



Mnenje posvetovalnega sestanka revmatologov in pulmologov glede obravnave bolnika s prizadetostjo pljučnega intersticija v sklopu vnetnih revmatskih bolezni

The consensus opinion of rheumatologists and pulmonologists on the management of interstitial lung disease in the context of inflammatory rheumatic diseases

Katja Perdan Pirkmajer,^{1,2} Alojzija Hočevar,^{1,2} Sonja Praprotnik,¹ Matija Tomšič,^{1,2} Katarina Osolnik,³ Iztok Holc,^{4,5} Artur Pahor,^{4,5} Klara Svenšek,⁶ David Lestan,⁷ Žiga Rotar^{1,2}

Izveček

Vnetne revmatske bolezni so heterogena skupina bolezni, ki lahko prizadenejo tudi pljučni intersticij. Tako kot je pogostost intersticijske pljučne bolezni (IPB) v okviru vnetnih revmatskih bolezni variabilna, je tudi klinična slika zelo raznolika: od omejene nenapredujoče prizadetosti pljučnega intersticija do fulminantno potekajoče življenje ogrožajoče bolezni. Podatki za diagnosticiranje in zdravljenje IPB v sklopu vnetnih revmatskih bolezni so razmeroma skopi. Temeljno zdravljenje praviloma predstavljajo imunomodulacijska zdravila. Nedavno so se jim pri progresivni pljučni fibrozi pridružili še protifibrotiki. Odločitev pri kom, kdaj in kako intenzivno zdraviti IPB pogosto predstavlja izziv. V prispevku podajamo sklepe multidisciplinarnega posvetovalnega sestanka slovenskih revmatologov in pulmologov, ki po mnenju avtorjev glede na dostopne podatke pomenijo dobro prakso pri obravnavi tovrstnih bolnikov. Osredinjamo se na bolnike s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi in revmatoidnim artritisom.

Abstract

Systemic inflammatory rheumatic diseases are a heterogeneous group of diseases that may affect the lung. The clinical course is very diverse, from a limited non-progressive involvement of the pulmonary interstitium to a life-threatening

¹ Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Univerzitetna klinika Golnik, Golnik, Slovenija

⁴ Oddelek za revmatologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

⁵ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

⁶ Oddelek za pljučne bolezni, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

⁷ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Žiga Rotar, e: ziga.rotar@kclj.si

Ključne besede: vnetna revmatska bolezen; intersticijska bolezen pljuč; progresivna pljučna fibroza; algoritem; zdravljenje

Key words: rheumatic disease; interstitial lung disease; progressive pulmonary fibrosis; algorithm; treatment

Prispelo / Received: 28. 10. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 11. 1. 2023

Citirajte kot/Cite as: Perdan Pirkmajer K, Hočevar A, Praprotnik S, Tomšič M, Osolnik K, Holc I, et al. Mnenje posvetovalnega sestanka revmatologov in pulmologov glede obravnave bolnika s prizadetostjo pljučnega intersticija v sklopu vnetnih revmatskih bolezni. Zdrav Vestn. 2023;92(5–6):267–74. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3396>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

fulminant disease. While immunomodulatory drugs are usually the first-line treatment, antifibrotics have recently proved to be effective in progressive pulmonary fibrosis. It is often challenging to decide whom, when, and how to treat intensively. The following paper presents the conclusions of a multidisciplinary team of Slovenian rheumatologists and pulmonologists. The suggested diagnostic approach and treatment represent good clinical practice based on the available studies and clinical data, focusing primarily on patients with systemic connective tissue diseases and rheumatoid arthritis.

1 Uvod

Vnetne revmatične bolezni so heterogena skupina bolezni, ki pogosto prizadenejo tudi dihala. V sklopu prizadetosti dihal so lahko prizadeti pljučni intersticij, pljučno žilje, dihalne poti in plevra (1). V našem prispevku se posvečamo predvsem prizadetosti pljučnega intersticija. Tako kot sama pojavnost je tudi klinična slika prizadetosti pljuč pri revmatoloških bolnikih zelo raznolika, od omejene nenapredujoče prizadetosti pljučnega intersticija do fulminantno potekajoče, življenje ogrožajoče bolezni. Med vnetnimi revmatičnimi boleznimi je med najpogostejšimi revmatoidni artritis (RA), ki primarno sicer prizadene sklepe, lahko pa prizadene tudi druge organe/organske sisteme. Po podatkih iz literature v približno 10 % prizadene tudi pljuča. Pri nekaterih sicer redkih sistemskih vezivnotkivnih boleznih (SVTB) je prizadetost pljuč pogosta (tudi do 80 %), lahko prvi in celo edini pojav aktivne bolezni. Primera sta sistemska skleroza in določeni tipi vnetnih miopatij.

V nasprotju s priporočenimi diagnostičnimi merili in z dokazi podprtimi priporočili za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF) so priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje intersticijske prizadetosti pljuč (IPB) pri vnetnih revmatičnih boleznih še pomanjkljiva (2). Glede na to, da je pri teh boleznih (avto)imunsko vnetje osnovni patogenetski proces, so imunomodulacijska zdravila temelj zdravljenja. V zadnjem času pa je možno tudi zdravljenje s protifibrotiki. Odločitev pri kom, kdaj in kako intenzivno zdraviti IPB, pogosto predstavlja izziv. V prispevku tako podajamo sklepe multidisciplinarnega posvetovalnega sestanka revmatologov in pulmologov. Glede na dostopne podatke le-ti po mnenju avtorjev pomenijo dobro prakso pri obravnavi tovrstnih bolnikov. Osredotočamo se predvsem na bolnike s sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi in revmatoidnim artritisom ter na farmakološko obravnavo. Nefarmakoloških ukrepov zaradi pomanjkanja dokazov v tem prispevku ne obravnavamo.

2 Oblike intersticijske bolezni pljuč

Izid IPB je v veliki meri odvisen od osnovne bolezni, ki stoji za njo. Za izid pa je pogosto pomemben tudi

radiološki/histološki vzorec prizadetosti pljučnega intersticija. Z visokoločljivostno računalniško tomografijo (HRCT) ali včasih tudi histološkim pregledom pljuč najpogosteje razlikujemo med nespecifično intersticijsko pljučnico (NSIP), običajno intersticijsko pljučnico (UIP), organizirajočo pljučnico (OP), difuzno alveolno poškodbo (DAD) ali limfocitno intersticijsko pljučnico (LIP). NSIP je najpogostejši vzorec pri vseh vnetnih revmatičnih boleznih, razen pri revmatoidnem artritisu, pri katerem je pogostejši vzorec UIP. IPB se lahko pojavi akutno ali poteka kronično, pri čemer so akutne oblike pogostejše pri sistemskem lupusu eritematozusu (SLE) in vnetnih miopatijah.

Progresivna pljučna fibroza (PPF) kot možna posledica vseh podtipov intersticijske bolezni pljuč

Vzorec UIP je pri bolnikih z vnetno revmatično boleznijo v primerjavi z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) povezan s pomembno boljšim preživetjem (3). Po drugi strani pa imajo nekateri bolniki z IPB ne glede na vzročnost napredujoč fibrozirajoč klinični fenotip (t. i. progresivno pljučno fibrozo). Za PPF so značilni: naraščajoči obseg fibroznih sprememb na HRCT pljuč, upad pljučne funkcije in napredovanje simptomov v dihalih (dispneja in kašelj) v razmeroma kratkem obdobju. Bolniki s PPF imajo zmanjšano kakovost življenja in umirajo prej kot ostali bolniki z IPB (4,5).

Elementi, ki opredeljujejo PPF po posodobljenih mednarodnih smernicah (6)

Da potek IPB opredelimo kot PPF, je treba izpolniti vsaj dve od v nadaljevanju naštetih meril v zadnjih 12 mesecih (brez alternativne razlage zanje):

1. Slabšanje dihalnih simptomov in /ali znakov.
2. Fiziološki dokaz napredovanja bolezni (katera koli od spodnjih dveh možnosti);
 - absolutno zmanjšanje forsirane vitalne kapacitete (FVC) za $\geq 5\%$ bolnikove,
 - $\geq 10\%$ absolutno zmanjšanje na vrednost hemoglobina korigirane difuzijske kapacitete za ogljikov monoksid (DLCO).
3. Radiološki dokaz napredovanja bolezni (ena ali več od spodnjih možnosti);
 - povečan obseg ali resnost traksijskih bronhiektazij

- in bronhioloektazij,
- novonastale zgostitve po tipu mlečnega stekla s trakcijskimi bronhiektazijami,
- novonastale fine retikularne spremembe,
- večji obseg ali poudarjenost retikularnih sprememb,
- novonastala satasta pljuča ali povečan obseg satastih pljuč,
- dodatna izguba alveolne prostornine pljuč.

Iz tega sledi, da pri bolnikih z možnostjo prizadetosti pljuč v sklopu vnetne revmatične bolezni potrebujemo že od začetka obravnave natančne anamnestične podatke o morebitnih simptomih v dihalih. Pri kliničnem pregledu moramo biti posebno pozorni na inspiratorne poke nad pljuči. Opravimo pregledno slikanje pljuč v dveh projekcijah, spirometrijo z meritvijo DLCO in 6-minutni test hoje. Pri bolnikih z inspiracijskim pokanjem, ugotovljenim z avskultacijo (odstopi od normale v spirometriji ali 6-minutnem testu hoje v izhodišču), opravimo tudi HRCT pljuč za opredelitev vzorca in obsega prizadetosti pljučnega intersticija. Te preiskave imajo nato vlogo tudi pri sledenju bolnikov.

3 Vnetne revmatične bolezni in prizadetost pljučnega intersticija

V nadaljevanju omenjamo bolezni, za katere vemo, da pogosto prizadenejo pljučni intersticij. Vsaka med njimi ima določene posebnosti, za nekatere pa so znani tudi neugodni napovedni dejavniki, od katerih so odvisni pogostnost in kompleksnost spremljanja ter intenzivnost zdravljenja IPB (Tabela 1).

3.1 Sistemska skleroza

Sistemska skleroza (SSc) je sistemska vezivnotkivna bolezen, pri kateri se v ozadju prepletajo avtoimunost, vaskulopatija in proces fibroziranja. Prizadetost dihal v grobem delimo na IPB in pljučno vaskulopatijo, obe pa pomenita slabšo napoved izida in zgodnejšo umrljivost. IPB ima do 80 % bolnikov s SSc, napredujočo IPB po tipu PPF pa do 45 % (Tabela 1). Prav te bolnike je nujno prepoznati. Še posebej pozorni moramo biti pri bolnikih z difuzno kožno obliko SSc v prvih 5 letih po postavitvi diagnoze, pri katerih lahko pri približno 50 %

Tabela 1: Prizadetost pljuč v sklopu različnih SVTB/RA.

Bolezen	Pogostost prizadetosti pljuč	Tip intersticijske prizadetosti pljuč	Napovedno neugodni dejavniki za prizadetost pljuč
Sistemska skleroza	75 %, klinično pomembna v 25–45 %	najpogosteje NSIP, lahko tudi UIP, OP	Difuzna kožna oblika bolezni, prisotnost protiteles anti-Scl 70, prva tri leta bolezni; GERB, obsežnejša prizadetost pljuč, slabšanje pljučne funkcije.
Vnetne miopatije	30–50 %, do 80 % pri antisintetaznem sindromu	najpogosteje NSIP, lahko tudi OP, UIP, AIP/DAD	Prisotnost protiteles anti-MDA 5, antisintetaznih protiteles, anti-Ro52; Raynaudov fenomen, artritis, moški spol, zvečana koncentracija CRP, zvečana koncentracija feritina.
Revmatoidni artritis	Klinično pomembna v pribl. 10 %	najpogosteje UIP, lahko NSIP, OP	Starost, kajenje, moški spol, višja koncentracija protiteles ACPA, aktivna bolezen, revmatski vozlički.
Sistemski lupus eritematozus	Do 30 %; klinično pomembna v 2–10 %	najpogosteje NSIP, lahko tudi LIP, OP, UIP, FB, AIP/DAD	Neznano.
Mešana vezivnotkivna bolezen	20–85 %	najpogosteje NSIP, lahko tudi UIP, OP	Protitelesa anti-Ro52.
Sjögrenova bolezen	10–30 %	najpogosteje NSIP, lahko tudi OP, LIP, UIP, FB	Ženske nad 60 let, 5–10 let trajanja bolezni, protitelesa anti-Ro52.

Legenda: NSIP – nespecifična intersticijska pljučnica; UIP – običajna intersticijska pljučnica; OP – organizirajoča se pljučnica; LIP – limfocitna intersticijska pljučnica; AIP – akutna intersticijska pljučnica; DAD – difuzna alveolarna poškodba; FB – folikularni bronhiolitis; protitelesa anti-Scl-70 proti topoizomerazi I; protitelesa ACPA proti citruliranim peptidom; anti-MDA5 (*angl.* melanoma differentiation-associated protein 5); protitelesa anti-Ro52 proti z interferonom inducibilnima beljakovinama; GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen; CRP – C reaktivni protein.

bolnikov pride do poslabšanja pljučne funkcije (7). Med poglavitnimi slabimi prognostičnimi kazalci so: prisotnost protiteles proti topoizomerazi I (anti-Scl-70) in sicer ne glede na obseg kožne prizadetosti, obseg sprememb na HRCT že v izhodišču in funkcionalni upad glede na meritve pljučne funkcije.

Pri bolnikih s SSc se je uveljavil sorazmerno preprost sistem ocene, ali so pljuča pomembno prizadeta ali ne. Če je (glede na HRCT) prizadetega manj kot 20 % parenhima ali pa je ob 20 % prizadetega parenhima v spirometriji FVC nad 70 % predvidene, gre za omejeno prizadetost pljuč. Kadar je prizadetega več kot 20 % pljučnega parenhima ali kadar je prizadetega okoli 20 % parenhima in je FVC pod 70 % predvidene, govorimo o klinično pomembni bolezni (8). V primeru razširjene ali napredujoče bolezni je poglavitni cilj stabiliziranje bolezni. Dokazano je, da mikofenolat mofetil (MMF) stabilizira SSc-IPB in je lahko prva izbira zdravljenja prizadetosti pljuč. Ciklofosamid je alternativa MMF (9,10), vedno več izkušenj pa imamo tudi z rituksimabom (10). Pri bolnikih, ki še nimajo simptomov, imajo pa primerno spirometrijo in kvečjemu minimalno prizadetost glede na HRCT pljuč, se v primeru neugodnih napovednih dejavnikov (zgodnja oblika SSc s progresivno kožno obliko ali prisotnostjo anti-Scl-70 ali povišanimi vnetnimi parametri) ponuja možnost zdravljenja z zaviralcem IL-6 (tocilizumab). To zdravilo so v ZDA nedavno odobrili za zdravljenje SSc-IPB in je že vključeno v ameriška priporočila za zdravljenje zgodnje aktivne oblike bolezni, ki ima visoko tveganje za napredovanje (11). Pri bolnikih s PPF v sklopu sistemske skleroze protifibrotično zdravilo nintedanib upočasni napredovanje fibrozirajočega procesa (12). Kombinacija MMF in nintedaniba pa je bolj učinkovito upočasnila napredovanje fibrotičnega procesa na pljučih kot monoterapija MMF (12).

Pri izbranih bolnikih s prizadetostjo pljuč v sklopu SSc lahko preživetje izboljša avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic ali presaditev pljuč. Mednarodnega konsenza glede zdravljenja SSc-IPB ni, zato odločitve potekajo različno v različnih centrih. Pri tem igrajo pomembno vlogo multidisciplinarne ekipe.

3.2 Vnetne miopatije

Vnetne miopatije so heterogena skupina redkih bolezni z incidenco v Sloveniji okrog 11 primerov na 10⁶ odraslih (13). Klinično ločimo pet skupin, med katerimi so z IPB najpogosteje povezani dermatomiozitis, sindromi prekrivanja in antisintetazni sindrom (14). IPB se pojavlja pri antisintetaznem sindromu v 70–85 %

primerov, pri drugih sindromih prekrivanja v približno tretjini primerov, pri dermatomiozitisu pa najpogosteje pri bolnikih z anti-MDA-5 (*angl.* melanoma differentiation-associated protein 5) avtoprotitelesi – celo v 90 % (15). Potek pljučne prizadetosti pri vnetnih miopatijah je lahko zelo hiter, tj. akuten. IPB določa dolgoročno napoved izida vnetne miopatije in praviloma potrebuje intenzivno imunomodulacijsko zdravljenje. Med podtipi IPB najpogosteje najdemo vzorec NSIP z ugodnejšo organizirajočo pljučnico za napoved izida ali brez nje. Redkejša vzorca sta UIP in DAD (Tabela 1). Za napoved izida so se kot pomembna pokazala nekatera avtoprotitelesa. Tako so avtoprotitelesa proti MDA-5 povezana s klinično sliko akutne, težke in terapevtsko težko obvladljive IPB.

Med dejavniki tveganja za neugoden potek in kronično potekajočo prizadetost pljuč omenjajo poleg Raynaudovega fenomena tudi artritis in zlasti protitelo anti-Ro52. Tako kot pri prizadetosti pljuč v sklopu ostalih bolezni je pomembno klinično spremljanje, spremljanje pljučne funkcije in po potrebi tudi ponovitev HRCT. Intenzivnost imunomodulacijskega zdravljenja je odvisna od klinične slike in hitrosti napredovanja bolezni. Poleg klasičnih imunomodulacijskih zdravil, kot so glukokortikoidi, ciklofosamid, azatioprin, mikofenolat mofetil, hiperimuni gamaglobulini in rituksimab, pri PPF tudi v tem primeru prihaja v poštev dodatno protifibrotično zdravljenje (16).

3.3 Revmatoidni artritis

Pri RA lahko pričakujemo razvoj klinično pomembne IPB v okrog 10 % (Tabela 1); pogosteje pri moških, pri dolgotrajni vnetno aktivni bolezni, pri kadilcih in bolnikih s protitelesi proti citruliranim peptidom (ACPA). Redko so pljuča prizadeta pred sklepi. Najpogostejši vzorec je UIP, ki ima slabšo napoved izida in običajno tudi slabšo odzivnost na zdravljenje. Randomiziranih s placebom nadzorovanih raziskav, ki bi preučevale učinkovitost in varnost imunomodulacijskega zdravljenja RA-IPB, ni. Običajno uporabljamo enaka imunomodulacijska zdravila kot pri drugih boleznih. Pri RA s PPF je prav tako med novimi možnostmi zdravljenja nintedanib (17). Pomembno je spoznanje, da metotreksat, ki je temeljno zdravilo prve izbire za zdravljenje artritisa pri RA, ni dejavnik tveganja za razvoj IPB. IPB tako ni zadržek za zdravljenje z metotreksatom, je pa potrebna previdnost in spremljanje stanja pljuč pri bolnikih z že prej okrnjeno pljučno funkcijo iz katerega koli vzroka (17). Le v redkih primerih lahko metotreksat povzroči preobčutljivostni pnevmonitis.

3.4 Sistemski lupus eritematozus, Sjögrenova bolezen, mešana sistemska vezivno-tkivna bolezen (MCTD)

Klinično pomembna IPB je pri bolnikih s SLE redka (3–8 %). IPB se pojavlja najpogosteje kot vzorec NSIP pri 2 % bolnikov, redkeje pa kot življenje ogrožajoča lupusni pnevmonitis ali DAD (18). Pospešena sedimentacija eritrocitov in hipokomplementemija običajno kažeta na aktivno sistemska bolezen, vendar pa ti dejavniki ali prisotnost avtoprotiteles pri IPB v okviru SLE nimajo napovedne vrednosti.

Klinično pomembna IPB pri Sjögrenovi bolezni je redka in običajno poteka blago. Pričakujemo jo lahko pri ženskah po 60. letu starosti, običajno 5–10 let po postavitvi diagnoze (Tabela 1). Avtoprotitelesa pri Sjögrenovi bolezni niso napovedni dejavnik za IPB, čeprav se po nekaterih raziskavah prisotnost anti-Ro52 protiteles ujema z nižjimi vrednostmi DLCO (19). Med radiološkimi vzorci je tudi pri Sjögrenovi bolezni najpogostejša NSIP, čeprav so v preteklosti mislili, da je pri tej entiteti pogostejši vzorec LIP (19,20).

Pri mešani vezivnotkivni bolezni (MCTD) gre za sindrom prekrivanja, povezan s prisotnostjo protiteles proti U1 ribonukleoproteinu (U1-RNP). V klinični sliki pričakujemo Raynaudov fenomen in lahko še druge entitete: miozitis, artritis, motnje v gibljivosti požiralnika, levkopenijo, serozitis, nabrekle prste, IPB ali pljučno arterijsko hipertenzijo (21). IPB se na HRCT pojavlja pri polovici bolnikov z MCTD, pri 20 % pa je klinično pomembna (Tabela 1) in tako kot pri bolnikih s SSc neugodno vpliva na preživetje bolnikov. Prisotnost anti-Ro52 povezujejo z možnim napovednim dejavnikom klinično pomembne IPB (22).

Za zdravljenje IPB pri bolnikih s SLE, Sjögrenovo boleznijo in MCTD ni kakovostnih randomiziranih, s placebom nadzorovanih raziskav. Pomembna je predvsem izhodiščna klinična, funkcionalna in radiološka ocena ter sledenje. Zdravljenje IPB pri teh boleznih sledi izkušnjam pri drugih SVTB.

4 Algoritem obravnave bolnikov z intersticijsko boleznijo pljuč v sklopu vnetne revmatične bolezni

Glede na heterogenost bolezni, ki lahko prizadenejo pljučni intersticij, pomeni vodenje teh bolezni precejšen izziv. Mednarodno sprejetega soglasja glede obravnave ni. Bistvenega pomena je pravočasna prepoznavna bolj ogroženih bolnikov, natančna izhodiščna ocena prizadetosti pljuč, nato pa sistematično spremljanje

poteka IPB in odgovora na zdravljenje.

Natančno diagnosticiranje za opredelitev in zamejitev IPB (RTG pc, HRCT pljuč, spirometrijo z DLCO, 6-minutni test hoje, UZ srca) opravimo že v izhodišču pri vseh bolnikih s SSc, vnetno miopatijo in MCTD. Pri njih lahko pričakujemo že ob postavitvi diagnoze pomembno prizadetost pljučnega intersticija in potrebo po intenzivnem imunomodulacijskem zdravljenju (Slika 1).

Pri drugih boleznih se lahko orientiramo glede na klinično sliko in neugodne napovedne dejavnike, ki so vsaj za nekatere SVTB in RA že precej dobro opredeljeni (Tabela 1). Pri vseh bolnikih poleg klinične ocene ob postavitvi diagnoze SVTB/RA, v presejalne namene opravimo pregledno slikanje prsnih organov v dveh projekcijah in spirometrijo z DLCO. Lahko pa bolnika napotimo k področnemu pulmologu za oceno morebitne prizadetosti pljučnega intersticija v sklopu SVTB/RA, kar je še posebno smiselno pri bolnikih s klinično prizadetostjo dihal in dejavniki tveganja za IPB.

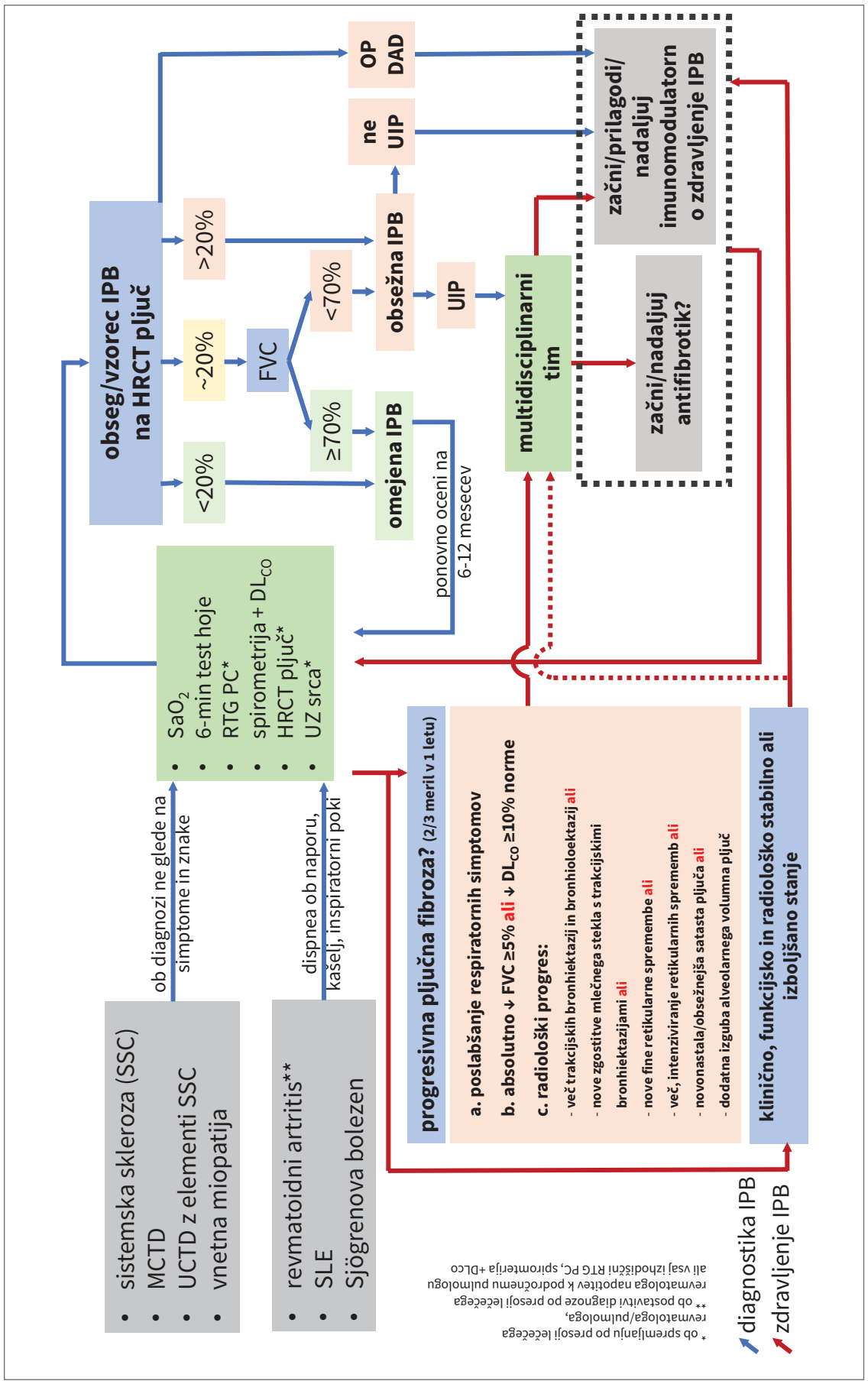
Na osnovi dodatnih preiskav presodimo klinično pomembnost sprememb. V mejnih primerih je koristno soočenje mnenj na multidisciplinarnem konziliju pulmologov, revmatologov in torakalnih radiologov. Če bolezen klinično (še) ni pomembna, predlagamo sledenje na 6–12 mesecev (po presoji revmatologa ali pulmologa) in seveda zdravljenje osnovne bolezni glede na klinično sliko. Sledenje vključuje klinični pregled, spirometrijo z DLCO, pregledno slikanje prsnih organov, po presoji revmatologa ali pulmologa pa ponavljanje drugih preiskav za oceno prizadetosti dihal. Najbolje je, da spirometrijo posamezni bolnik s potrjeno IPB vedno opravi v istem laboratoriju, ker tako zagotovimo primerljivost rezultatov in olajšamo terapevtske odločitve. V primeru nejasnosti lahko bolnika napotimo tudi v terciarni center.

Če ocenimo, da je bolezen klinično pomembna ali med sledenjem ugotovimo napredovanje IPB, začnemo zdravljenje z imunomodulacijskimi zdravili. Pri nekaterih bolnikih s SSc pa pride v poštev tudi presaditev krvotvornih matičnih celic. Te bolnike skupaj s pulmologom skrbno spremljamo vsaj na 6 mesecev. Če je ob oceni bolezen vsaj stabilna, če že ne dosežemo izboljšanja, z uvedenim zdravljenjem nadaljujemo in bolnike spremljamo naprej (vsaj z rednimi meritvami pljučne funkcije z DLCO, po potrebi tudi s 6-minutnim testom hoje, v primeru suma na poslabšanje pa tudi ponovitvijo HRCT pljuč).

Če ob spremljanju bolezen še naprej napreduje, se odločimo za spremembo imunomodulacijske terapije. Če ocenimo, da gre za PPF, lahko po predstavitvi na

Slika 1: Algoritem obravnave intersticijske prizadetosti pljuč pri bolnikih s SVTB/RA.

Legenda: ↓ – zmanjšanje glede na spol in starost predvideno vrednost; FVC – forsirana vitalna kapaciteta; IPB – bolezen pljučnega intersticija; MCTD – mešana vezivnotkivna bolezen; SSC – sistemska skleroza; UCTD – neopredeljena vezivnotkivna bolezen; SaO₂ – saturacija arterijske krvi s kisikom; HRCT – visokoločljivostna računalniška tomografija pljuč; DLCO – difuzija ogljikovega monoksida; RTG PC – pregledna slika prsnih organov v dveh projekcijah; UIP – običajna intersticijska pljučnica; OP – organizirajoča pljučnica; DAD – difuzna alveolarna okvara; * ob spremljanju po presoji lečечеga revmatologa; ** ob postavitvi po presoji lečечеga revmatologa napotitev k področnemu pulmologu, ali vsaj izhodiščni RTG pc, spirometrija z DLCO.



multidisciplinarnem konziliju dodamo imunomodulacijski terapiji še nintedanib, ki je med protifibrotiki trenutno edini registriran za zdravljenje PPF v sklopu SVTB/RA. Glavni namen zdravljenja s protifibrotiki je upočasnitev napredovanja fibroze in preprečevanje akutnih poslabšanj. S protifibrotikom lahko pridobimo tudi čas do potencialne transplantacije pljuč.

Pri vsakem bolniku je potrebna individualna presoja pričakovanih koristi in tveganj pri zdravljenju ob upoštevanju pridruženih bolezni in zdravil, ki jih bolnik že prejema. Pogosto se odločitve sprejmejo po posvetu multidisciplinarnega konzilija, ki sooči poglede specialistov različnih vej in pretehta vse omenjene vidike. V Sloveniji smo se dogovorili, da protifibrotično zdravljenje tudi pri bolnikih z vnetno revmatično boleznijo uvede in vodi specialist pulmolog v terciarnem centru.

5 Zaključek

Vnetne revmatične bolezni so heterogena skupina bolezni, ki pogosto prizadenejo tudi dihala. Vodenje teh bolezni pomeni pogosto precejšen izziv. Mednarodno sprejetega soglasja glede obravnave ni. Bistvenega pomena pa je pravočasna prepoznava bolj ogroženih bolnikov, natančna izhodiščna ocena prizadetosti pljuč, nato pa sistematično spremljanje poteka IPB in odgovora na zdravljenje. Pogosto se odločitve sprejmejo po posvetu multidisciplinarnega konzilija, ki sooči poglede specialistov različnih vej in pretehta vse omenjene vidike.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji prispevka so člani posvetovalne skupine, katere delovanje je podprlo podjetje Boehringer Ingelheim.

Literatura

1. Wells A, Denton CP. Pulmonary complications of connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):145-6. DOI: [10.1055/s-0039-1688716](https://doi.org/10.1055/s-0039-1688716) PMID: [31137055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31137055/)
2. Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(7):591-603. DOI: [10.1080/17476348.2017.1335600](https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1335600) PMID: [28544856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544856/)
3. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53-82. DOI: [10.1177/1479972310393758](https://doi.org/10.1177/1479972310393758) PMID: [21339375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21339375/)
4. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180100. DOI: [10.1183/16000617.0100-2018](https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018) PMID: [30814139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814139/)
5. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. DOI: [10.1186/s12931-019-1022-1](https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1) PMID: [30871560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871560/)
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-47. DOI: [10.1164/rccm.202202-0399ST](https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST) PMID: [35486072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486072/)
7. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ; IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1800692. DOI: [10.1183/13993003.00692-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018) PMID: [29773608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773608/)
8. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54. DOI: [10.1164/rccm.200706-877OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC) PMID: [18369202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18369202/)
9. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al.; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-217455](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217455) PMID: [32988845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32988845/)
10. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):241-9. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000592](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000592) PMID: [30870216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30870216/)
11. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration-Approved Therapies in Clinical Practice. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(1):13-27. DOI: [10.1002/art.41933](https://doi.org/10.1002/art.41933) PMID: [34313399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313399/)
12. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28. DOI: [10.1056/NEJMoa1903076](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076) PMID: [31112379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112379/)
13. Ostrovšnik J, Hočvar A, Rotar Ž, Krošelj M, Čučnik S, Jurčić V, et al. The incidence of idiopathic inflammatory myopathies in the adult Slovenian population. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):279-83. DOI: [10.1007/s10067-018-4237-5](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4237-5) PMID: [30073460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30073460/)
14. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2020;6:326. DOI: [10.3389/fmed.2019.00326](https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00326) PMID: [32010700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010700/)
15. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. DOI: [10.1177/1759720X211032457](https://doi.org/10.1177/1759720X211032457) PMID: [34377160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377160/)
16. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-60. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9) PMID: [32145830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145830/)
17. Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(6):247-67. DOI: [10.1177/1759720X15612250](https://doi.org/10.1177/1759720X15612250) PMID: [26622326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622326/)

18. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al.; RELESSER Study Group. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):280. DOI: [10.1186/s13075-018-1776-8](https://doi.org/10.1186/s13075-018-1776-8) PMID: [30567600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30567600/)
19. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)66990-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66990-5) PMID: [16039337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039337/)
20. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130(5):1489-95. DOI: [10.1378/chest.130.5.1489](https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1489) PMID: [17099028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099028/)
21. Gunnarsson R, Aaløkken TM, Molberg Ø, Lund MB, Mynarek GK, Lexberg AS, et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1966-72. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-201253](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201253) PMID: [22550317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550317/)
22. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):95-111. DOI: [10.1016/j.berh.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002) PMID: [27421219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27421219/)