

Innere Medizin 2023 · 64:247–259
<https://doi.org/10.1007/s00108-023-01476-3>
Angenommen: 5. Januar 2023
Online publiziert: 14. Februar 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023

Wissenschaftliche Leitung

G. Hasenfuß, Göttingen
A. Neubauer, Marburg
N. Jung, Köln
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Mayerle, München



CME

Zertifizierte Fortbildung

Interstitielle Lungen- erkrankungen

Klassifikation, Differenzialdiagnostik und therapeutische
Ansätze bei einer heterogenen Gruppe chronischer
Lungenerkrankungen

Christoph Lederer^{1,2} · Katharina Buschulte^{1,2} · Bernhard Hellmich³ ·
Claus Peter Heußel^{4,5} · Mark Kriegsmann⁶ · Markus Polke^{1,2} ·
Michael Kreuter^{1,2,6}

¹ Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland

³ Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie, medius Klinik Kirchheim und Vaskulitiszentrum Süd, Kirchheim, Deutschland

⁴ Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁵ Sektion Thoraxpathologie, Abteilung für Allgemeine Pathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁶ Lungenzentrum Mainz, Mainz, Deutschland

Zusammenfassung

Interstitielle Lungenparenchymerkrankungen (ILD) stellen eine heterogene Gruppe chronischer Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie dar, die neben dem Interstitium auch den Alveolarraum und das Bronchialsystem betreffen können. Unterschieden werden idiopathische Formen, wie die idiopathische Lungenfibrose, von Formen mit bekannter Ursache (beispielsweise medikamenten- oder kollagenoseassoziierte sowie granulomatöse ILD). Gemäß der Global Burden of Disease Study zeigte sich in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg der Inzidenz, und in den nächsten 20 Jahren ist mit einer Verdopplung ILD-assoziiierter Todesfälle zu rechnen. Therapeutisch werden prädominant „inflammatorische“ Formen immunmodulatorisch behandelt, prädominant fibrosierende Formen zumindest bei Progress antifibrotisch, in manchen Fällen werden die beiden Behandlungsstrategien

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

kombiniert. Die Differenzialdiagnostik ist komplex, aber therapieentscheidend, sodass der multidisziplinären Falldiskussion eine relevante Bedeutung zukommt.

Schlüsselwörter

Sklerosiphonie · Multidisziplinäres Team (MDT) · Idiopathische interstitielle Pneumonien · Immunsuppressiva · Antifibrotika

Abstract

Interstitial lung diseases. Classification, differential diagnosis and treatment approaches in a heterogeneous group of chronic lung disorders

Interstitial lung diseases (ILD) comprise a heterogeneous group of chronic lung disorders of different etiologies that can not only affect the interstitium but also the alveolar space and the bronchial system.

According to the "Global Burden of Disease Study" there has been an increase in incidence over the last decades and it is expected that the number of ILD-associated deaths will double over the next 20 years. ILD are grouped into those of unknown cause, e.g. idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and ILD of known cause, which include drug-induced and connective tissue disease-associated ILD as well as granulomatous ILD such as sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. In addition, some ILD present a progressive fibrosing phenotype, which influences therapeutic decisions. Predominantly inflammatory entities are treated with immunosuppressives, whereas predominantly fibrosing ILD are treated with antifibrotic drugs; in some cases, a combination of both is necessary. The spectrum of differential diagnoses in ILD is broad, but definite diagnosis is essential for treatment selection; therefore, the multidisciplinary ILD board plays a pivotal role.

Keywords

Velcro crackles · Multidisciplinary Team (MDT) · Idiopathic interstitial pneumonias · Immunosuppressive agents · Antifibrotic agents

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- haben Sie einen Überblick über die Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) gewonnen.
- verstehen Sie den interdisziplinären Ansatz des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine ILD und ordnen die Relevanz einzelner diagnostischer Methoden richtig ein.

Abkürzungen

ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CK	Kreatinkinase
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie
CT	Computertomographie
CTD	„Connective tissue disease“ (Bindegewebserkrankung)
DLCO _{SB}	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid nach Single-breath-Methode (Transferfaktor)
EAA	Exogen-allergische Alveolitis
FDA	US Food and Drug Administration
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HRCT	„High resolution computed tomography“ (hochauflösende Computertomographie)
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	„Interstitial lung disease“ (interstitielle Lungenerkrankung)
iNSIP	„Idiopathic non-specific interstitial pneumonia“ (idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie)
IPAF	„Interstitial pneumonia with autoimmune features“ (interstitielle Pneumonie mit autoimmunem Merkmalen)
IPF	„Idiopathic pulmonary fibrosis“ (idiopathische Lungenfibrose)
LAM	Lymphangioliomyomatose
MMF	Mycophenolatmofetil
MTX	Methotrexat
NSIP	„Non-specific interstitial pneumonia“ (nichtspezifische interstitielle Pneumonie)
PAP	Pulmonale Alveolarproteinose
PLCH	Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
PPF	„Progressive pulmonary fibrosis“ (progrediente Lungenfibrose)
RA	Rheumatoide Arthritis
SSc	Systemische Sklerose
TBB	Transbronchiale Biopsie
TLC	Totale Lungkapazität
UIP	„Usual interstitial pneumonia“ (gewöhnliche interstitielle Pneumonie)

- überblicken Sie die Besonderheiten wichtiger ILD-Entitäten.
- kennen Sie die Grundzüge der zum Einsatz kommenden Behandlungsstrategien, inklusive nichtmedikamentöser Maßnahmen.

Einleitung

Bei den interstitiellen Lungenerkrankungen („interstitial lung diseases“ [ILD]) werden vier Gruppen unterschieden (**Abb. 1**):

- ILD mit bekannter Ursache, beispielsweise bei Systemerkrankungen oder Assoziation mit Medikamenteneinnahme
- ILD ohne bekannte Ursache, das heißt idiopathische Formen
- Granulomatosen wie die Sarkoidose und die exogen-allergische Alveolitis (EAA)
- Verschiedene, zumeist sehr seltene Formen

Im Folgenden wird der **diagnostische Algorithmus** bei Verdacht auf eine ILD in Anlehnung an die **interdisziplinäre Konsensusempfehlung** zur ILD-Diagnostik [1] vorgestellt; darüber hinaus werden die Besonderheiten einiger ILD-Entitäten detaillierter beschrieben. Zuletzt werden nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapieoptionen der wichtigsten ILD dargestellt.

Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen

Die Klassifikation der Gesamtheit der ILD sowie der Untergruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) nach ätiologischen Kriterien ist in **Abb. 1** dargestellt [1, 2, 3].

Diagnostisches Vorgehen und differenzialdiagnostische Überlegungen

Anamnese

Die ausführliche Anamnese ist ein zentrales Element im diagnostischen Prozess bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung und sollte neben den akut bestehenden Beschwerden auch die Vorgeschichte berücksichtigen. Die häufigsten Symptome **Husten**

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

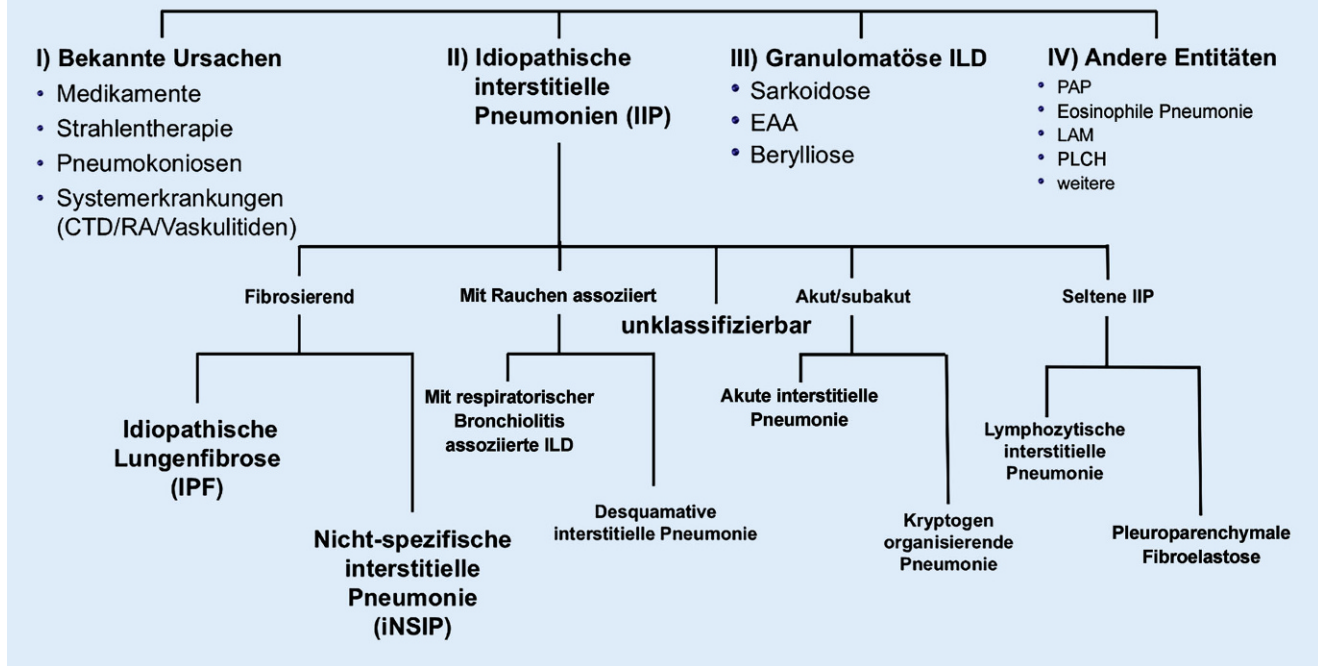


Abb. 1 ▲ Klassifikation der Gesamtheit aller ILD. Die ILD werden in vier Gruppen unterteilt: I) bekannte Ursachen; II) IIP mit den Subgruppen fibrosierende IIP, mit dem Rauchen assoziierte IIP, akute/subakute IIP und seltene IIP; III) granulomatöseILD und IV) andere Entitäten. CTD „connective tissue disease“ (Bindegewebserkrankung), EAA exogen-allergische Alveolitis, IIP idiopathische interstitielle Pneumonie, ILD „interstitial lung disease“ (interstitielle Lungenerkrankung), IPF „idiopathic pulmonary fibrosis“ (idiopathische Lungenfibrose), LAM Lymphangioliomyomatose, iNSIP „idiopathic non-specific interstitial pneumonia“ (idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie), PAP pulmonale Alveolarproteinose, PLCH pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, RA rheumatoide Arthritis. (Adaptiert nach [1, 2, 3])

und **Atemnot** sind unspezifisch und erlauben praktisch keine Differenzierung zwischen einzelnen ILD-Entitäten oder zu anderen Lungenerkrankungen. Besonderes Augenmerk verdienen mögliche berufliche und häusliche **Expositionen** (inklusive Nikotin-/Drogenanamnese) sowie eine genaue Medikamenten- und Familienanamnese. Hilfreich bei der Klärung einer möglichen **Medikamententoxizität** ist die Website bzw. App pneumotox.com. Daneben sind Vorerkrankungen sowie Hinweise auf das Vorliegen einer rheumatischen Systemerkrankung zu eruieren. Ergänzend zur persönlichen Anamneseerhebung bieten sich **standardisierte Fragebögen** an, wie der neu erstellte Fragebogen der oben genannten Konsensusleitlinie, der kostenfrei heruntergeladen werden kann [4, 5].

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung sollte neben der sorgfältigen **Lungenauskultation** den Fokus auf mögliche klinische Zeichen einer **Systemerkrankung** legen. Bei fibrosierenden Lungenerkrankungen ist sehr häufig ein typisches inspiratorisches Knisterrasseln, die **Sklerosiphonie**, festzustellen; ein inspiratorisches Juchzen über den Lungenoberfeldern kann auf eine EAA hindeuten. In fortgeschrittenen Stadien aller ILD-Entitäten finden sich häufig Trommelschlegelfinger und/oder Uhrglasnägel als Zeichen einer **chronischen Hypoxämie**.

► Merke

- Die Symptome bei Patienten mit ILD sind unspezifisch und erlauben keine genaue Differenzierung zwischen einzelnen ILD-Entitäten.
- Eine ausführliche Anamneseerhebung ist unabdingbar, am besten unter Einsatz standardisierter Fragebögen.
- Ein wichtiges diagnostisches Instrument ist das Stethoskop, mit dem in vielen Fällen ein charakteristisches, basal betontes inspiratorisches Knisterrasseln, die Sklerosiphonie, auskultiert werden kann.

Lungenfunktionsprüfung

Die Lungenfunktionsprüfung dient in erster Linie der Schweregradeinteilung. In den meisten Fällen findet sich eine **restriktive Ventilationsstörung** mit verminderter totaler Lungenkapazität (TLC) und **forcierter Vitalkapazität** (FVC); Letztere hat sich in vielen ILD-Studien und der klinischen Praxis als zuverlässiger Verlaufparameter bewährt. Bei manchen ILD wie der Sarkoidose sind gemischt obstruktive und restriktive Muster, bei anderen, wie der Lymphangioliomyomatose (LAM), obstruktive Muster zu finden. Die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid nach Single-breath-Methode (**DLCO_{SB}**) ist meist schon vor der FVC eingeschränkt [6]. Die Notwendigkeit einer Langzeitsauerstofftherapie kann pulsoxymetrisch und blutgasanalytisch bestimmt werden, der **6-Minuten-Gehtest** spiegelt sehr gut die kardiopulmonalen Limitationen unter Belastung wider [6].

Ein 78-jähriger Mann stellt sich mit einer langsam progredienten Dyspnoe, Abnahme der Belastbarkeit und trockenem Husten vor. An relevanten Vorerkrankungen ist eine koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt, die einer kardiologischen Konsultation zufolge nicht progredient war. Anamnestisch besteht ein ehemaliger Nikotinabusus mit kumulativ 30 Packungsjahren. In der Lungenauskultation findet sich ein inspiratorisches Knisterrasseln mit basaler Betonung. Lungenfunktionell liegen eine mittelgradige restriktive Ventilationsstörung (Vitalkapazität 55 % des Solls) sowie eine Diffusionsstörung mit reduziertem Transferfaktor (Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid nach Single-breath-Methode [DLCO_{SB}]) von 40 % des Solls vor. In der hochauflösenden Computertomographie des Thorax imponiert ein Usual-interstitial-pneumonia(UIP)-Muster (Beispiel eines UIP-Musters bei einem 66-jährigen ehemaligen Raucher in **Abb. 2a**). Bei in der weiterenILD-Diagnostik fehlendem Hinweis auf eine sekundäre Ursache wird im multidisziplinärenILD-Board die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose gestellt. Therapeutisch wird eine pulmonale Rehabilitation empfohlen, auf Impfungen nach Empfehlungen der Ständigen Impfkommission hingewiesen und eine antifibrotische Therapie eingeleitet.

► Cave

Eine normale Lungenfunktion schließt eineILD nicht aus [2]!

Labordiagnostik

Die Labordiagnostik gibt Auskunft über Organfunktionen (Niere, Leber) und das mögliche Vorliegen eines entzündlichen Geschehens (rheumatisch, infektiös). Bestimmte Befunde wie eine Eosinophilie oder Erhöhung der Kreatinkinase (CK) können erste Hinweise auf zugrunde liegende Erkrankungen geben, beispielsweise auf eine eosinophile Pneumonie bzw. Myositis. Des Weiteren beinhaltet die laborchemische Untersuchung vor allem ein **Screening** auf Systemerkrankungen, Befunde sollten jedoch immer im Zusammenhang mit der klinischen Präsentation interpretiert und gegebenenfalls mit einem Rheumatologen diskutiert werden.

Bildgebung

Eine zentrale Rolle in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung nimmt die **hochauflösende Dünnschichtcomputertomographie** ein, oft kurz als hochauflösende Computertomographie („high resolution computed tomography“ [HRCT]) bezeichnet. Die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax kann weder geringere Veränderungen des Lungenparenchyms abbilden noch bei der Mustererkennung zuverlässig eingesetzt werden. Deshalb kann sie die HRCT keinesfalls ersetzen.

Wichtige **radiologische Befunde** beiILD sind die Muster der „usual interstitial pneumonia“ (**UIP**) und „non-specific interstitial pneumonia“ (**NSIP**; **Abb. 2a,b**). Da ein radiologisches UIP-Muster ein histologisches UIP-Muster vorhersagen kann, ist eine biopsische Abklärung in diesem Fall in der Regel nicht indiziert; auch bei anderen Konstellationen, wie bei Systemerkrankungen, ist eine histologische Analyse nur selten indiziert. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass es sich beim UIP-Muster um einen computertomographisch-morphologischen Befund handelt, der nicht exklusiv der idiopathischen Lungenfibrose („idiopathic pulmonary fibrosis“ [IPF]) vorbehalten ist, sondern bei einer Reihe vonILD wie der

Bei einem 66-jährigen ehemaligen Raucher besteht eine seit Monaten progrediente Belastungsdyspnoe. In der nativen Dünnschichtcomputertomographie (hochauflösende Computertomographie) finden sich im Transversalschnitt ein basal und peripher betontes Honigwabemuster („honeycombing“) sowie ausgeprägte Traktionsbronchiektasen in den fibrotisch veränderten Lungenarealen (**Abb. 2a**). Es liegt ein typisches Usual-interstitial-pneumonia-Muster vor und es wird die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose gestellt.

mit rheumatoider Arthritis (RA) assoziiertenILD (RA-ILD) oder der fibrosierenden EAA gefunden werden kann.

► Cave

Ein bestimmtes (radiologisch/histologisch festgestelltes) Muster, beispielsweise UIP, ist nicht pathognomonisch für eine bestimmte Lungenfibrose, sondern wird bei verschiedenenILD gefunden.

Bronchoskopie, Lavage und Biopsie

Gelingt in Zusammenschau der klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde keine eindeutige Diagnosestellung, muss in der **multidisziplinärenILD-Fallkonferenz** die Indikation zur Bronchoskopie diskutiert werden. Die **bronchoalveoläre Lavage** (BAL) dient der differenzialzytologischen, zellmorphologischen und mikrobiologischen Bestimmung. Bei Lungenfibrosen empfiehlt sich in erfahrenen Zentren die **transbronchiale Kryobiopsie** (Kryo-TBB), da sie im multidisziplinären Kontext eine gleichwertige diagnostische Aussage wie die chirurgische Lungenbiopsie erlaubt [2, 7]. Bei anderen Veränderungen, etwa bei Verdacht auf Sarkoidose oder eosinophile Pneumonie, ist eine **Zangenbiopsie** ausreichend. Bei nicht schlüssigen Befunden nach TBB sollte multidisziplinär eine **chirurgische Biopsie** erwogen werden. Auch die histologische Bewertung bezieht sich auf Muster, die nur bei bestimmtenILD-Entitäten wie der LAM pathognomonisch sind, bei anderen jedoch in einen klinisch-radiologischen Bezug gesetzt werden müssen.

► Merke

Die **endgültige Diagnosestellung** erfolgt durch ein **erfahrenes, multidisziplinär besetztesILD-Board** unter Beteiligung eines Pneumologen, Radiologen, Pathologen und gegebenenfalls Rheumatologen.

Interstitielle Lungenerkrankungen mit bekannter Ursache

Interstitielle Lungenerkrankungen auf dem Boden einer Systemerkrankung

Viele **rheumatische Systemerkrankungen**, vor allem RA, systemische Sklerose (SSc) sowie Myositiden, können mit einerILD einhergehen. DieILD ist in der Regel mit einer Verschlechterung der Gesamtprognose assoziiert, insbesondere bei SSc und RA [8, 9]. Zu bedenken ist, dass die pulmonale Manifestation in etwa 10 % der Fälle einer systemischen Erkrankung vorausgeht. Zusätzlich findet man bei 10–20 % aller Patienten mitILD gewisse serologische oder klinische Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung,

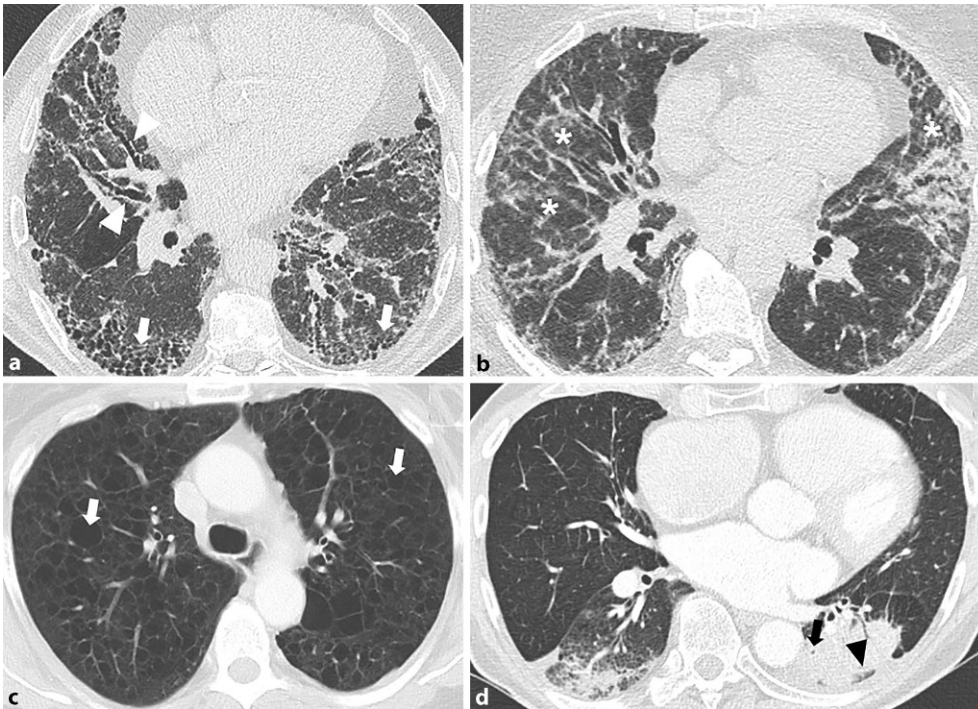


Abb. 2 ▲ Bildgebung verschiedener interstitieller Lungenerkrankungen (ILD). **a** Native Dünnschichtcomputer-tomographie (hochauflösende Computertomographie [HRCT]) bei einem 66-jährigen ehemaligen Raucher: im Transversalschnitt basales und peripher betontes Honigwabennetz („honeycombing“, Pfeile) sowie ausgeprägte Traktionsbronchiektasen (Pfeilspitzen) in den fibrotisch veränderten Lungenarealen. Typisches Usual-interstitial-pneumonia (UIP)-Muster. Diagnose: Idiopathische Lungenfibrose. **b** HRCT bei einer 68-jährigen Patientin mit vorbekannter systemischer Sklerose (SSc): konsolidierende Verdichtungen und Milchglasinfiltrate (Sterne) beidseits mit deutlichen fibrotischen Veränderungen und geringen Traktionsbronchiektasen ohne sicheres „honeycombing“. Non-specific-interstitial-pneumonia (NSIP)-Muster. Diagnose: SSc-assoziierte ILD. **c** Native Computertomographie bei einer 43-jährigen Patientin mit zystischer Lungenerkrankung: oberlappenbetonte zystische Destruktion des Lungenparenchyms (Pfeile). Diagnose: Lymphangiomyomatose. **d** Bildgebung bei einem 78-jährigen Patienten: Infiltrate mit positivem Bronchopneumogramm (Pfeil) und angedeuteter subpleuraler Aussparung (Pfeilspitze), vereinbar mit dem Bild einer organisierenden Pneumonie. Diagnose: Kryptogen organisierende Pneumonie

ohne die Kriterien für eine solche zu erfüllen. Für diese Patienten, von denen im Laufe der Zeit ein Teil eine Autoimmunerkrankung entwickelt, wurde die Bezeichnung „interstitielle Pneumonie mit autoimmunem Merkmalen“ („interstitial pneumonia with autoimmune features“ [IPAF]) eingeführt, die jedoch bislang keine eigene Krankheitsentität darstellt [10].

Medikamentös induzierte interstitielle Lungenerkrankungen

Neben der direkten Beteiligung der Systemerkrankungen können auch viele in der Rheumatologie eingesetzte **Immunsuppressiva** interstitielle Veränderungen auslösen. Das Immunsuppressivum **Methotrexat** (MTX) sollte allerdings nur nach eingehender Abklärung als Ursache erwogen werden, da es zwar mit einer Hypersensitiväts-pneumonitis, jedoch nicht mit einer Fibrose assoziiert ist. Auch andere Medikamente können zur Entstehung einer ILD führen, so etwa Bleomycin, Nitrofurantoin, Immuncheckpointinhibitoren (beispielsweise Pembrolizumab, Ipilimumab, Nivolumab) und **Amiodaron**.

Medikamentös induzierte Lungenerkrankungen können vielfältige klinische Präsentationen und radiologische bzw. histologische

Reaktionsmuster hervorrufen, darunter Alveolitiden, granulomatische Muster, organisierende Pneumonien, eosinophile Pneumonien oder fibrosierende Entitäten wie das NSIP- und UIP-Muster, gelegentlich auch das Bild eines „acute respiratory distress syndrome“ [6, 11, 12]. Dabei lässt sich ein einzelnes Muster fast nie auf ein bestimmtes Medikament zurückführen. Einzelne Medikamente können wiederum verschiedene pulmonale Krankheitsbilder induzieren [6]. Die Diagnose einer medikamentös induzierten ILD beruht in den allermeisten Fällen auf **kompatiblen Befunden**, nur sehr selten kann eine Kausalität bewiesen werden. Der **zeitliche Aspekt** zwischen Medikamentenapplikation und Krankheitsmanifestation ist essenziell für die Einordnung der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs. Eine BAL mit Nachweis einer signifikanten **Lymphozytose** und/oder **Eosinophilie** kann die Diagnose unterstützen und sollte auch zur Differenzialdiagnostik einer infektiösen Genese erfolgen [13]. Im Falle einer amiodaroninduzierten pulmonalen Toxizität stellt der Nachweis schaumzelliger Makrophagen in der BAL einen typischen, jedoch nicht pathognomonischen Befund dar [6].

Therapeutisch steht das **sofortige Absetzen** des verdächtigen Medikaments im Vordergrund, je nach vorliegendem Muster und Schweregrad der Reaktion kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-

Eine 68-jährige Patientin mit vorbekannter systemischer Sklerose (SSc) klagt über eine Abnahme der körperlichen Belastbarkeit. Die hochauflösende Computertomographie zeigt konsolidierende Verdichtungen und Milchglasinfiltrate beidseits mit deutlichen fibrotischen Veränderungen und geringen Traktionsbronchiektasen ohne sicheres „honeycombing“. Es liegt ein Non-specific-interstitial-pneumonia(NSIP)-Muster vor (**Abb. 2b**). Nach Diskussion im multidisziplinären ILD-Board wird die Diagnose einer SSc-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung (SSc-ILD) gestellt.

Abwägung eine **Steroidtherapie** unter engmaschiger klinischer Verlaufskontrolle versucht werden. Bei der amidaroninduzierten pulmonalen Toxizität muss die lange Bindungszeit im Lungenparenchym bei der Steroidtherapie berücksichtigt werden, die in diesem Fall über etwa 12 Monate durchgeführt werden sollte [6]. Verlauf und **Prognose** sind in Abhängigkeit vom auslösenden Medikament und Muster sehr variabel und reichen von einer **vollständigen Rückbildung** der interstitiellen Veränderungen bis hin zu einer **Progredienz** trotz Medikamentenkarenz.

Einige **berufliche Expositionen** können zur Entwicklung interstitieller Lungenveränderungen, sogenannter Pneumokoniosen, führen, darunter die Asbestose, die Silikose, die Hartmetalllunge und die Berylliose. Auf eine detaillierte Darstellung wird in diesem Beitrag verzichtet, es sei auf die entsprechende Literatur verwiesen. Angemerkt werden soll die Wichtigkeit der Erhebung einer **Berufsanamnese** und gegebenenfalls der berufsgenossenschaftlichen Meldung bei entsprechendem Verdacht.

► Merke

- Die **bekanntesten Ursachen** einer ILD sind vielseitig. Häufig liegt eine **rheumatische Systemerkrankung** vor, die sich in 10 % der Fälle zuerst an der Lunge manifestieren kann.
- Bei 10–20 % aller ILD-Patienten gibt es Hinweise auf eine **Autoimmunerkrankung**, ohne dass diese diagnostiziert werden kann. Für diese Konstellation wurde der Begriff **IPAF** eingeführt, der allerdings keine eigene Krankheitsentität bezeichnet.
- Weitere Ursachen schließen **Medikamente** und **Pneumokoniosen** ein, eine genaue Anamnese und gegebenenfalls berufsgenossenschaftliche Meldung sind essenziell.

Interstitielle Lungenerkrankungen mit unbekannter Ursache – idiopathische interstitielle Pneumonien

Neben der Gruppe der ILD mit bekannter Ursache lassen sich Erkrankungen mit unbekannter Ursache abgrenzen, die IIP. Diese werden weiter in fünf Subgruppen untergliedert (**Abb. 1**). Aus Kapazitätsgründen soll im Folgenden nur auf die IPF eingegangen werden, die mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 8 Fällen pro 100.000 Einwohner die häufigste Form der fibrosierenden ILD darstellt [14].

Charakteristisch für die IPF ist der chronisch progrediente, **nicht-reversible Verlauf** mit zunehmender Fibrosierung. Die Prävalenz ist altersabhängig, die Erkrankung beginnt meist erst in der **sechsten Lebensdekade** mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [15]. Jedoch ist bei 11 % aller Patienten mit IPF eine familiäre Häufung feststellbar, ein früherer Erkrankungsbeginn ist bei diesen Patienten häufig [16].

Intensive Forschungsbemühungen in den letzten Jahren führten zu großem Erkenntnisgewinn hinsichtlich der zugrunde liegenden

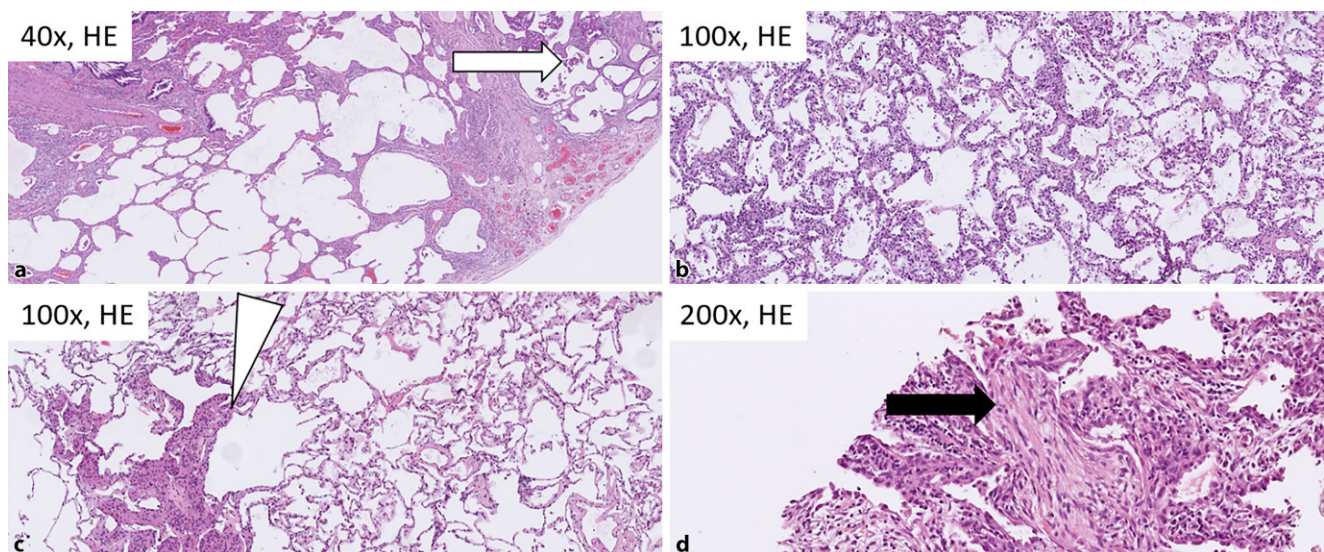


Abb. 3 ▲ Pathologie verschiedener interstitieller Lungenerkrankungen. **a** Heterogene subpleural akzentuierte Fibrose und mikroskopisches „honeycombing“ (*weißer Pfeil*). In höherer Vergrößerung waren Fibroblastenfoci erkennbar, sodass die Diagnose eines Usual-interstitial-pneumonia-Musters gestellt wurde. **b** Erhöhter Gehalt interstitiell lokalisierter Lymphozyten, entsprechend einem nichtfibrosierenden (zellulären) Non-specific-interstitial-pneumonia-Muster. **c** Zystische Veränderung mit blander epitheloider Zellproliferation innerhalb der Zystenwand (*weiße Pfeilspitze*). Immunhistologisch zeigten die auffälligen Zellen eine Positivität mit Antikörpern gegen HMB45 und Progesteronrezeptor, sodass die Diagnose einer Lymphangioliomyomatose gesichert werden konnte. **d** Lungenparenchym mit lymphozytär dominierter Entzündung und einem Fibroblastenproliferat (sogenannter „Masson body“; *schwarzer Pfeil*) im Rahmen einer organisierenden Pneumonie. HE Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Bei einer 43-jährigen Patientin wurde im Rahmen eines Pneumothorax eine Computertomographie (CT) des Thorax (externe Aufnahme) mit Feststellung einer zystischen Lungenerkrankung durchgeführt. Die native CT zeigt eine oberlappenbetonte zystische Destruktion des Lungenparenchyms (**Abb. 2c**). Im Laufe der weiteren Diagnostik mit Entnahme einer Lungengewebsprobe wird die Diagnose einer Lymphangioliomyomatose gestellt (vergleiche **Abb. 3c**). Hierbei handelt es sich um eine seltene, fast ausschließlich Frauen betreffende interstitielle Lungenerkrankung mit fortschreitender zystischer Destruktion des Lungengewebes, die entweder spontan oder im Rahmen einer tuberösen Sklerose auftreten kann. Therapeutisch können Mechanistic-target-of-rapamycin(mTOR)-Inhibitoren den Krankheitsprozess verlangsamen. Die Entstehung eines Pneumothorax und die Verwechslung der Zysten mit einem Emphysem sind häufig.

Pathomechanismen; die genaue Pathogenese bleibt jedoch bis dato nicht vollständig verstanden [16, 17]. Neben Alter, männlichem Geschlecht und positiver Familienanamnese stellt das Rauchen einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer IPF dar [18]. Das typische radiologische und histologische Muster der IPF ist das UIP-Muster (**Abb. 2a und 3a**).

► Merke

Risikofaktoren der IPF sind fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Umweltfaktoren (Rauchen, weitere inhalative Schadstoffe) sowie eine familiäre Häufung mit gegebenenfalls früherem Erkrankungsbeginn.

Die Diagnose der IPF ist definitionsgemäß eine **Ausschlussdiagnose**, sodass differenzialdiagnostisch infrage kommende Ursachen klinisch und serologisch ausgeschlossen werden müssen. Zu den Differenzialdiagnosen zählen neben der idiopathischen NSIP medikamenten- bzw. kollagenoseassoziierte ILD, Pneumokoniosen, die fibrosierende Sarkoidose, die fibrosierende EAA sowie die unklassifizierbare ILD. Aufgrund der Komplexität der Differenzialdiagnostik sollte die Diagnose der IPF immer von einem erfahrenen, multidisziplinär besetzten ILD-Board unter Beteiligung eines Pneumologen, Radiologen, Pathologen und gegebenenfalls Rheumatologen gestellt werden.

Granulomatöse interstitielle Lungenerkrankungen

Zu den granulomatösen ILD zählen die Sarkoidose, die EAA und die Pneumokoniose Berylliose.

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine **inflammatorische Systemerkrankung** mit der Lunge als Hauptmanifestationsorgan. Die Ätiologie ist unbekannt, diskutiert werden neben einer genetischen Disposition verschiedene Umwelttoxine als krankheitsauslösende Faktoren. Das klinische Erscheinungsbild der pulmonalen Sarkoidose ist heterogen von asymptomatisch bis zu chronischem Husten und signifikanter Dyspnoe. Die Diagnosestellung beruht auf der Zusammenschau klinischer, radiologischer und oft histopathologischer Befunde mit dem Nachweis der charakteristischen – jedoch nicht pathognomonischen – nichtverkäsenden **epitheloidzelligen Granulome**.

Zur Erkennung möglicher **extrapulmonaler Beteiligungen** sollten neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung ein Ruhe- und Langzeitelektrokardiogramm, eine Kalziumbestimmung im Serum und Urin sowie eine ophthalmologische Untersuchung veranlasst werden.

Eine Therapieindikation besteht nicht immer, vor allem nicht bei akuten Formen wie dem **Löfgren-Syndrom**. Indikationen für eine Therapieeinleitung sind vielmehr

- die Einschränkung der Lebensqualität beispielsweise durch die Symptomlast des Patienten,
- eine relevante lungenfunktionelle Einschränkung und/oder
- der Nachweis relevanter extrapulmonaler Sarkoidosemanifestationen mit entsprechender Organdysfunktion bzw. drohender sarkoidosebedingter Letalität.

Therapie der Wahl ist die Gabe von **Kortikosteroiden**, andere Immunsuppressiva wie MTX werden zur **Steroideinsparung** und bei unzureichender Kontrolle durch Steroidmonotherapien eingesetzt. Bei unzureichender Kontrolle der Krankheitsaktivität kommen in der Drittlinientherapie **Tumor-Nekrose-Faktor- α -Inhibitoren** wie Infliximab additiv zum Einsatz [19].

Exogen-allergische Alveolitis

Die EAA ist eine meist durch **organische Stäube** ausgelöste Erkrankung des Lungenparenchyms und der terminalen Bronchien auf dem Boden einer kombinierten humoralen (Typ III) und zellulär vermittelten (Typ IV) **allergischen Reaktion** [2, 20]. In Abhängigkeit vom auslösenden Antigen werden verschiedene Krankheitsbilder unterschieden, beispielsweise die Vogelhalter- oder die Farmerlunge, allerdings kann das auslösende Antigen in vielen Fällen nicht identifiziert werden. Der **EAA-Subtyp** spielt für Therapie und Prognose eine entscheidende Rolle. Neben der in Deutschland häufig gebräuchlichen Unterscheidung einer akuten und chronischen Verlaufsform wird in aktuellen Leitlinien anhand radiologischer und histopathologischer Befunde zwischen nichtfibrosierender und fibrosierender EAA unterschieden. Die Diagnose einer EAA wird in Zusammenschau einer Vielzahl an klinischen, radiologischen und pathologischen Kriterien gestellt, ein **leitlinienbasierter Diagnosealgorithmus** wurde kürzlich unter anderem von der American Thoracic Society (ATS) publiziert [20]. Von herausragender Bedeutung ist die Identifizierung des möglichen **auslösenden Agens**, da eine **absolute Allergenkarrenz** die wichtigste therapeutische Maßnahme darstellt. Relevante Allergenquellen sind unter anderem Vogelantigene (inklusive Bettfedern), feuchtes Heu, Klimaanlageanlagen und Zimmerspringbrunnen.

Lungenfunktionell besteht meist eine restriktive Ventilationsstörung sowie eine Einschränkung der Diffusionskapazität. Radiologisch finden sich in der HRCT bei der **akuten EAA** Noduli, Milchglas- und Mosaikmuster, bei der **fibrosierenden EAA** Mischbilder mit Mosaikmuster, Retikulationen und gelegentlich auch einem Emphysemaspekt [6]. In der BAL gilt der Nachweis einer Lymphozytose als charakteristischer Befund. Die Indikation zur Lungenbiopsie sollte von einem multidisziplinären ILD-Board gestellt werden [20]. Die histopathologische Abgrenzung zur IPF kann bei der chronisch-fibrosierenden EAA schwierig sein.

Ein 78-jähriger Patient stellt sich mit seit Wochen bestehenden grippeähnlichen Symptomen vor. Die im Vorfeld mehrfach erfolgten antibiotischen Therapien blieben erfolglos. Radiologisch imponieren Infiltrate mit positivem Bronchopneumogramm und angedeutet subpleuraler Aussparung (**Abb. 2d**), vereinbar mit dem Bild einer organisierenden Pneumonie, die später auch histologisch (vergleiche **Abb. 3d**) bestätigt wurde. In Zusammenschau der Befunde wird die Diagnose einer kryptogen organisierenden Pneumonie (COP) gestellt und der Patient mit einem oralen Kortisonschema in ausschleichender Dosierung über insgesamt 12 Monate behandelt.

Therapeutisch steht die Meidung infrage kommender Allergene im Vordergrund, auch weil sie bei allen Formen prognoserelevant ist. Bei akuten Verläufen und bei chronischer EAA mit Zeichen der Inflammation werden Kortikosteroide eingesetzt, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Immunmodulatoren. Bei einer Progredienz fibrosierender Veränderungen ist der Einsatz des **Antifibrotikums** Nintedanib zugelassen und zu diskutieren (siehe auch Abschnitt „Medikamentöse Therapien“). Die Prognose der akuten EAA gilt als insgesamt gut, wohingegen die chronisch-fibrosierende Verlaufsform in vielen Fällen ein schlechtes Outcome aufweist [21].

Andere Formen

Weitere Formen vonILD sind unter anderem

- die pulmonale Alveolarproteinose (PAP),
- die eosinophile Pneumonie,
- die LAM (**Abb. 2c und 3c**) und
- die pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose (PLCH).

Therapeutische Grundzüge

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Ein **körperliches Training**, vor allem im Rahmen einer **pneumologischen Rehabilitation**, stellt einen maßgeblichen Therapiebaustein dar und ist mit signifikanten Effekten bezüglich Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Prognose assoziiert [6]. Eine Indikation zur **Sauerstofftherapie**, insbesondere unter Belastung, sollte anhand der aktuell gültigen Leitlinienkriterien zur Langzeitsauerstofftherapie regelmäßig geprüft werden.

Insbesondere bei den progredient fibrosierend verlaufendenILD mit eingeschränkter Prognose sollten **palliativmedizinische Maßnahmen** zur Symptomkontrolle und Verbesserung der individuellen Lebensqualität frühzeitig gemeinsam mit dem Patienten erwogen werden [22]. Die **Lungentransplantation** stellt die einzige kurative Therapieoption dar und sollte bei geeigneten Patienten frühzeitig evaluiert werden [23].

Ein weiterer wichtiger Baustein des Managements sind **Impfungen** gegen Pneumokokken, Influenza und „coronavirus disease 2019“ (COVID-19; [24]).

► Merke

Die **pneumologische Rehabilitation** ist für Patienten mitILD **effektiv und sicher**, die **Indikation zur Langzeitsauerstofftherapie unter Ruhe- bzw. Belastungsbedingungen** ist **regelmäßig zu prüfen**. Auf einen **ausreichenden Impfschutz gegen Pneumokokken, Influenza und COVID-19** ist bei allen Patienten mitILD **zu achten**.

Medikamentöse Therapien

Prinzipiell lassen sich in der medikamentösen Therapie derILD zwei Behandlungsansätze unterscheiden: die Immunsuppression/Immunmodulation und die antifibrotische Therapie bzw. deren Kombination.

Immunsuppression/Immunmodulation

Immunsuppressiva werden bei inflammatorisch geprägtenILD eingesetzt, da eine niedrigere Aktivität der Grunderkrankung wahrscheinlich mit einem geringeren Progressionsrisiko einhergeht [2, 25]. Die Evidenz ist relativ gering und liegt vor allem für die SSc-assoziierteILD (SSc-ILD) vor [2]. Studien konnten anhand radiologischer Veränderungen entzündlich geprägter SSc-ILD relevante Effekte einer Immunsuppression mit **Cyclophosphamid** oder **Mycophenolatmofetil** (MMF) belegen, wobei Letzteres ein günstigeres Nebenwirkungsprofil in der Langzeitanwendung bei vergleichbarer Wirksamkeit besitzt [26]. Vor Kurzem hat die US Food and Drug Administration (FDA) auf Basis von Daten der focuSSced-Studie eine Biologikatherapie mit **Tocilizumab** bei Patienten mit SSc-ILD und laborchemisch „inflammatorischem“ Phänotyp zugelassen [27, 28]. Eine Steroidmonotherapie oder Steroide in hohen Dosierungen sind bei der SSc-ILD nicht empfohlen [6].

Bei der RA-ILD kommen neben MTX vor allem die Biologika **Rituximab** und **Abatacept** zur Anwendung. Die MTX-Therapie beeinflusst den Krankheitsverlauf und konsekutiv die Letalität der RA-ILD wahrscheinlich positiv, ein Einsatz scheint trotz des geringen Risikos einer **Hypersensitivitätspneumonitis** gerechtfertigt [29, 30]. Für die Biologikatherapie existieren vornehmlich Daten aus retrospektiven Studien und Fallserien. Abatacept ist für die Behandlung der RA zugelassen und wird daher auch bei der RA-ILD mit positiven Effekten auf den Krankheitsverlauf eingesetzt [31].

Antifibrotische Therapie

Bei der IPF ist die immunsuppressive Therapie kontraindiziert, da die PANTHER-Studie eine **Übersterblichkeit** nachgewiesen hat [32, 33]. Etabliert ist die antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib, die in der aktuell gültigen deutschen IPF-Leitlinie als Standardtherapie für Patienten mit IPF ab Diagnosestellung empfohlen wird [34, 35].

Pirfenidon zeigt vor allem antifibrotische und teils antientzündliche Effekte, der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt. Prospektive Studien zeigten einen signifikant verlangsamten Abfall der FVC und der 6-Minuten-Gehstrecke sowie signifikante Therapievorteile bezüglich des **progressionsfreien Überlebens** [36, 37]. **Nintedanib** ist ein Multityrosinkinaseinhibitor, der in Studien ebenfalls den **lungenfunktionellen Verlauf** sowie die Exazerbationsrate positiv beeinflusste [38]. Wichtige Nebenwirkungen schließen

bei beiden Substanzen gastrointestinale Symptome (insbesondere Diarrhö bei Nintedanib) und eine potenzielle Lebertoxizität ein, bei Pirfenidon zusätzlich eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit [37, 38].

In den 2019 veröffentlichten Studien SENSIS und INBUILD wurde Nintedanib bei SSc-ILD bzw. bei ILD mit progredienter Lungenfibrose (PF-ILD/PPF) untersucht. Bei Letzterer handelt es sich um eine ILD-Verlaufsform, die nach einer kürzlich erschienenen internationalen Konsensempfehlung durch eine Zunahme respiratorischer Symptome, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und/oder den radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses (2 von 3 Kriterien gefordert) innerhalb eines Jahres und nach Ausschluss alternativer Ursachen gekennzeichnet ist [39]. In beiden Studien konnte eine Verlangsamung des FVC-Abfalls nachgewiesen werden, in der INBUILD-Studie zudem ein positiver Effekt auf akute Exazerbationen, sodass Nintedanib für diese Patienten in Deutschland zugelassen ist [40, 41]. Für Pirfenidon zeigten sich in der RELIEF-Studie vergleichbare Resultate, eine Zulassung besteht allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nicht [42]. Zur Frage der Therapiekombinationen und -abfolge ist die aktuelle Datenlage limitiert. Diese Entscheidungen sollten einzelfallbasiert und interdisziplinär erfolgen. In jedem Fall bietet sich die Mitbehandlung in einem **ILD-Expertenzentrum** an, da sie mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist [43].

► Merke

- Bei den inflammatorisch geprägten ILD steht die immunsuppressive Therapie im Vordergrund, wohingegen bei der IPF die antifibrotischen Substanzen Pirfenidon oder Nintedanib ab Diagnosestellung zum Einsatz kommen.
- Neuere Studien belegen auch den Nutzen der Antifibrotika bei Nicht-IPF-ILD mit progredienter Fibrosierung unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie, aktuell ist hier jedoch nur Nintedanib zugelassen.
- Bei bislang limitierter Datenlage zur Kombination und Abfolge einzelner Medikamente muss die Therapieentscheidung einzelfallbasiert und interdisziplinär erfolgen – vorzugsweise in einem ILD-Expertenzentrum.

Fazit für die Praxis

- In der aktuellen Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) werden Formen mit bekannter Ursache von den idiopathischen interstitiellen Pneumonien unterschieden, zu denen auch die idiopathische Lungenfibrose zählt. Die jeweilige ILD-Entität ist therapieentscheidend.
- Bei Verdacht auf eine ILD sollte ein leitlinienbasierter diagnostischer Algorithmus herangezogen werden, der neben klinischen und serologischen Parametern eine Bildgebung mit hochauflösender, nicht kontrastmittelverstärkter Computertomographie und in vielen Fällen auch eine Biopsie beinhaltet.
- Nichtmedikamentöse Therapieoptionen schließen die pneumologische Rehabilitation, die Langzeitsauerstofftherapie und Impfungen ein. Die Lungentransplantation stellt den einzigen kurativen Ansatz dar.

- Die medikamentöse Therapie richtet sich nach dem dominierenden ILD-Phänotyp: Es kommen immunsupprimierende und antifibrotische Therapeutika zum Einsatz, in manchen Fällen eine Kombination beider Ansätze

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Kreuter

Lungenzentrum Mainz
55131 Mainz, Deutschland
kreuter@uni-heidelberg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autorinnen und Autoren M. Kreuter: A. Finanzielle Interessen: Mein Arbeitgeber für Forschung von Roche und Boehringer Ingelheim. – Referent: Roche und Boehringer Ingelheim. – Beratung: Roche und Boehringer Ingelheim. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Sektionsleiter, Thoraxklinik und ärztl. Direktor Pneumologie, RKH Klinikum Ludwigsburg | Mitgliedschaften: ERS, DGP. **C. Lederer:** A. Finanzielle Interessen: C. Lederer gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Assistenzarzt der Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin (Chefarzt: Prof. Dr. med. Felix Herth), Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP), European Respiratory Society (ERS), jeweils einfaches Mitglied. **C. P. Heußel:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung von folgenden Unternehmen/Organisationen: Siemens 2012–2014; Pfizer 2012–2014; MeVis 2012, 2013; Boehringer Ingelheim 2014; German Center for Lung Research 2011 ff. – Honorarempfänger von folgenden Unternehmen: Gilead 2008–2014; Essex 2008, 2009, 2010; Schering-Plough 2008, 2009, 2010; Astra-Zeneca 2008–2014, 2022; Lilly 2008, 2009, 2012; Roche 2008, 2009; MSD 2009–2014; Pfizer 2010–2014; Bracco 2010, 2011; MEDA Pharma 2011; Intermune 2011–2014; Chiesi 2012; Siemens 2012 | Covidien 2012; Pierre Fabre 2012; Boehringer Ingelheim 2012, 2013, 2022; Grifols 2012; Novartis 2013–2016; Basilea 2015, 2016; Bayer 2016. – Beraterzuwendungen von folgenden Unternehmen: Schering-Plough 2009, 2010; Pfizer 2008–2014; Basilea 2008, 2009, 2010; Boehringer Ingelheim 2010–2014; Novartis 2010, 2012, 2014; Roche 2010; Astellas 2011, 2012; Gilead 2011–2015; MSD 2011–2013; Lilly 2011; Intermune 2013–2014; Fresenius 2013, 2014. – Aktien von GSK; Patenthalter von Method and Device For Representing the Microstructure of the Lungs. IPC8 Class: AA61B5055F1, PAN: 20080208038, Inventors: W Schreiber, U Wolf, AW Scholz, CP Heussel. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Berufliche Position: Chefarzt der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg | Mitgliedschaft: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) | Ausschuss-Mitgliedschaften: Chest working group of the German Roentgen society | National guidelines: bronchial carcinoma, mesothelioma, COPD, screening for bronchial carcinoma, CT and MR imaging of the chest, Pneumonia; Consultant of ECIL-3, ECCMID, EORTC/MSG | Guideline for diagnosis of infections in immunocompromized hosts; Founding member of the working team in infections in immunocompromized hosts of the German society of Hematology/Oncology | Guideline for diagnosis of infections in immunocompromized hosts; Faculty member of European Society of Thoracic Radiology (ESTI), European Respiratory Society (ERS), and member in EIBALL (European Imaging Biomarkers Alliance); Editor of „Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin“, at Springer publishing. **K. Buschulte:** A. Finanzielle Interessen: Sarkoidose-Netzwerk e. V. (finanzielle Forschungsförderung). – Vortragshonorar: Boehringer-Ingelheim. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellte Pneumologin, Thoraxklinik, Heidelberg | Mitgliedschaften: DGP, ERS. **M. Kriegsmann:** A. Finanzielle Interessen: Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Oberarzt am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Heidelberg (zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung). **M. Polke:** A. Finanzielle Interessen: K&L Kongress-Update GmbH – Honorar für Vorträge | Boehringer Ingelheim – Teilnahmegebühr Kongress. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Arzt (Oberarzt) in der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, European Respiratory Society. **B. Hellmich:** A. Finanzielle Interessen: Boehringer: Honorar für Vorträge auf Fachsymposien und Honorar für Teilnahme an einem Advisory Board. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt der Klinik für Innere

Medizin, Rheumatologie und Immunologie der Medius Kliniken gGmbH Kirchheim-Teck | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Diabetologie, Vorstandsmitglied des Verbands rheumatologischer Akutkliniken e. V., Mitglied der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

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.

Literatur

1. S1-Leitlinie Interdisziplinäre Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028>
2. Kreuter M, Müller-Ladner U, Costabel U, Jonigk D, Heußel CP (2021) Diagnostik und Therapie der Lungenfibrosen. *Dtsch Arztebl* 118:152–162
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al (2013) An official American thoracic society/European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188:733–748
4. Kreuter M, Ochmann U, Koschel D et al (2018) Patientenfragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen – klinische Sektion der DGP. *Pneumologie* 72:446–457
5. Polke M, Kirsten D, Teucher B et al (2020) A comparison of existing questionnaires for identifying the causes of interstitial and rare lung diseases. *Respiration* 99:119–124
6. Kreuter M, Costabel U, Herth F, Kirsten D (2021) Seltene Lungenerkrankungen. Springer, Berlin, Heidelberg
7. Troy LK, Grainge C, Corte TJ et al (2020) Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 8:171–181
8. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N et al (2011) Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 63:2456–2464
9. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG et al (2014) Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 146:422–436
10. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al (2015) An official European respiratory society/American thoracic society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 46:976–987
11. Camus P, Fanton A, Bonniaud P et al (2004) Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 71:301–326
12. Camus P, Martin WJ, Rosenow EC (2004) Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 25:65–75
13. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J (2004) Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25:25–35
14. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe De Naurois C et al (2017) Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 50(2):1602419
15. Olson AL, Gifford AH, Inase N et al (2018) The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 27(150):180077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>
16. Behr J, Günther A, Bonella F et al (2020) S2K Leitlinie zur Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 74:263–293
17. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR et al (2018) What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00692-2018>
18. Bettencourt PE, Del Bono EA, Spiegelman D et al (1994) Clinical utility of chest auscultation in common pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1291–1297
19. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA et al (2020) Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 29(155):190146. <https://doi.org/10.1183/16000617.0146-2019>
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ et al (2020) Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 202:e36–e69
21. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM et al (2004) The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 116:662–668
22. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM et al (2017) Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med* 5:968–980
23. Lederer DJ, Martinez FJ (2018) Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 379:797–798
24. Marijic P, Schwarzkopf L, Maier W et al (2022) Effects of influenza vaccination in patients with interstitial lung diseases: an epidemiological claims data analysis. *Annals ATS* 19:1479–1488
25. Buschulte K, Hoffmann-Vold A, Dobrota R, Höger P, Krause A, Kreuter M (2021) Therapie von Lungenfibrosen bei rheumatischen Systemerkrankungen (neue Therapien). *Z Rheumatol* 80(8):743–754
26. Tashkin DJ, 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
27. Khanna D, Lin CJF, Furst DE et al (2020) Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 8:963–974
28. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J et al (2021) Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 73:1301–1310
29. Juge PA, Lee JS, Lau J et al (2021) Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 57(2):2000337. <https://doi.org/10.1183/13993003.00337-2020>
30. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Perez-Roman DI et al (2017) Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 36:1493–1500
31. Fernandez-Diaz C, Atienza-Mateo B, Castaneda S et al (2021) Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology* 61:299–308
32. Demedts M, Behr J, Buhl R et al (2005) High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353:2229–2242
33. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ et al (2012) Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 366:1968–1977
34. Behr J, Gunther A, Bonella F et al (2020) German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie* 74:e1–e2
35. Behr J, Gunther A, Bonella F et al (2017) German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis—update on pharmacological therapies 2017. *Pneumologie* 71:460–474
36. King TE Jr, 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
37. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al (2011) Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 377:1760–1769
38. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370:2071–2082
39. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al (2022) 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* 205:e18–e47
40. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al (2019) Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 380:2518–2528
41. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 381:1718–1727
42. Behr J, Prasse A, Kreuter M et al (2021) Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 9:476–486
43. Marijic P, Schwarzkopf L, Maier W et al (2022) Comparing outcomes of ILD patients managed in specialised versus non-specialised centres. *Respir Res* 23:220



Interstitielle Lungenerkrankungen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-die-innere-medizin

? Welche diagnostische Maßnahme ist bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung am ehesten entbehrlich?

- Lungenauskultation
- Röntgen-Bild des Thorax
- Laboruntersuchung, inkl. Differentialblutbild und Antikörper-Screening auf Systemerkrankungen
- Lungenfunktion
- Detaillierte Anamnese, inkl. Raucher- und Medikamentenanamnese

? Welche der folgenden Krankheitsentitäten zählt NICHT zu den idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP)?

- Nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
- Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- Sarkoidose
- Kryptogen-organisierende Pneumonie (COP)
- Pleuro-parenchymale Fibroelastose (PPFE)

? Welche der aufgezählten interstitiellen Lungenerkrankungen verläuft am ehesten NICHT fibrosierend?

- Medikamenten-induzierte interstitielle Lungenerkrankung
- Exogen-allergische Alveolitis
- Idiopathische Lungenfibrose
- Akute interstitielle Pneumonie
- Sarkoidose

? Welche der folgenden Auswahlmöglichkeiten ist am ehesten KEIN Risikofaktor für die Entwicklung einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF)?

- Alter
- Positive Familienanamnese
- Nikotinabusus
- Männliches Geschlecht
- Übergewicht

? Welche Aussage zur idiopathischen Lungenfibrose (IPF) trifft nicht zu?

- Die histologische Sicherung ist obligat.
- Das typische radiologische Muster ist das UIP-Muster.
- Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose.
- Die IPF verläuft immer fibrosierend.
- Eine immunsuppressive Therapie ist inzwischen obsolet.

? Eine 55-jährige Patientin stellt sich in der Sprechstunde mit seit Wochen bestehendem unproduktiven Husten, Luftnot bei Anstrengung, subfebrilen Temperaturen und ausgeprägtem Krankheitsgefühl vor. Sie sei bereits mehrfach antibiotisch vorbehandelt worden, ohne Besserung der Beschwerden. Geraucht habe sie noch nie. Das konventionelle Röntgenbild zeigt neue fleckförmige Infiltrate in beiden Unterfeldern, im mitgebrachten Vorbild von vor 6 Wochen waren noch Infiltrate im linken Mittel- und

rechten Oberfeld zu sehen. Im abgenommenen Labor imponiert eine Entzündungskonstellation. Welches Vorgehen ist nun am sinnvollsten?

- Da die bisherigen Antibiotika-Therapien frustan waren, sollte nun ein breiter wirksames Antibiotikum gewählt werden
- Bei V.a. eine kryptogen-organisierende Pneumonie (COP) sollte die Patientin an ein Lungenzentrum überwiesen werden; hier sollte interdisziplinär die Indikation zur Bronchoskopie mit ggf. BAL und Lungengewebsgewinnung diskutiert werden, insbesondere im Hinblick auf mögliche infektiöse/maligne Differentialdiagnosen
- Die Diagnose einer kryptogen-organisierenden Pneumonie (COP) ist gesichert, da die Gesamtkonstellation keine weiteren Differentialdiagnosen zulässt
- Der bisherige Verlauf spricht klar für einen grippalen Infekt, die Patientin sollte deshalb mit dem Rat einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr und viel Schlaf nach Hause geschickt werden
- Bei hochgradigem Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonie (COP) ist aufgrund der hohen Letalität eine sofortige hochdosierte Cortisonstoßtherapie indiziert, auch wenn dadurch die weitere Diagnostik beeinträchtigt werden kann

? Wie hoch ist der Anteil derjenigen ILD-Patienten, bei denen wenige Merkmale einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung vorliegen, diese jedoch

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Die Innere Medizin“.

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

nicht ausreichen, um die Autoimmunerkrankung zweifelsfrei zu diagnostizieren (IPAF)?

- < 5 %
- 10–20 %
- 30–50 %
- 60–90 %
- Diese Konstellation gibt es nicht, Differentialdiagnosen sollten in Betracht gezogen werden

? Welche Aussage zu nichtmedikamentösen Maßnahmen in der Therapie der interstitiellen Lungenerkrankungen trifft zu?

- Die pneumologische Rehabilitation konnte in Studien keinen Vorteil belegen und kann deshalb für ILD-Patienten nicht empfohlen werden
- Körperliche Belastung ist bei ILD-Patienten aufgrund einer belastungsinduzierten Hypoxämie unbedingt zu vermeiden, dies gilt besonders für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose

- Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken und SARS-CoV-2 können im Gegensatz zu anderen Lungenerkrankungen bei ILD-Patienten aufgrund des erhöhten Risikos von Impfreaktionen nicht empfohlen werden
- ILD-Patienten profitieren häufig von einer Langzeitsauerstofftherapie in Ruhe und/oder bei Belastung, die Indikation hierfür sollte deshalb regelmäßig geprüft werden
- Palliativmedizinische Maßnahmen sind bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose aufgrund der sehr guten Prognose nach Einführung neuerer Therapien nicht notwendig

? Welche Therapievorteile der antifibrotisch wirksamen Medikamente Pirfenidon und Nintedanib konnten in Studien NICHT gezeigt werden?

- Positiver Effekt auf die Lungenfunktion
- Verbesserung des progressionsfreien Überlebens
- Verbesserung der Gehstrecke

- Positive Beeinflussung der Exazerbationsrate
- Signifikante Rückbildung der Fibrosierung im HRCT

? Auf welche Maßnahme ist bei Verschreibung von Pirfenidon unbedingt hinzuweisen?

- Keine gleichzeitige Einnahme von NSAR bei deutlich erhöhtem Risiko für ein akutes Nierenversagen
- Regelmäßige Spiegelbestimmungen zur Verhinderung einer Überdosierung notwendig
- Wegen einer erhöhten Photosensibilität ist auf einen ausreichenden Sonnenschutz zu achten
- Die Kosten für das Medikament werden von den Krankenkassen in aller Regel nicht übernommen, der Patient muss diese selbst tragen
- Das Medikament ist ab einem Alter ≥ 75 Jahre kontraindiziert



Wir empfehlen das Facharzt-Training Innere Medizin

„Ihre Fort- und Weiterbildung ist der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin** ein starkes Anliegen. Mit dem Facharzt-Training Innere Medizin garantieren wir ein einzigartiges Angebot von hoher Qualität und mit der nötigen Praxisrelevanz, genau das Richtige für Ihre Prüfungsvorbereitung.“

> Vorbereitungskurs zur Facharztprüfung in 152 Fällen aus allen Schwerpunkten, herausgegeben mit der DGIM



← QR-Code einscannen und ausprobieren



Prof. Dr. med. Georg Ertl
Generalsekretär der DGIM
Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der DGIM



Prof. Dr. med. Alexander Arlt
Fdf. Herausgeber Facharzt-Training
Klinikdirektor Universitätsklinik für Innere Medizin/Gastroenterologie, Oldenburg

[SpringerMedizin.de/FacharztTraining](https://www.springermedizin.de/FacharztTraining)

Hier steht eine Anzeige.

