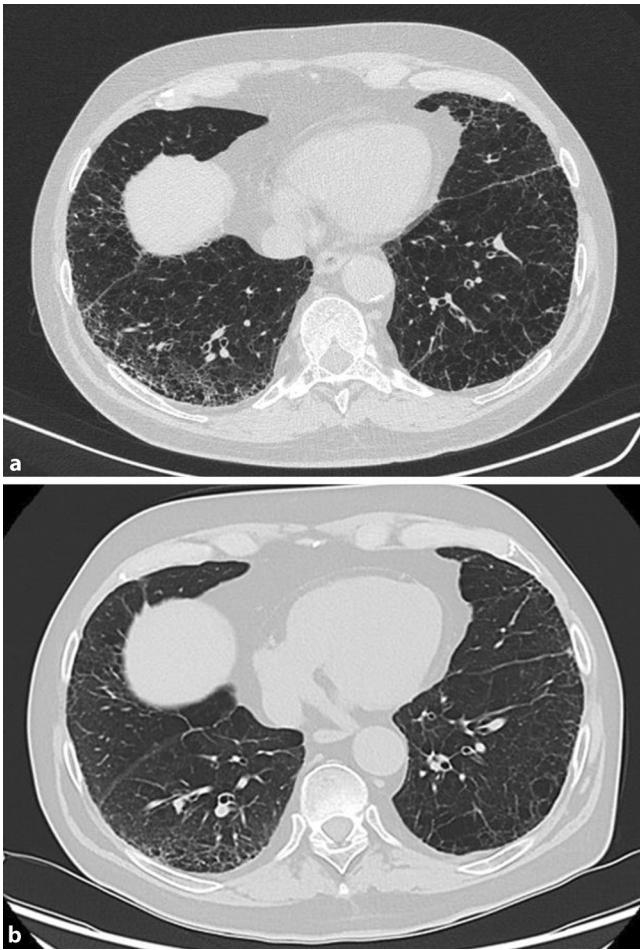
Deutliche Lymphozytose von 61 %, keine Neutrophilie. Es handelt sich um eine lymphozytäre Alveolitis. Der Befund könnte zu einer pulmonalen Beteiligung im Rahmen der rheumatoiden Arthritis passen.

## Diagnose

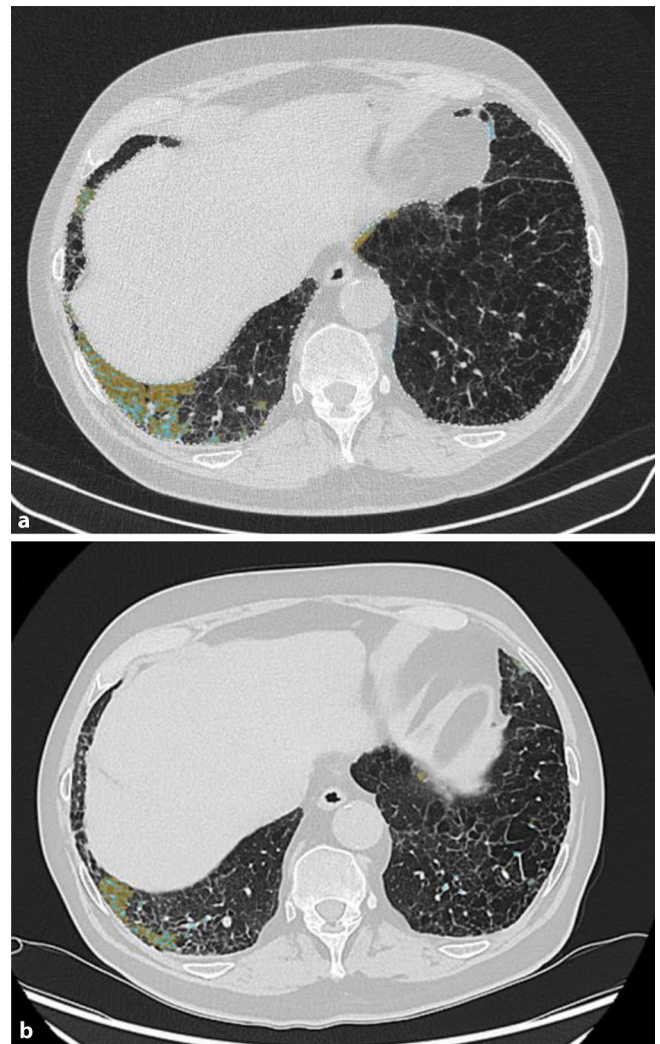
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bei einer rheumatoiden Arthritis (RA).

## Therapie und Verlauf

Aufgrund der nachgewiesenen aktiven RA-ILD und unter Berücksichtigung der rheumatologischen Medikamentenanamnese erfolgte die Umstellung der Basistherapie von Etanercept auf Tofacitinib. Hierunter wies der Patient eine Regredienz der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score 28 [CRP]: 1,9) und der Dyspnoesymptomatik (NYHA I–II) auf. Eine Änderung der Lungenfunktionsparameter trat nicht auf (▣ Tab. 1). In der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten konnte im HRCT eine Abnahme der Milchglastrübungen dargestellt werden (▣ Abb. 2b). In der KI-basierten Quantifizierung der Milchglastrübungen im HRCT mittels Alq<sub>p</sub>HRCT wurde eine Reduktion des Volumens der Milchglastrübungen um 33 % nachgewiesen (▣ Abb. 2b und 3). Das Honigwabemuster wies keine Änderung im Verlauf auf. Der Anteil an fibrotischen Strukturen („high-attenuation areas“) lag annähernd konstant bei 6,8 %.



**Abb. 1** ▲ **a** Baseline: hochauflösende Computertomographie (HRCT) der Lunge mit Nachweis von Milchglastrübungen und Retikulationen. **b** Monat 6: hochauflösende Computertomographie (HRCT) der Lunge mit Nachweis einer Regredienz der Milchglastrübungen



**Abb. 2** ▲ Künstliche Intelligenz basierende Quantifizierung der pulmonalen hochauflösenden Computertomographie („artificial intelligence-based quantification of pulmonary HRCT“ [AlqphRCT]) der Milchglastrübungen **a** Baseline: 1,2% und **b** Monat 6: 0,8%

## Diskussion

Eine RA-ILD wird bei ca. 10% der Patienten diagnostiziert [1], wobei bei 34% eine ILD 1 Jahr vor der Diagnosestellung einer RA oder im Jahr der RA-Erstdiagnose nachgewiesen wird [2]. Dabei ist die RA-ILD mit einer erhöhten Mortalität (5-Jahres-Mortalität RA-ILD 39,0% vs. RA ohne ILD 18,2%) verbunden [2], wobei die verzögerte Diagnosestellung der RA-ILD auch zu einer erhöhten Mortalität führt [3].

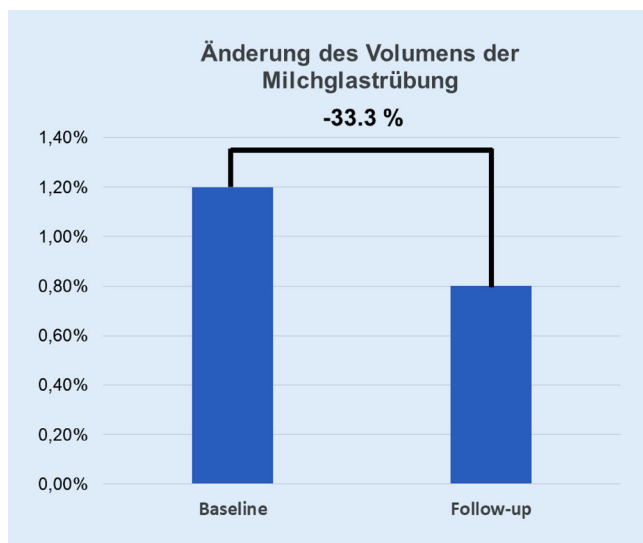
Ein Screeningalgorithmus zur Detektion einer RA-ILD ist klinisch nicht etabliert. Möglicherweise stellt der Abfall der DLCO < 80% einen sensitiven Parameter zur Detektion einer ILD dar [4]. Bildgebend ist das HRCT der Goldstandard zur Darstellung ei-

ner RA-ILD [5]. Dabei können Milchglastrübungen im HRCT das bildmorphologische Korrelat einer immunologischen lymphozytären Alveolitis darstellen [6].

Rituximab und Abatacept zeigten einen positiven Einfluss auf die Behandlung einer RA-ILD [7, 8]. Limitierend für die Therapie mit Rituximab und Abatacept ist, dass nur eine Zulassung für die Kombinationstherapie mit Methotrexat in der Behandlung der RA vorliegt. Aufgrund der Methotrexat-Unverträglichkeit bei dem dargestellten Fall stellt die Anwendung von Rituximab und Abatacept in der Monotherapie einen Off-label-Use dar. Aus diesem Grund bestand die Indikation zur Einstellung auf ein „disease-modifying antirheumatic drug“, welches in der Monotherapie zugelassen ist.

Eine solche Therapiealternative stellt der Inhibitor der Januskinase Tofacitinib dar.

Eine kürzlich publizierte retrospektive Studie zeigte, dass für Tofacitinib die geringste Inzidenzrate (1,47) im Vergleich zu Adalimumab (3,43), Abatacept (4,46), Rituximab (6,15) und Tocilizumab (5,05) für das Auftreten einer RA-ILD vorliegt [9]. In einer weiteren initialen Studie von Kalyoncu et al. konnte für Tofacitinib im Median über 12 Monate keine signifikante Änderung der Lungenfunktionsparameter (FVC und FEV<sub>1</sub>%) bei einer RA-ILD nachgewiesen werden [10]. Anhand des dargestellten Patientenfalles kann ein gleichsinniges Ergebnis für die Lungenfunktion evaluiert werden. Zusätzlich erfolgte die Durchführung einer HRCT-



Verlaufskontrolle, bei der eine Abnahme des Volumens der Milchglastrübungen um 33 % mittels AlqphRCT, einer neuen KI-basierten Analysetechnik für das HRCT, erstmalig nachweisbar war. Klinisch zeigte der Patient eine Verbesserung der Dyspnoesymptomatik, sodass eine direkte Korrelation der Klinik zur AlqphRCT des Thorax bestanden hat. Die deutliche Abnahme der Milchglastrübungen in der HRCT, welche das bildmorphologische Korrelat einer immunologischen lymphozytären Alveolitis widerspiegeln kann [6], ist möglicherweise auf eine breite immunsuppressive Wirkung in Form einer Multizytokinhemmung von Januskinasehemmern zurückzuführen [11].

Zur Behandlung der UIP-Komponente, welche bildmorphologisch durch ein Honigwabemuster und histologisch überwiegend durch eine Fibrose gekennzeichnet ist [5], ist die Erweiterung der Therapie um den antifibrotischen Wirkstoff wie Nintedanib indiziert [12, 13], welcher zum Behandlungszeitpunkt des Patienten noch nicht für die Therapie der RA-ILD zugelassen war.

Die AlqphRCT stellt aktuell eine Forschungssoftware dar, welche zur Detektion und Quantifizierung von Lungenparenchymveränderungen bei einer ILD genutzt werden kann. Perspektivisch wird der klinische Einsatz der AlqphRCT als KI-gestützte Annotationssoftware zur Auswertung der HRCT geplant, sodass mittels AlqphRCT eine Verlaufsbeurteilung der ILD bei einer RA bzw. entzündlich rheumatischen Er-

krankungen im klinischen Alltag möglich ist. Bezüglich der Kosten und Vergütung der AlqphRCT in der klinischen Routine können zum jetzigen Zeitpunkt leider keine Aussagen getroffen werden.

Anhand dieses Falles kann erstmalig gezeigt werden, dass der Einsatz eines Januskinaseinhibitors zu einer Reduktion der Milchglastrübungen und somit der RA-ILD im HRCT führt und dieser Sachverhalt mittels der AlqphRCT analysierbar ist. In weiteren prospektiven Studien ist die Effektivität einer Januskinasehemmung zur Behandlung einer RA-ILD zu verifizieren und die klinische Wertigkeit der KI-basierten Quantifizierung der Lungenparenchymveränderungen mittels AlqphRCT im HRCT bei einer RA-ILD zu evaluieren.

#### Fazit für die Praxis

- Eine RA-ILD mit Milchglastrübungen im HRCT kann in der immunologischen bronchoalveolären Lavage durch eine lymphozytäre Alveolitis gekennzeichnet sein.
- Die Quantifizierung der Milchglastrübungen ist durch eine KI-gestützte Analyse des HRCT mittels AlqphRCT möglich.
- Tofacitinib stellt eine effektive antiinflammatorische Therapie der RA-ILD dar.

**Abb. 3** ◀ Darstellung der Abnahme der Milchglastrübungen mittels auf künstlicher Intelligenz basierender Quantifizierung der pulmonalen hochauflösenden Computertomographie („artificial intelligence-based quantification of pulmonary HRCT“ [AlqphRCT]) im Verlauf über 6 Monate unter der Therapie mit Tofacitinib

#### Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Alexander Pfeil**

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena – Friedrich-Schiller-Universität Jena

Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland  
alexander.pfeil@med.uni-jena.de

**Förderung.** Teilweise gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, FKZ: 01KX2021 und 01KX2121 im Rahmen des Netzwerk Universitätsmedizin [NUM] 2.0).

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Hoffmann, U. Teichgräber, B. Lassen-Schmidt, C. Kroegel, M. Krämer, M. Förster, D. Renz, P. Oelzner, J. Böttcher, M. Franz, G. Wolf, F. Güttler und A. Pfeil geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

1. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, Murphy J, Cohen M, Raghu G, Brown KK (2011) Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 183(3):372–378



2. Hylgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, Ellingsen T (2017) A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 76(10):1700–1706
3. Cano-Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, Villegas CD, García JJ, Bollo de Miguel E, Robles-Pérez A, Ferrer Galván M, Mouronte Roibas C, Herrera LS et al (2021) Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 11(1):9184
4. Hoffmann T, Oelzner P, Franz M, Teichgräber U, Renz D, Förster M, Böttcher J, Kroegel C, Schulze PC, Wolf G et al (2022) Assessing the diagnostic value of a potential screening tool for detecting early interstitial lung disease at the onset of inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 24(1):107
5. Hoffmann T, Oelzner P, Teichgräber U, Franz M, Gaßler N, Kroegel C, Wolf G, Pfeil A (2022) Diagnosing lung involvement in inflammatory rheumatic diseases—where do we currently stand? *Front Med* 9:1101448
6. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A (1993) Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 189(3):693–698
7. Akiyama M, Kaneko Y (2022) Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev* 21(5):103056
8. Buschulte K, Hoffmann-Vold AM, Dobrota RD, Höger P, Krause A, Kreuter M (2021) Treatment of lung fibrosis in systemic rheumatic diseases (new treatment). *Z Rheumatol* 80(8):743–754
9. Baker MC, Liu Y, Lu R, Lin J, Melehani J, Robinson WH (2023) Incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *JAMA Netw Open* 6(3):e233640
10. Kalyoncu U, Bilgin E, Erden A, Satiş H, Tufan A, Tekgöz E, Ateş A, Coşkun BN, Yağız B, Küçükşahin O et al (2022) Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: TRASURE real-life data. *Clin Exp Rheumatol* 40(11):2071–2077
11. McInnes IB, Szekanecz Z, McGonagle D, Maksymowych WP, Pfeil A, Lippe R, Song IH, Lertratanakul A, Sornasse T, Biljan A et al (2022) A review of JAK-STAT signalling in the pathogenesis of spondyloarthritis and the role of JAK inhibition. *Rheumatology* 61(5):1783–1794
12. Hoffmann T, Gassler N, Teichgräber U, Sandhaus T, Oelzner P, Wolf G, Pfeil A (2023) Clinical images: severe interstitial lung disease in Sjögren disease—what happens in the lungs? Inflammation or fibrosis? *ACR Open Rheumatol* 5(2):61–62
13. Kreuter M, Behr J, Bonella F, Costabel U, Gerber A, Hamer OW, Heussel CP, Jonigk D, Krause A, Koschel D et al (2023) Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases. *Pneumologie*. <https://doi.org/10.1055/a-2017-8971>

## Is JAK inhibition an option in the treatment of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis?

A 69-year-old male patient with seropositive erosive rheumatoid arthritis (RA) presented to our clinic due to progressive dyspnea. High-resolution computed tomography (HRCT) and immunological bronchioalveolar lavage revealed ground-glass opacities and a lymphocytic alveolitis caused by interstitial lung disease (ILD) in RA. Considering previous forms of treatment, disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) treatment was switched to tofacitinib. Tofacitinib treatment demonstrated a 33% reduction in ground-glass opacities by artificial intelligence-based quantification of pulmonary HRCT over the course of 6 months, which was associated with an improvement in dyspnea symptoms. In conclusion, tofacitinib represents an effective anti-inflammatory therapeutic option in the treatment of RA-ILD.

### Keywords

Rheumatoid arthritis · Interstitial lung disease · JAK inhibition · Artificial intelligence-based quantification of pulmonary high-resolution computed tomography · Quantitative lung imaging