

**Dr. Gerhard Ambrosch**

Lungenfacharzt  
Privat und alle Kassen

Hans-Sutter-Gasse 3 | 8160 Weiz | MedZentrum, 2. Stock

Tel.: 03172/38790 | Fax: 38790-15

e-mail: [ordination@lungeweiz.at](mailto:ordination@lungeweiz.at)

[www.lungeweiz.at](http://www.lungeweiz.at)

**Ordinationszeiten:**

Mo: 8-12 und 14-17 Uhr | Di, Mi, Fr: 8-13 Uhr | Do: 13-17 Uhr  
und nach Vereinbarung



# Interstitielle Lungenerkrankungen: Klinik, Diagnostik & therapeutische Ansätze

Fortbildung im Bezirk  
15. März 2023

# Verwendete Literatur

- *S1 Leitlinie Interdisziplinäre Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter, AWMF online*
- S2K Leitlinie zur Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose, AWMF online
- An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias, März 2013
- Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076 [https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018]
- Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190109 [https://doi.org/10.1183/16000617.0109-2019].
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline Raghu G *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18–47

# Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

- Heterogene Gruppe von diffusen Erkrankungen des Lungenparenchyms
- Umfassen 200 verschiedene Diagnosen
- Die häufigsten sind:
  - Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)
  - Chronische exogen-allergische Alveolitis (EAA) oder Hypersensitivity Pneumonitis
  - ILD bei Autoimmunerkrankungen (SSc, RA)
  - Sarkoidose
- Kommt es zu einem progressiven fibrosierenden Verlauf, spricht man von PF-ILD (progressive fibrosing interstitial lung disease), neu PPF (progressive pulmonary fibrosis)

# Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD)

## I) Bekannte Ursachen 30%

Medikamente  
Strahlentherapie  
Pneumokoniosen  
Systemerkrankungen  
(MCTD/ RA/ Vasculitiden)

## II) Idiopathische Interstitielle Pneumonien (IIP) 40%

## III) Granulomatöse ILDs 30%

Sarkoidose  
EAA (HP)  
Berylliose

## IV) Andere Entitäten selten ca. 10%

Eosinophile Pneumonie  
Lymphangioliomyomatose  
Pulmonale Langerhanszell  
Histiozytose  
Alveolarproteinose

### fibrosierend

Idiopathische  
pulmonale  
Fibrose (IPF)  
55%

Nicht-  
spez.interstitielle  
Pneumonie  
(iNSIP)

### Rauch-assoziiert

Respiratorische  
Bronchiolitis  
(RB-ILD)

Desquamative  
interstitielle  
Pneumonie  
(DIP)

### unklassifizierbar

### akut/subakut

Akute  
interstitielle  
Pneumonie  
(AIP)

Kryptogen  
organisierende  
Pneumonie  
(COP)

### sehr seltene IIPs

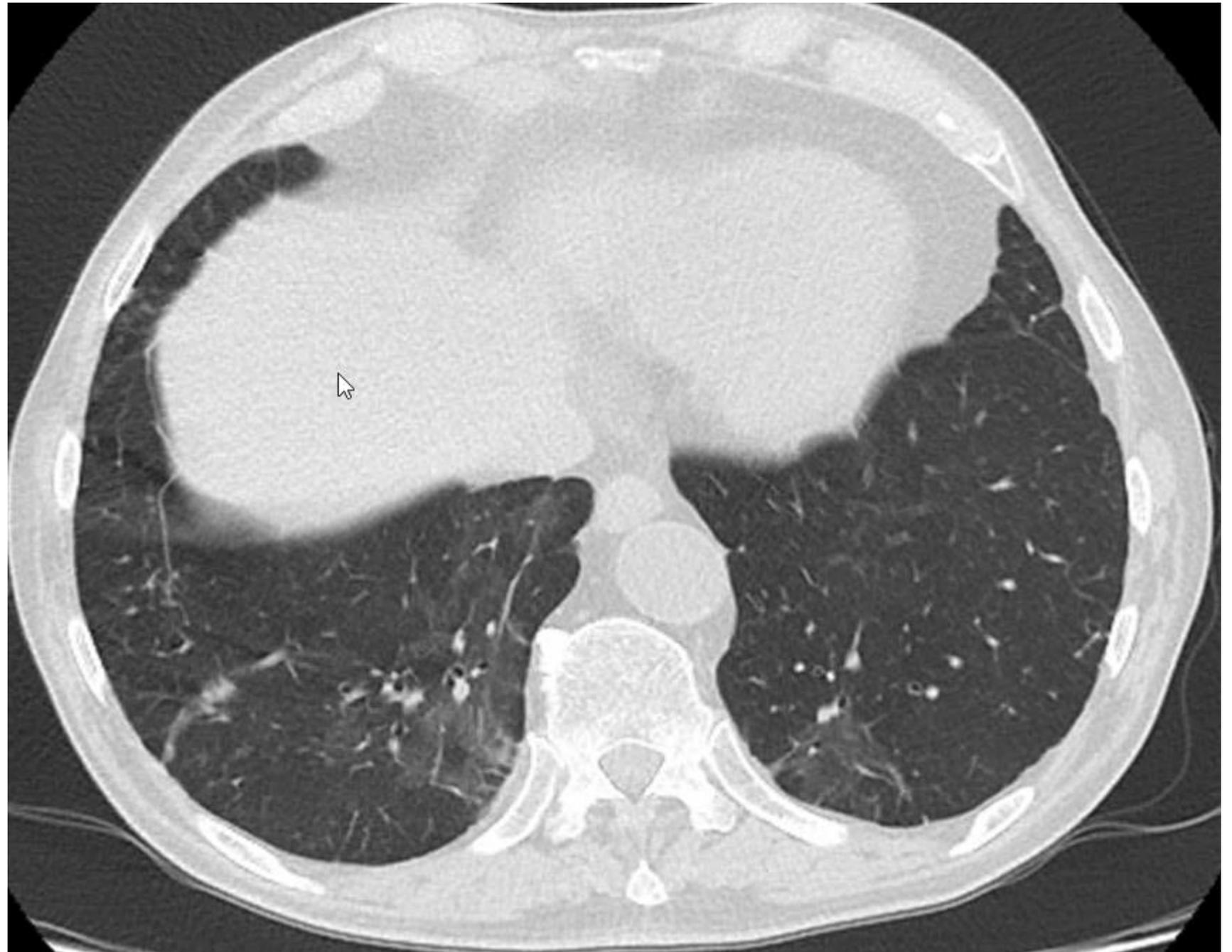
Lymphozytische  
interstitielle  
Pneumonie (LIP)

Pleuro-  
parenchymale  
Fibroelastose

Männlich, 79a, „Pneumonie“  
bds., Husten, MMA, Atemnot



Nach 2 Monaten OCS

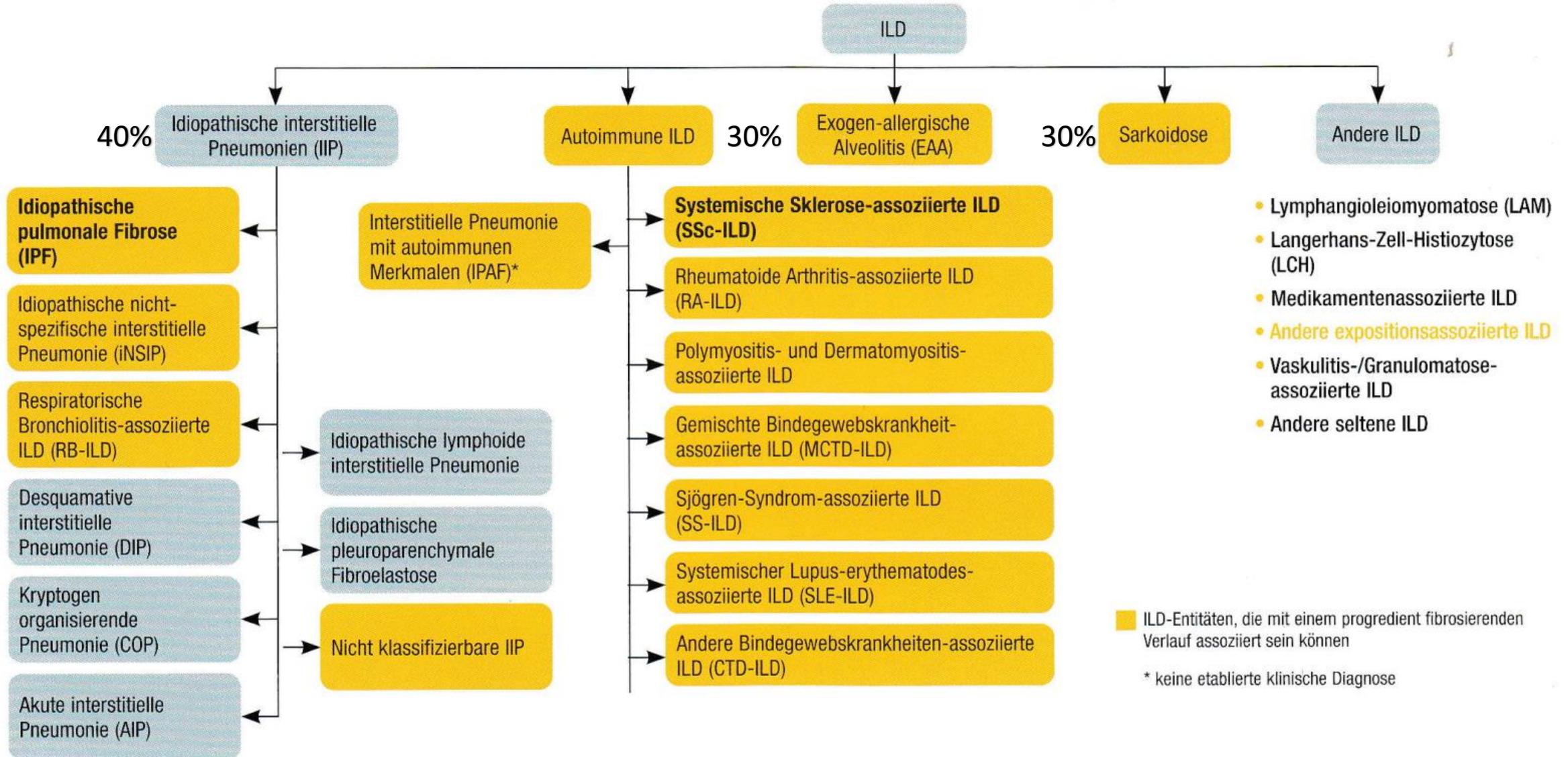


# Einteilung der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP)

Clinical-Radiographic-Pathologic Diagnosis	IPF	NSIP	COP	AIP	DIP, RB-ILD	LIP
Duration of illness	Chronic (> 12 mo)	Subacute to chronic (months to years)	Subacute (< 3 mo)	Abrupt (1–2 wk)	Subacute (weeks to months), smoker	Chronic (> 12 mo), women
Frequency of diagnosis HRCT	47–64%	14–36%	4–12%	Rare (< 2%)	10–17%	Rare
	Peripheral, subpleural, basal predominance	Peripheral, subpleural, basal, symmetric	Subpleural or peribronchial	Diffuse, bilateral	DIP: Diffuse ground-glass opacity in the middle and lower lung zones	Diffuse
	Reticular opacities	Ground-glass attenuation	Patchy consolidation	Ground-glass opacities, often with lobular sparing	RB-ILD: Bronchial wall thickening, centrilobular nodules, patchy ground-glass opacity	Centrilobular nodules
	Honeycombing	Consolidation (uncommon)	Nodules			Ground-glass attenuation
	Traction bronchiectasis/ bronchiolectasis	Lower lobe volume loss				Septal and bronchovascular thickening
	Architectural distortion	Subpleural sparing may be seen				Thin-walled cysts
	Focal ground glass (rare)					
Histologic patterns	Usual interstitial pneumonia	NSIP	Organizing pneumonia	Diffuse alveolar damage	DIP RB-ILD	LIP
Treatment	Poor response to corticosteroid or cytotoxic agents	Corticosteroid responsiveness	Corticosteroid responsiveness	Effectiveness of corticosteroid unknown	Smoking cessation Corticosteroid responsiveness	Corticosteroid responsiveness
Prognosis	50–80% mortality in 5 yr	Unclear, < 10% mortality in 5 yr	Deaths rare	60% mortality in < 6 mo	5% mortality in 5 yr	Not well defined

*Definition of abbreviations:* AIP = acute interstitial pneumonia; COP = cryptogenic organizing pneumonia; DIP = desquamative interstitial pneumonia; HRCT = high-resolution computed tomography; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LIP = lymphocytic interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; RB-ILD = respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease.

**Abb. 1: ILD mit einem möglichen progredient fibrosierenden Verlauf (PF-ILD)**



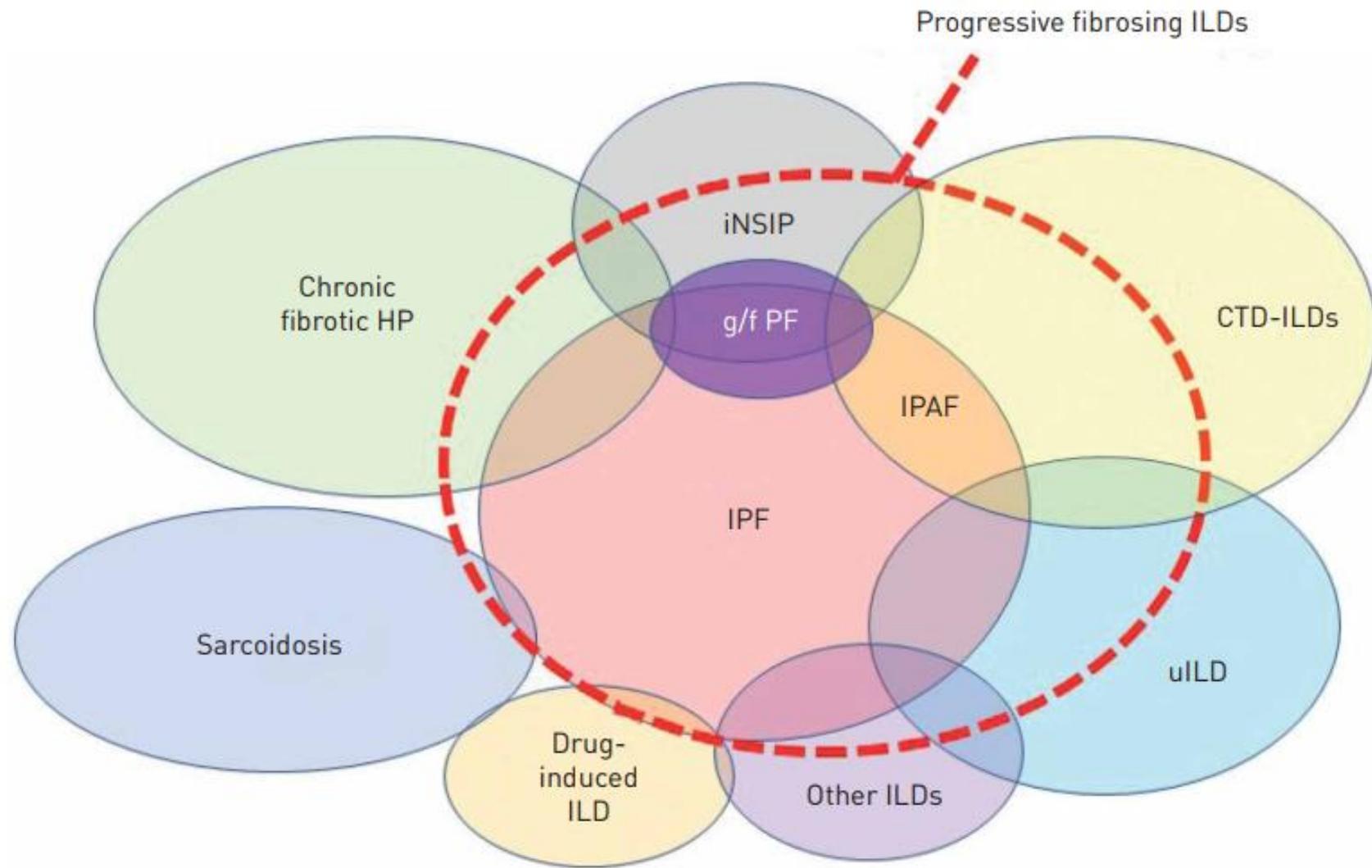


FIGURE 1 Schematic representation of types of interstitial lung disease (ILD) that may be associated with a progressive fibrosing phenotype. Connective tissue disease (CTD)-ILDs include rheumatoid arthritis-associated ILD, systemic sclerosis-associated ILD, mixed CTD-associated ILD and other autoimmune ILDs. Other ILDs include exposure-related ILDs (asbestosis and silicosis), non-idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) idiopathic interstitial pneumonias (desquamative interstitial pneumonia, etc.), and others. g/f PF: genetic and/or familial pulmonary fibrosis; HP: hypersensitivity pneumonitis; iNSIP: idiopathic nonspecific interstitial pneumonia; IPAF: interstitial pneumonia with autoimmune features; uILD: unclassifiable ILD.

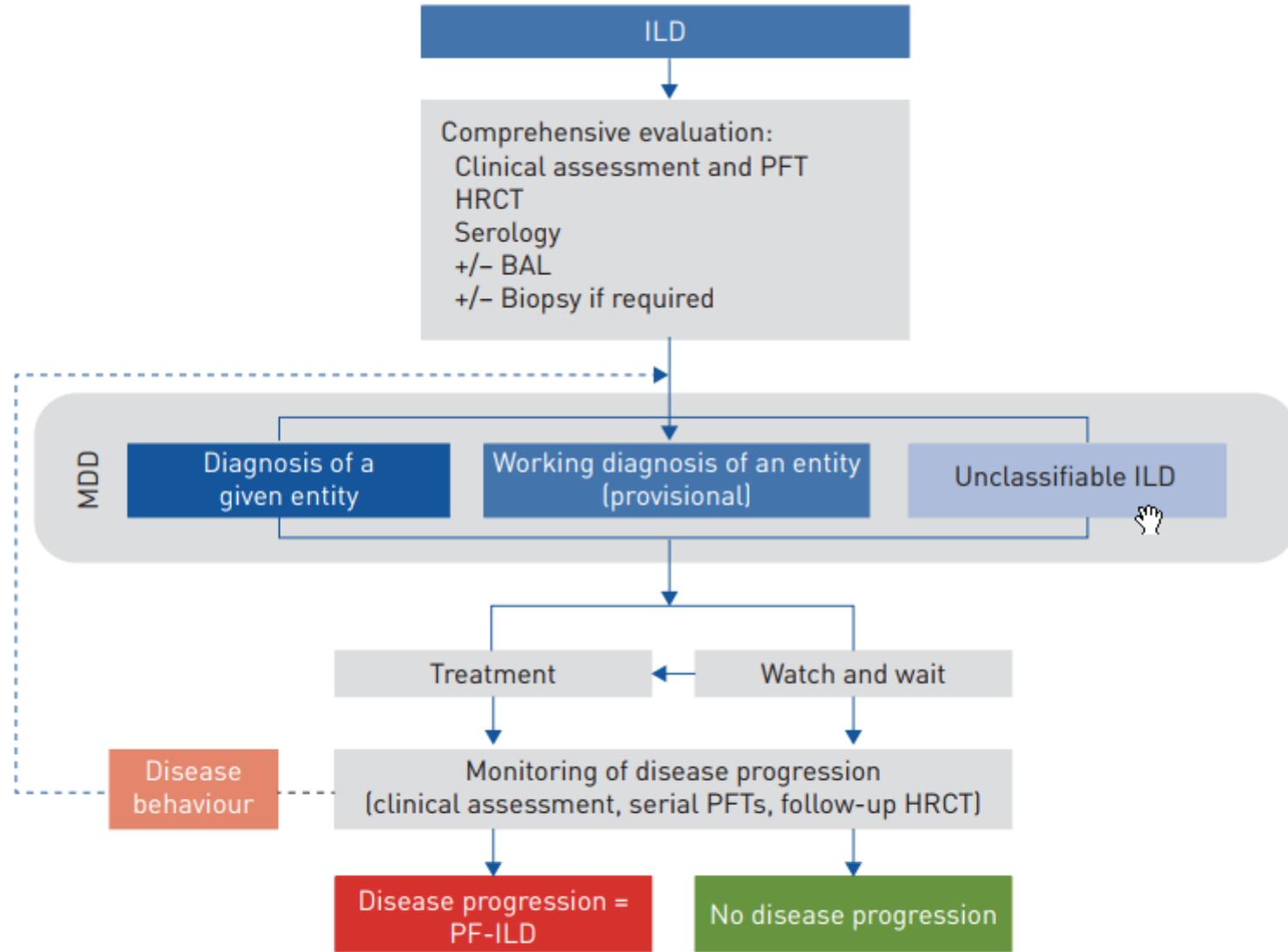


FIGURE 2 Diagnosis of fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) that may present a progressive phenotype. BAL: bronchoalveolar lavage; HRCT: high-resolution computed tomography; MDD: multidisciplinary diagnosis; PF-ILD: progressive-fibrosing ILD; PFT: pulmonary function test. Reproduced from [6].

# Anamnese bei ILD allgemein lt. S2k Leitlinie

- Eine detaillierte und vollständige Erfassung der (Vor-)Medikation sowie der individuellen inhalativen Exposition im persönlichen Umfeld
- Eine retrospektive Studie mit 1.084 Patienten mit neu diagnostizierter ILDs unbekannter Ursache zeigt, dass bei 47% der Patienten nach eingehender Prüfung eine EAA diagnostiziert werden konnte.
- Expositionen zu Hause, am Arbeitsplatz und an häufig besuchten Orten
- Beispiele für relevante Expositionen sind:  
Schimmel, Vögel inkl. Daunenfedern, andere Tiere,  
Metallstäube (z.B. Messing, Blei, Stahl), Holz- oder Pflanzenstaub (z.B. Kiefer),  
Steinpolieren und -schneiden, Medikamente, Zigarettenrauchen, aktueller oder  
bis vor kurzem ausgeübter Beruf (z.B. Friseur, Zahntechniker) sowie Hobbies.

# IPF-Definition und Häufigkeit

- Chronisch progrediente, nicht reversible fibrosierende Lungenerkrankung, die pathophysiologisch durch Prozesse wie Aktivierung von Fibroblasten, gestörte Wundheilung und vaskuläres Remodelling gekennzeichnet ist, wobei die Pathogenese nach wie vor nicht gänzlich geklärt ist. 55% der IIPs.
- Inzidenz für Europa: 10/ 100.000 Einwohner/ Jahr
- Prävalenz: 2-29/ 100.000 Einwohner
- Die Prävalenz steigt mit dem Alter, Gipfel zwischen 60. u. 70. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Mehrzahl Raucher
- IPF ist keine Systemerkrankung, sondern auf die Lunge beschränkt und durch das radiologische/ histopathologische Muster einer UIP definiert

$$\text{Inzidenzrate} = \frac{\text{Anzahl der neu Erkrankten}}{\text{betrachtete Zeitspanne} \times \text{Anzahl der in die Untersuchung einbezogenen Individuen}}$$

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt Kranken}}{\text{Anzahl der in die Untersuchung einbezogenen Individuen}}$$

**Table 1.** Population-based incidence and prevalence rates for IPF, by region

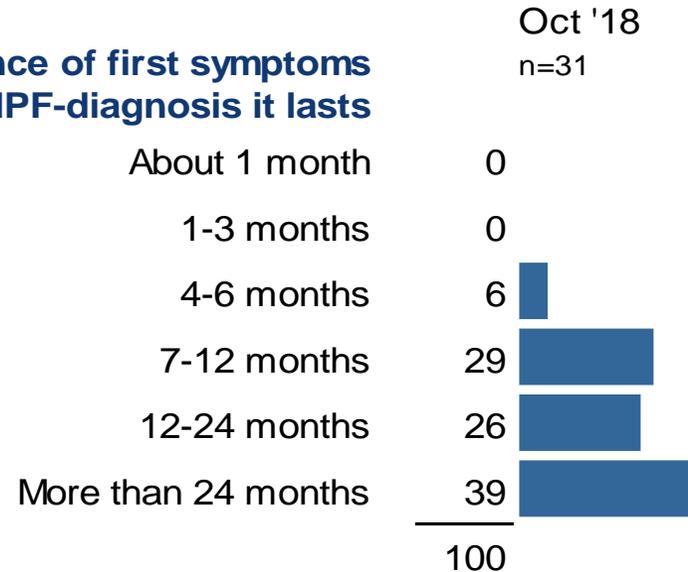
<b>Incidence</b>	<b>Cases per 100,000</b>
Europe	1-9
North America	7-19
Asia	3-13
Australia	10-11
<b>Prevalence</b>	
Europe	10-40
North America	14-59
Asia	5-40
Australia	32-35
Few published studies report incidence and prevalence in South America, and none in Africa. Reference [14,28-43].	

# Risikofaktoren für IPF



# Geschätzte Zeit bis zur Diagnose einer IPF

From the occurrence of first symptoms  
to the specific IPF-diagnosis it lasts



Quelle: Spectra Österreich, Oktober 2018

- **Mediane Zeit von den ersten Symptomen bis zur Abklärung im spezialisierten Zentrum beträgt 2,2 Jahre** (Lamas DJ et al. Am J Resp Crit Car Med 2011; 184:842-847)
- **Daten aus dem IPF PRO-Register zeigten mittlerweile, dass die Zeit bis zur IPF-Diagnose reduziert werden konnte, diese liegt jedoch immer noch bei >1 Jahr bei mehr als 50 % der Fälle (Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen wurden deutlich später diagnostiziert)** (Snyder LD et al. BMJ Open Respir Res 2020; 7(1))

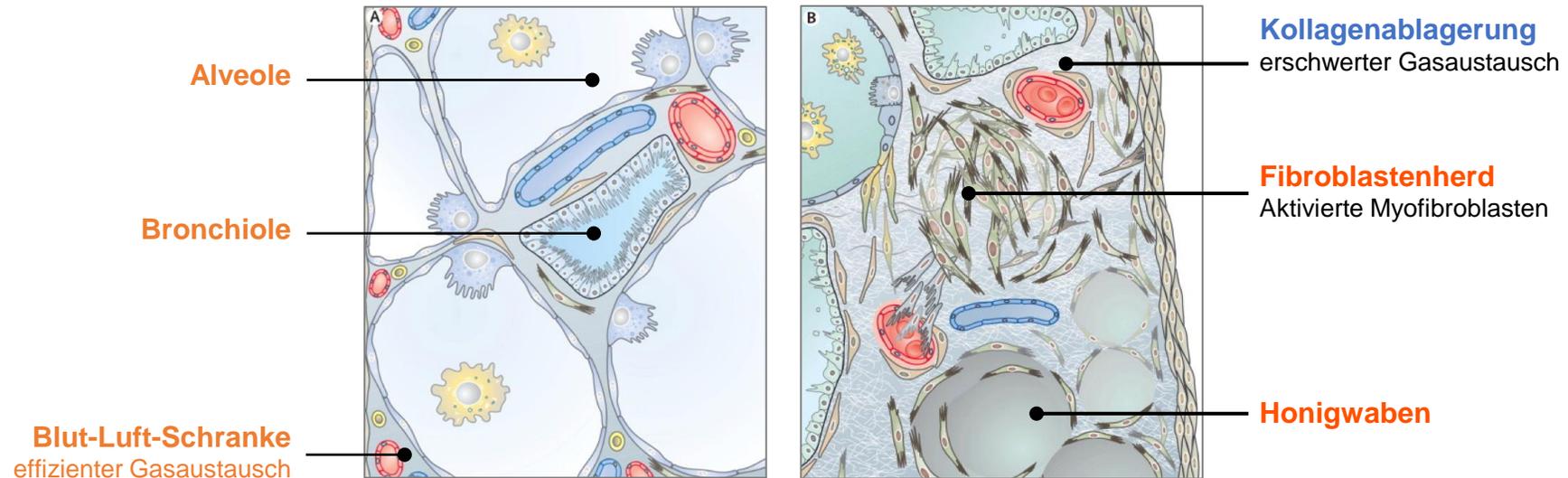
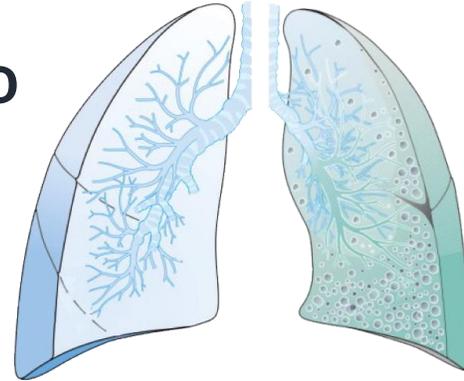
# Ursache und Entstehung der IPF

- Ursache: ungeklärt (idiopathisch) -> initiale bzw. wiederholte Verletzung von Lungenzellen
- Aberranter Wundheilungsprozess, mit abnormaler und exzessiver **Kollagenablagerung (Fibrose)** im Lungeninterstitium
- Unter pathologischen Bedingungen **akkumulieren Fibroblasten** in der geschädigten Region und **differenzieren zu Myofibroblasten (Fibroblastenherde)**, die Kollagen und andere Proteine freisetzen
- **Honigwaben** bestehen aus **zystischen fibrotischen Lufträumen**, die häufig von Bronchiolenepithel ausgekleidet und mit Schleim und Entzündungszellen gefüllt sind
- → **Vernarbung der Lunge führt zunehmend zur Erschwerung des Gasaustausches**

# Pathogenese

**GESUND**

**ERKRANKT**



# Symptome

- Atemnot, langsam progredient 85% der Fälle
- Husten , 75% der Fälle
- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit

# Komorbiditäten

- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Gastroösophagealer Reflux
- Lungenkarzinom (3 % der Pat im 1. Erkrankungsjahr bis zu 54% in einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum)
- Depression
- Schlafbezogene Atmungsstörungen
- in 1/3 der Fälle begleitet von COPD oder Lungenemphysem

# Differentialdiagnose COPD vs. IPF

(Patiententyp: 50-80 Jahre, Männer, Raucher, Ex-Raucher, Husten)

## COPD ± Emphysem (>40 J.)

- Engstellung der Bronchien
- Überblähung der Lunge („zu viel Volumen“)
- Emphysem: „zu wenig Gewebe“
- Husten mit Auswurf
- † **10-20 Jahre nach Diagnose**
- Lungenfunktion: **Obstruktion**
- Auskultation **Brummen, Pfeifen**

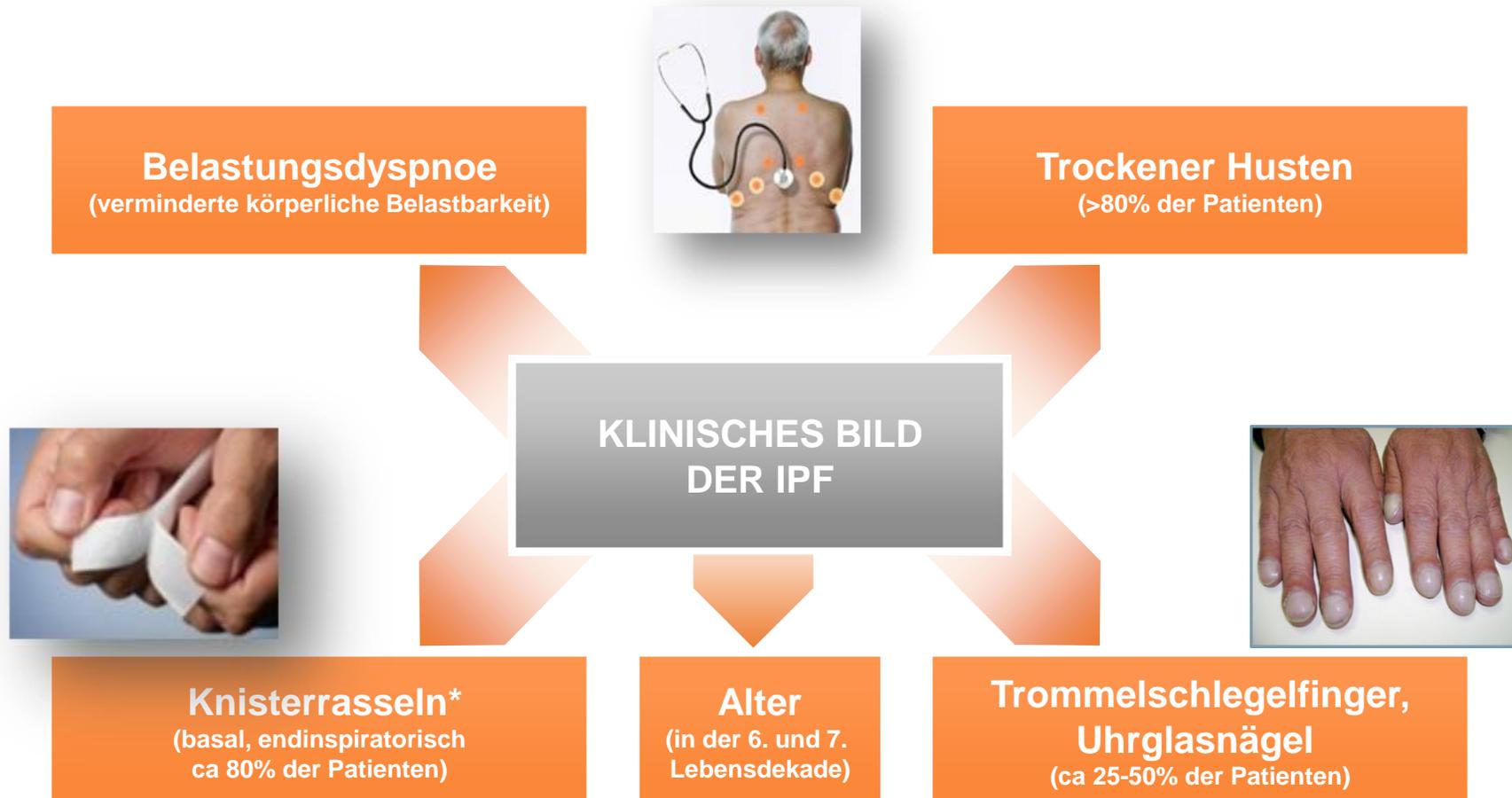
## IPF (60-80 J.)

- Vernarbung der Lunge (Honigwaben, Bronchiektasen; ret. Muster)
- Schrumpfung der Lunge („zu wenig Volumen“)
- Narbenbildung: „zu viel Gewebe“
- Trockener Husten (ohne Auswurf)
- † **2-4 Jahre nach Diagnose**
- Lungenfunktion: **Restriktion**
- Auskultation **Knistern**

# Diagnostik (klinisch und funktionell)

- In der Auskultation: typisches Knisterrasseln, besonders endinspiratorisch und basal, auch als Sklerophonie oder „crackling“ bezeichnet
- Uhrglasnägel bei 20-30% der Patienten
- Spirometrie und Bodyplethysmographie:
  - Forcierte Vitalkapazität (FVC) ist typischerweise reduziert
  - FEV1/FVC ist typischerweise in der Norm
  - FEV1 ist reduziert
  - TLC (bodyplethysmographisch) ist reduziert
- Blutgasanalyse in Ruhe und bei Belastung
- Diffusionskapazitätsmessung (DL CO)
- 6-Minuten-Gehtest

# Klinisches Bild der IPF



# Differentialdiagnose COPD vs IPF

## COPD

- **Spirometrie:**  $FEV_1/FVC < 70\%$
- **DL<sub>CO</sub>** kann erniedrigt sein
- **FEV<sub>1</sub>** ist der beste einzelne Prognosefaktor für die COPD

Schweregrad nach FEV1 (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterium für Obstruktion $FEV_1/FVC < LLN$ oder $< 70\%$
IV (sehr schwer)	$FEV_1 < 30\%$ Soll
III (schwer)	30% - 49% Soll
II (mittelgradig)	50% - 79% Soll
I (leicht)	$FEV_1 \geq 80\%$ Soll

Tab.: Schweregrade der Obstruktion bei COPD nach Gold

- **GOLD empfiehlt, den Schweregrad der Obstruktion (I-IV) anhand der postbronchodilatatorisch gemessenen FEV<sub>1</sub>-Werte zu bestimmen, wenn das Kriterium für Obstruktion ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) erfüllt wurde**

## IPF

- **Spirometrie:**  $FEV_1/FVC > 75\%$  (normal);
- **FEV<sub>1</sub>, FVC und DL<sub>CO</sub>** sind erniedrigt
- **FVC** ist der beste einzelne Prognosefaktor für die IPF

Verlauf der IPF	FVC-Abnahme (%)
<b>Stabiler Verlauf</b>	<b>Max. 5% über 6-12 Monate</b>
<b>Prognostisch relevante Progression</b>	<b>5-10% in 6 Monaten</b>
<b>4-8 x höheres Mortalitätsrisiko</b> (innerhalb der folgenden 12 Monate)	<b>≥10% in 6 Monaten</b>

- **IPF schreitet uneinheitlich voran:**
- **Alle 3-6 Monate sollten Lungenfunktionstests durchgeführt werden, um FVC und DL<sub>CO</sub> zu messen**

# Diagnosekriterien, S2k Leitlinie DGP

## EMPFEHLUNGEN ZUM DIAGNOSEPROZESS UND ZUR HISTOLOGIEGEWINNUNG (KONSENS):

1. Bei Patienten mit V. a. **IPF und UIP HRCT Muster** ohne klinische Hinweise auf eine andereILD soll **KEINE BAL** und **KEINE Biopsie** durchgeführt werden.
2. Bei Patienten mit V. a. **IPF und UIP HRCT Muster** MIT klinischen Hinweisen auf eine andereILD (z. B. CTD assoziiert oder chronische EAA) soll **eine BAL** durchgeführt werden.
3. Bei Patienten mit V. a. **IPF und wahrscheinlichem UIP HRCT Muster** soll **eine BAL** aber **keine Biopsie** erfolgen, wenn folgenden Kriterien erfüllt sind: **Alter > 60 J., männlich, Ex-Raucher**. Sind die Kriterien nicht erfüllt, sollte **zusätzlich eine Kryobiopsie** erfolgen.
4. Bei Patienten mit V. a. **IPF und für UIP unbestimmtem oder alternativem HRCT Muster** soll **eine BAL** und **eine Kryobiopsie** erfolgen.
5. Bei Patienten mit V. a. **IPF und abgeschlossener endoskopischer Diagnostik** und weiterhin **unklarer Diagnose nach MDD** soll eine **SLB** durchgeführt werden.

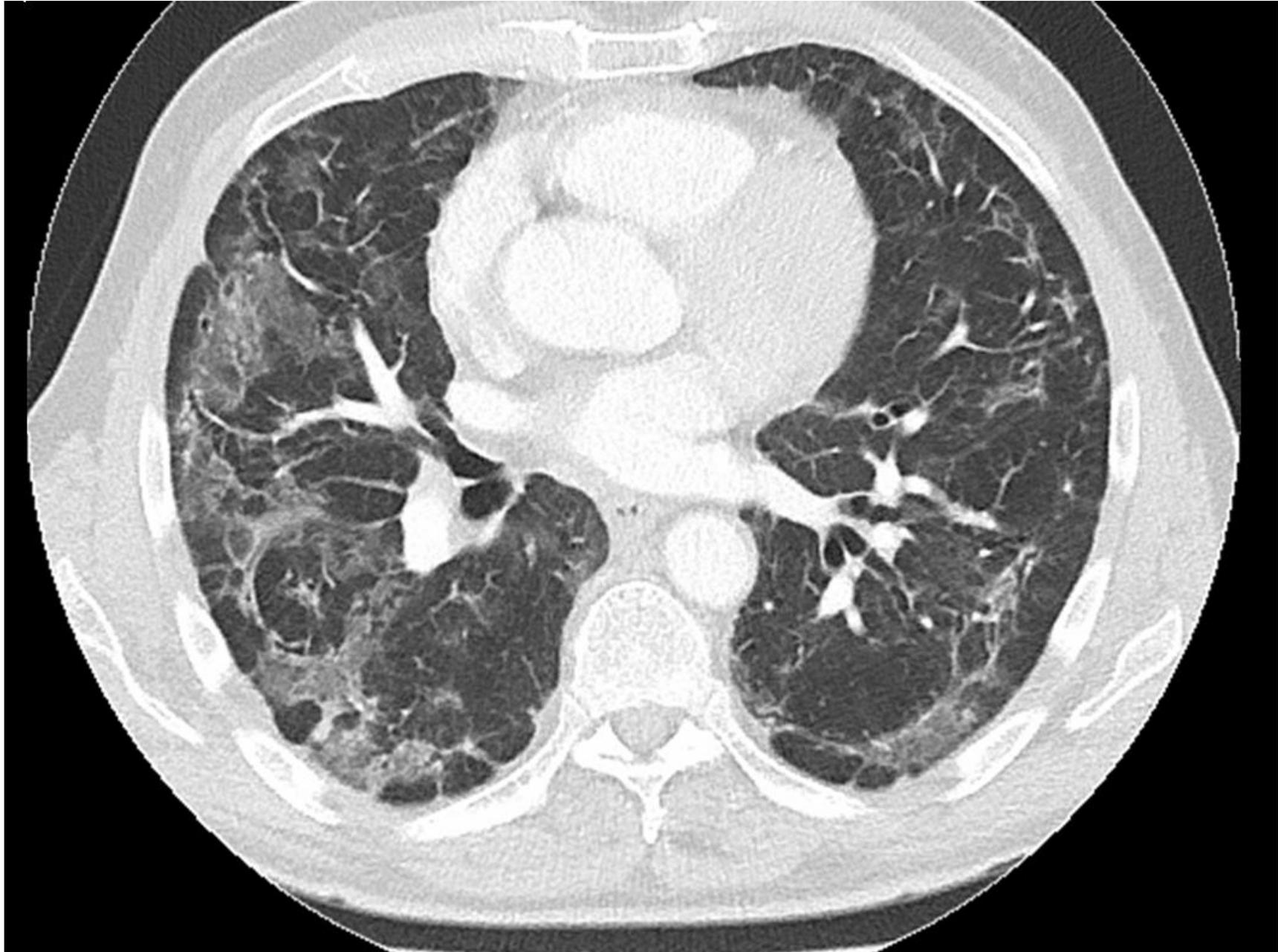
# Bildgebung

- Goldstandard ist die HR CT der Lunge
- Ein UIP (usual interstitial pneumonia) Muster liegt vor wenn:
  - Honigwabenmuster
  - Traktionsbronchiektasen
  - Retikuläre Verdichtungen mit dorsobasaler Betonung  
vorliegen
- Hinweise für andere Erkrankungen sollten fehlen, wie z.B.:  
Konsolidierungen, Überblähungen, Bullae, Milchglastrübungen etc.

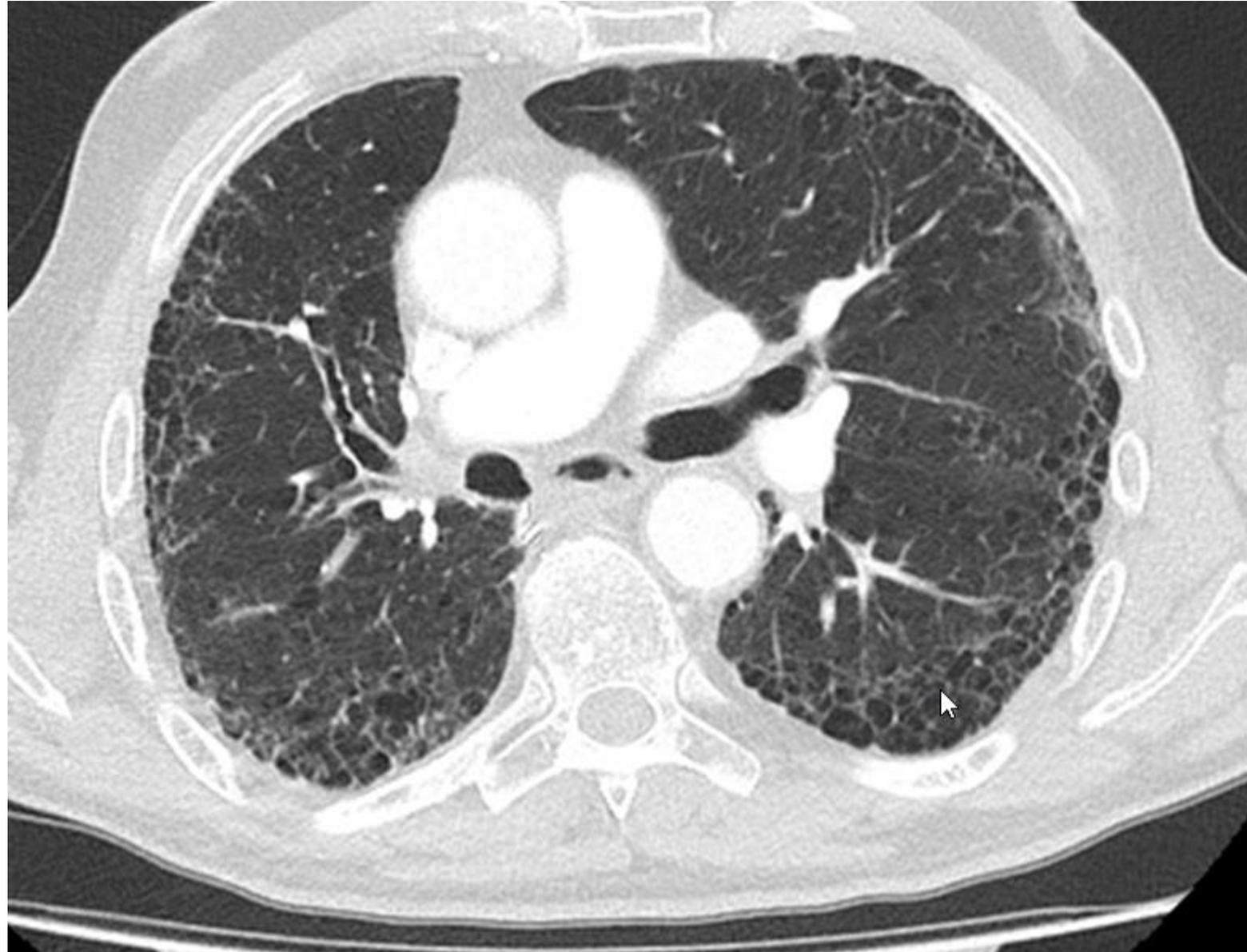
# HRCT Muster

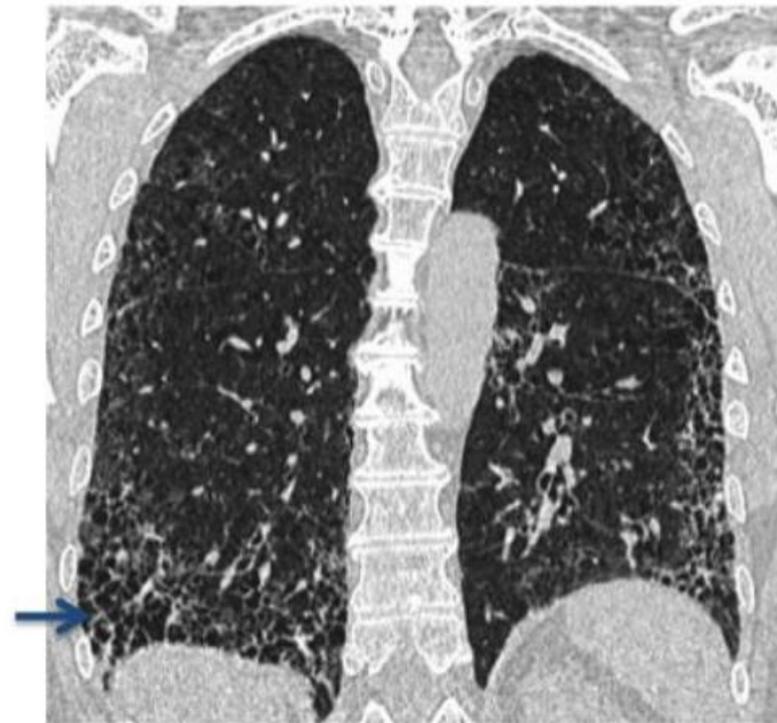
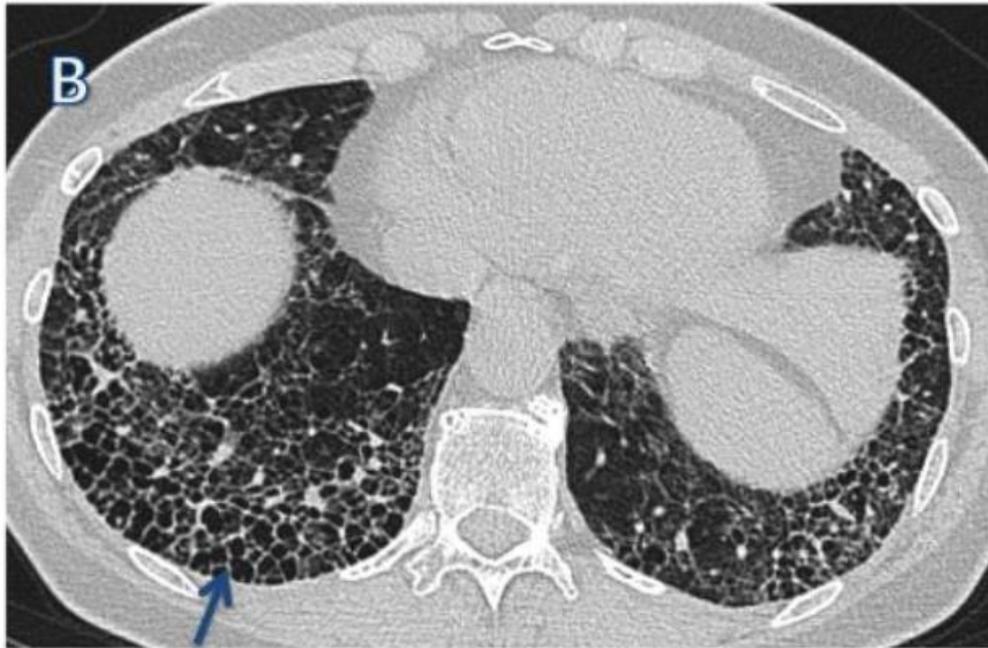
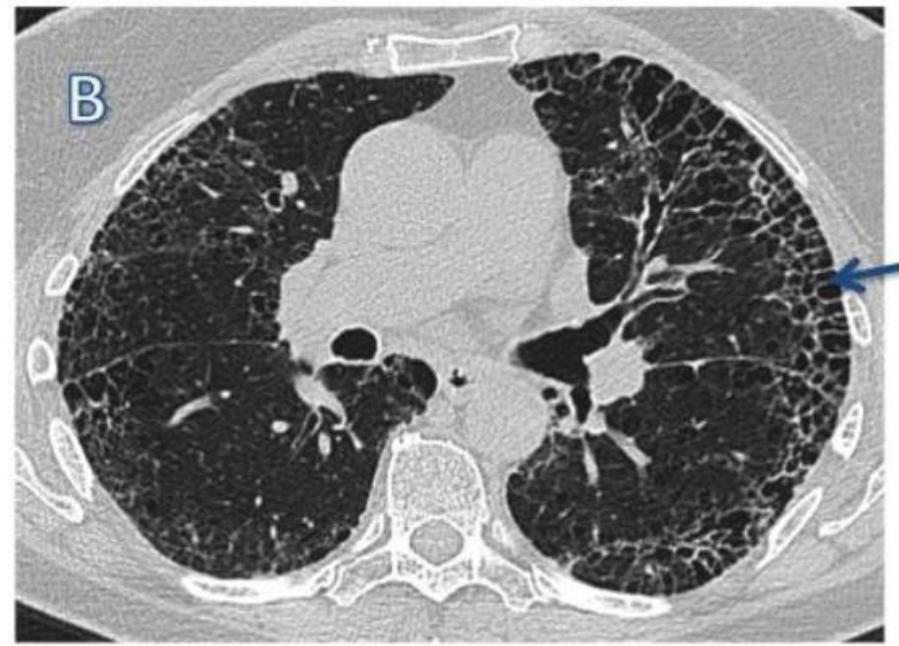
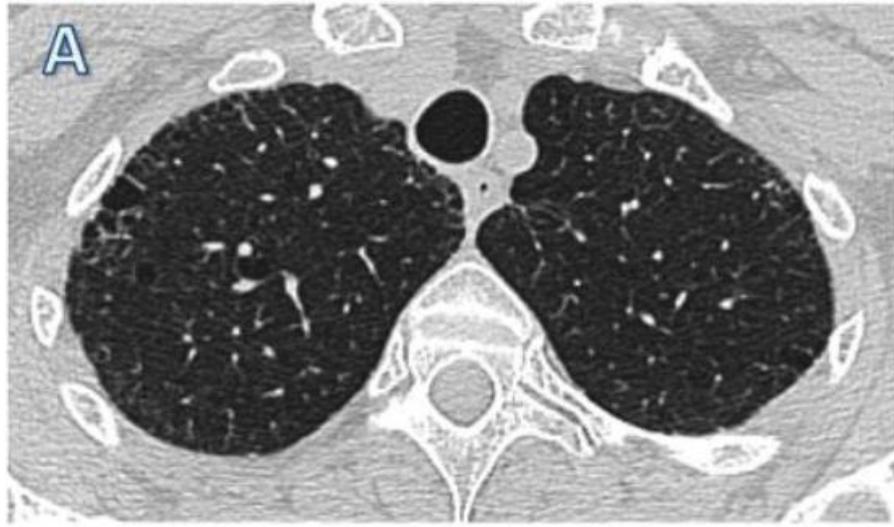
	UIP-Muster	Wahrscheinliches UIP-Muster	Unbestimmt für UIP-Muster	Alternatives Muster (unvereinbar mit UIP)
<b>Verteilung</b>	Subpleurale und basale Prädominanz. Die Verteilung ist oft heterogen & asymmetrisch.	Subpleurale und basale Prädominanz. Die Verteilung ist oft heterogen & asymmetrisch.	Subpleurale Prädominanz	Peribronchovaskuläre oder perilymphatische Verteilung, Ober- oder Mittelfelddominanz
<b>Merkmale</b>	Honigwaben mit oder ohne periphere Traktionsbronchiektasen oder -bronchiol-ektasen	Retikuläre Zeichnungsvermehrung mit peripheren Traktionsbronchiektasen oder -bronchiol-ektasen	Feine retikuläre Zeichnungsvermehrung mit oder ohne milchglasartiger Verdichtung. Verteilung der Fibrose- oder CT-Merkmale nicht eindeutig mit einer Ätiologie vereinbar	CT-Merkmale, die auf eine andere Diagnose hinweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zystische Lungenerkrankung</li> <li>• Ausgeprägtes Mosaikmuster</li> <li>• Prädominante Milchglastrübung</li> <li>• Mikronoduläre Zeichnungsvermehrung</li> <li>• Rundherde</li> <li>• Konsolidierungen</li> <li>• Weitere Merkmale wie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleurale Plaques</li> <li>• Dilatierter distaler Ösophagus (CTD)</li> <li>• Erosion der distalen Klavikula (RA)</li> <li>• Deutlich vergrößerte Lymphknoten</li> <li>• Pleuraerguss</li> </ul> </li> </ul>

COVID 19  
Pneumonie, 5/2020,  
Männlich 70 a

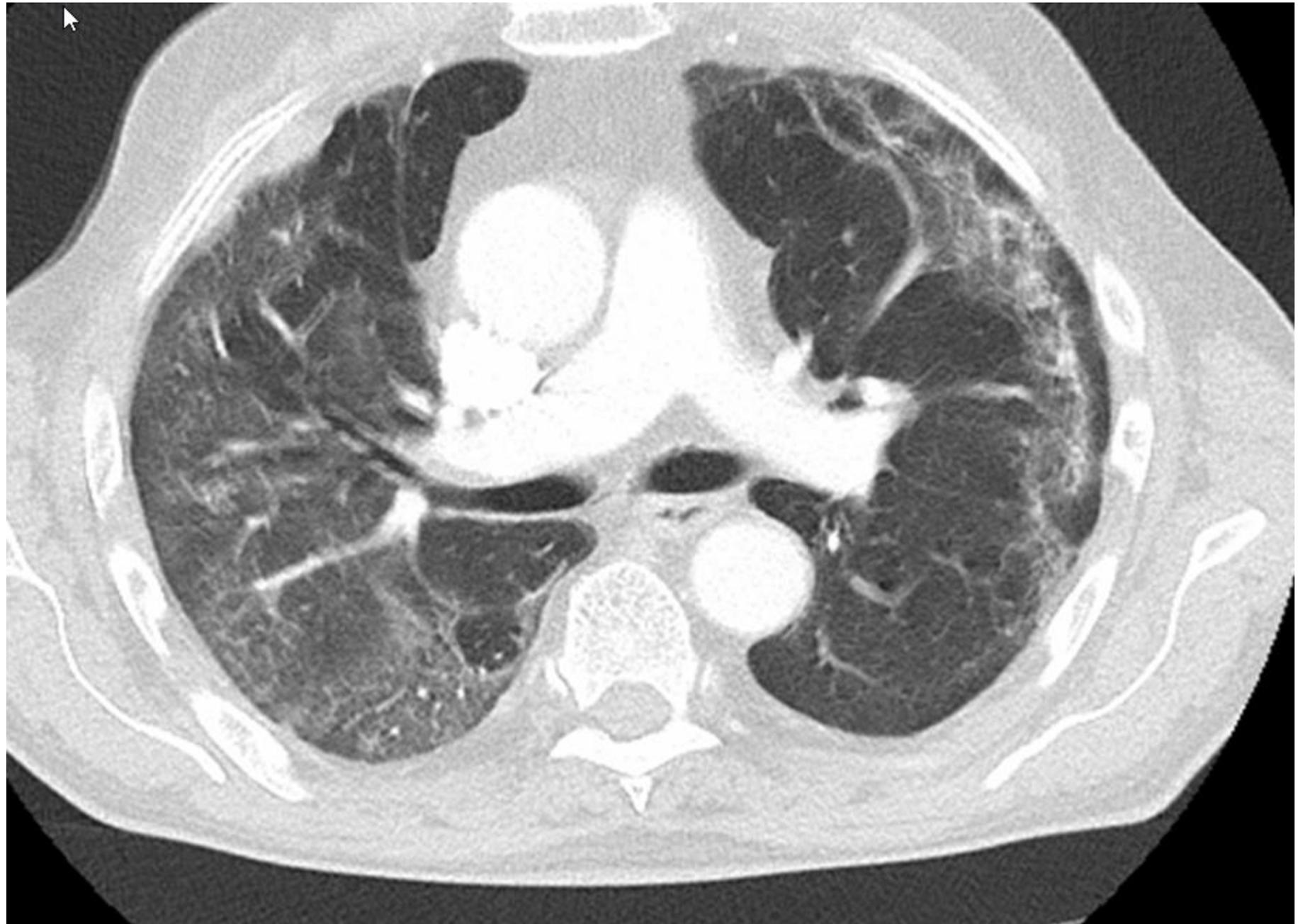


UIP-Muster, 11/2021  
männlich 74 a  
Z. n. UL Lobektomie re bei  
Adeno Ca 2018





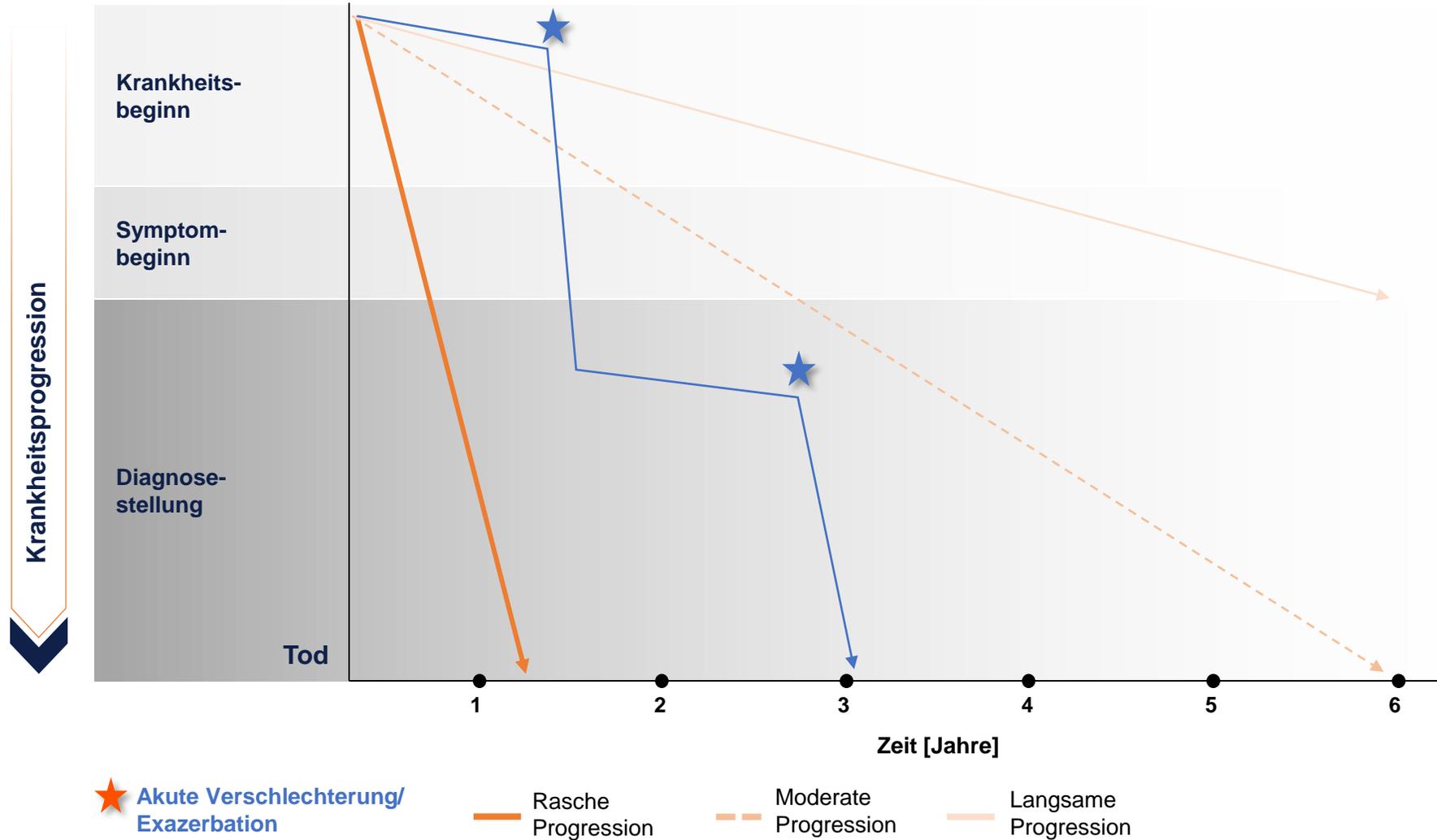
COVID 19  
Pneumonie, 12/2021  
Männlich, 80 a



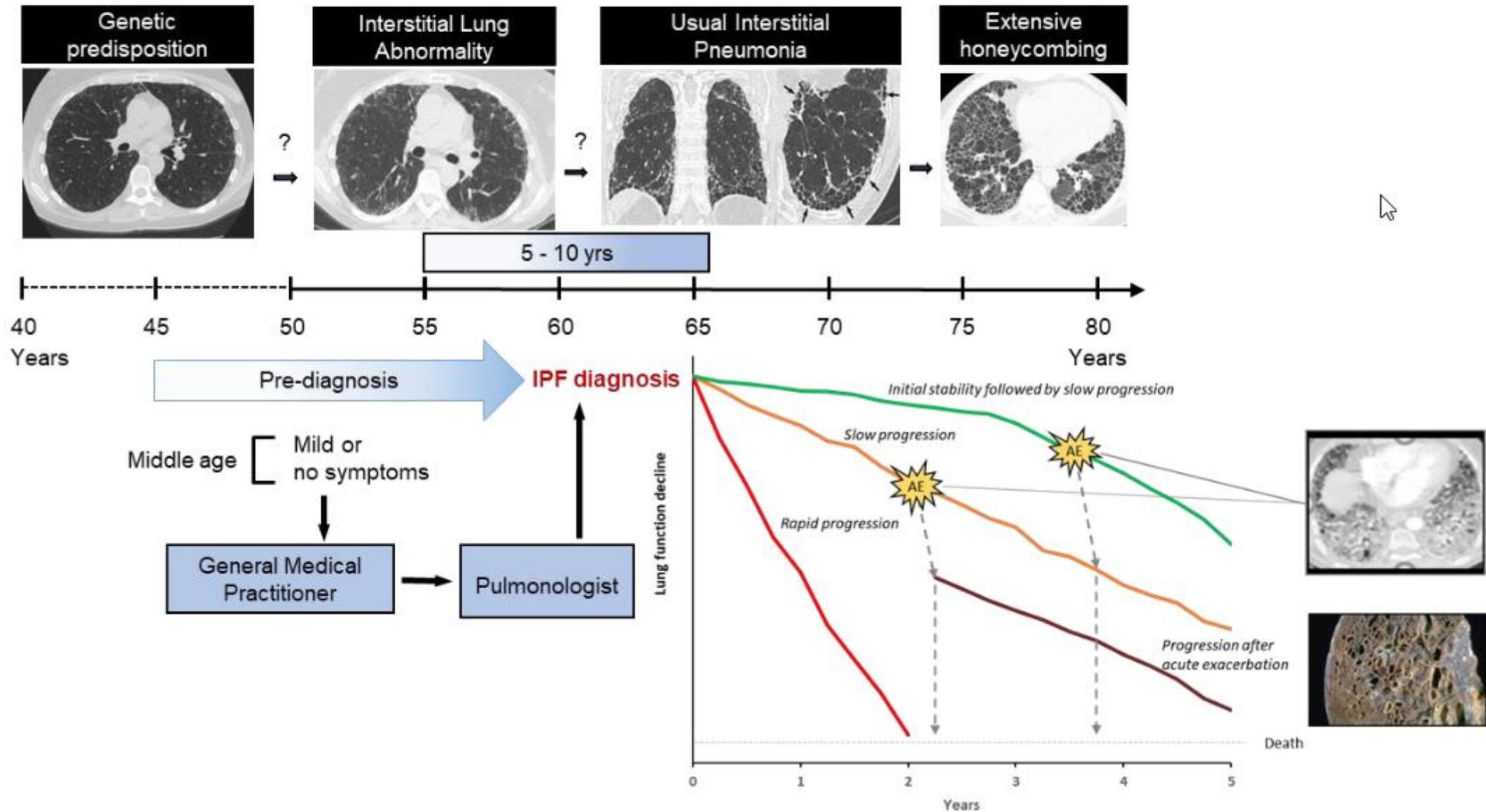
# Uneinheitlicher Spontanverlauf der IPF

- **Alle 3-6 Monate sollten Lungenfunktionstests durchgeführt werden, um FVC und DL<sub>CO</sub> zu messen**
- FVC-Abnahme von max 5% über 6 bis 12 Monate (**stabiler Verlauf**)
- FVC-Abnahme von 5-10% in 6 Monaten (**prognostisch relevante Progression**)
- FVC-Abnahme von  $\geq 10\%$  in 6 Monaten ist innerhalb der darauffolgenden 12 Monate mit einem 4-8 mal höherem Mortalitätsrisiko verbunden (**erhöhtes Mortalitätsrisiko**)

# Uneinheitlicher Spontanverlauf der IPF



# Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Natural History



# Akute Exazerbationen bei IPF

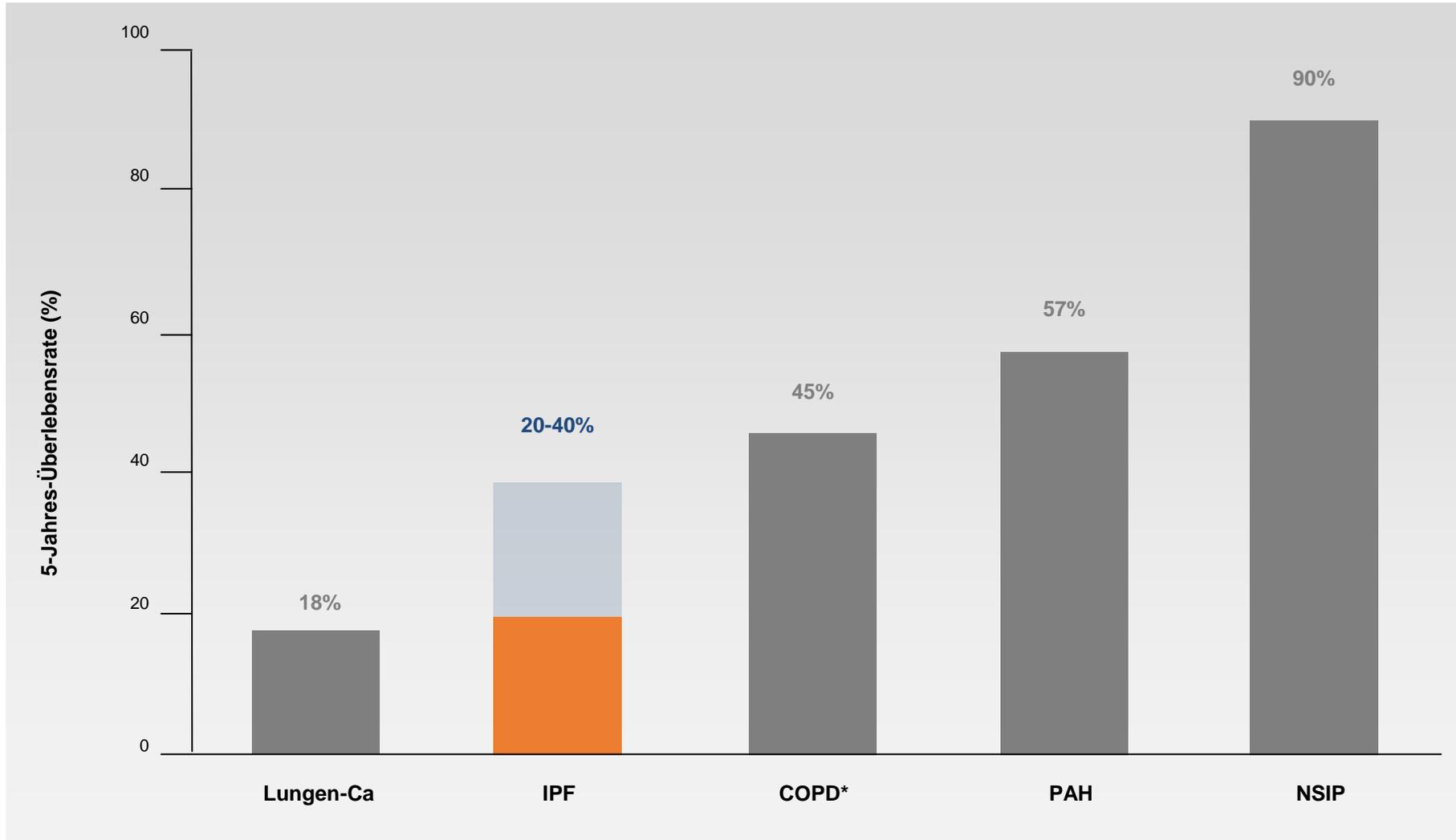
- Stark beschleunigter Krankheitsverlauf mit hoher Sterblichkeit
- Rasche Zunahme von Dyspnoe in den letzten 4 Wochen
- Eine Verschlechterung oder schwere Beeinträchtigung des Gasaustausches (Hypoxämie); Auftreten neuer alveolärer Infiltrate
- **Symptome:** Verschlimmerung des Hustens, Fieber und/oder vermehrtes Sputum
- **Todesursache:** bis zu **46%** der IPF-Patienten versterben durch eine vorübergehende Exazerbation
- **Mortalität:** > **50%** während der Hospitalisierung (innerhalb von 3 Monaten) bzw. ca. **80-90%** innerhalb eines Jahres
- **Medianes Überleben** nach akuter Exazerbation: **3-4 Monate**

Bis zu 46% der Pat. ohne  
antifibrotische Therapie  
versterben aufgrund einer  
AE

Mortalität >50%  
innerhalb von 3  
Monaten

80-90% versterben  
innerhalb von 12  
Monaten nach AE

# 5-Jahresüberlebensraten im Vergleich



# Abgrenzung von Differentialdiagnosen

- Ist jedenfalls bei nicht eindeutigem HR CT Befund notwendig
- Serologische Tests:
  - CRP, Kreatinkinase (CK), ANA/ENA, Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA, z.B.: anti-CCP), IgM-RF, MPO-ANCA, Myositis-AAK-Profil (Anti-Synthetase-AK)
  - Im Hinblick auf EAA: spez. IgG Antikörper auf Schimmelpilze, Daunen, Vögel etc.
- Bronchoskopie mit BAL und Kryobiopsie
- Offene Lungenbiopsie

Autoimmunerologie			
V.a. RA	V.a. Kollagenose	V.a. Vaskulitis	V.a. Myositis
IgM-Rheumafaktoren, ACPA	ANA, wenn positiv: ENA, bei homogenem Muster (AC-1) dsDNA-Ak*	MPO-/p-ANCA; PR3-/c-ANCA	Myositis-Blot ** (cave: oftmals keine ANA, zytoplasmatisches Muster)

*Tabelle 2* empfohlene serologische Autoimmundiagnostik im Fall einer vermuteten zugrundeliegenden rheumatischen Erkrankung (\*empfohlenes ENA-Profil: Antikörper gegen U1-snRNP, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, Scl-70, CENP-B, Jo-1, \*\* empfohlenes Myositis-Profil: Antikörper gegen Ro-52, Jo-1, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, PM-Scl-75, PM-Scl100, Ku, Mi-2, zudem anti-MDA-5

# Verlaufskontrollen

- 3-4 monatlich
- FVC, TLC, DLCO
- Blutgasanalyse, in Ruhe und unter Belastung
- 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
- HR CT 1x/ Jahr ( Karzinomrisiko)
- Mit einem FVC Abfall von 200-300 ml / Jahr ist **ohne Therapie** zu rechnen
- 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 20-40%

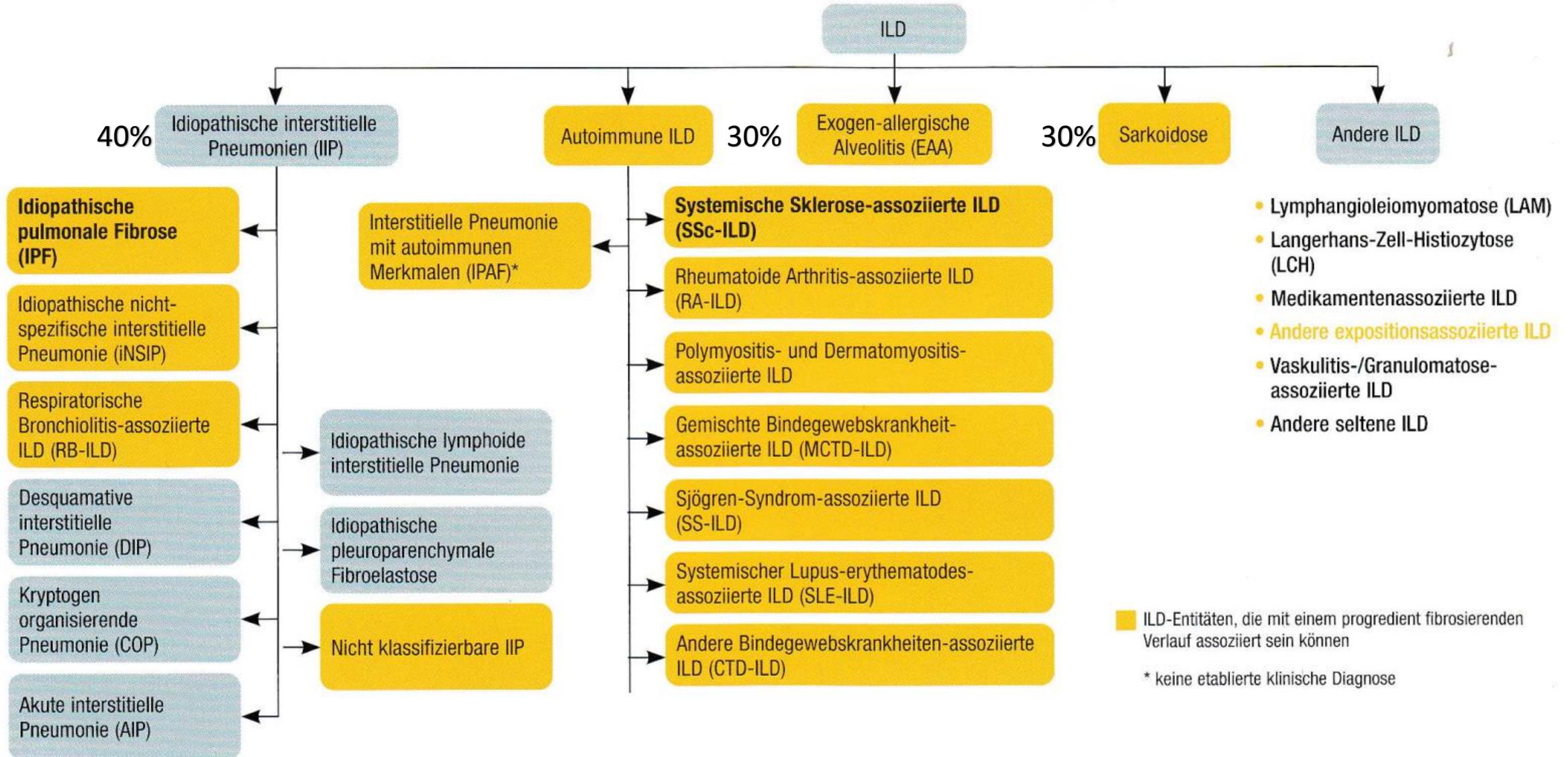
# Prognose

- IPF Patienten sterben häufiger an den Folgen der zu Grunde liegenden Lungenfibrose als an den Komorbiditäten. In großen Zulassungsstudien starben in den Placebo Gruppen in einem Jahr 5,7 bis 8.3% der Patienten, in den Verumgruppen mit einer antifibrotischen Behandlung hingegen nur 3,5 bis 6.7% der Patienten (11, 13).
- Die mediane ÜLZ liegt bei 2-4 Jahren ab dem Diagnosezeitpunkt, ohne Therapie.

# WeitereILDs

- EAA/HP assoziiert mit organischen Stäuben
- SSc-assoziiertesILD
- RA-ILD
- IIM (idiopathisch inflammatorische Myopathien)
- ANCA assoziierte Vaskulitiden
- SLE
- Sjögren-Syndrom
- MCTD-ILD
- ILDs assoziiert mit anorganischen Stäuben Asbestose, Silicose

**Abb. 1: ILD mit einem möglichen progredient fibrosierenden Verlauf (PF-ILD)**

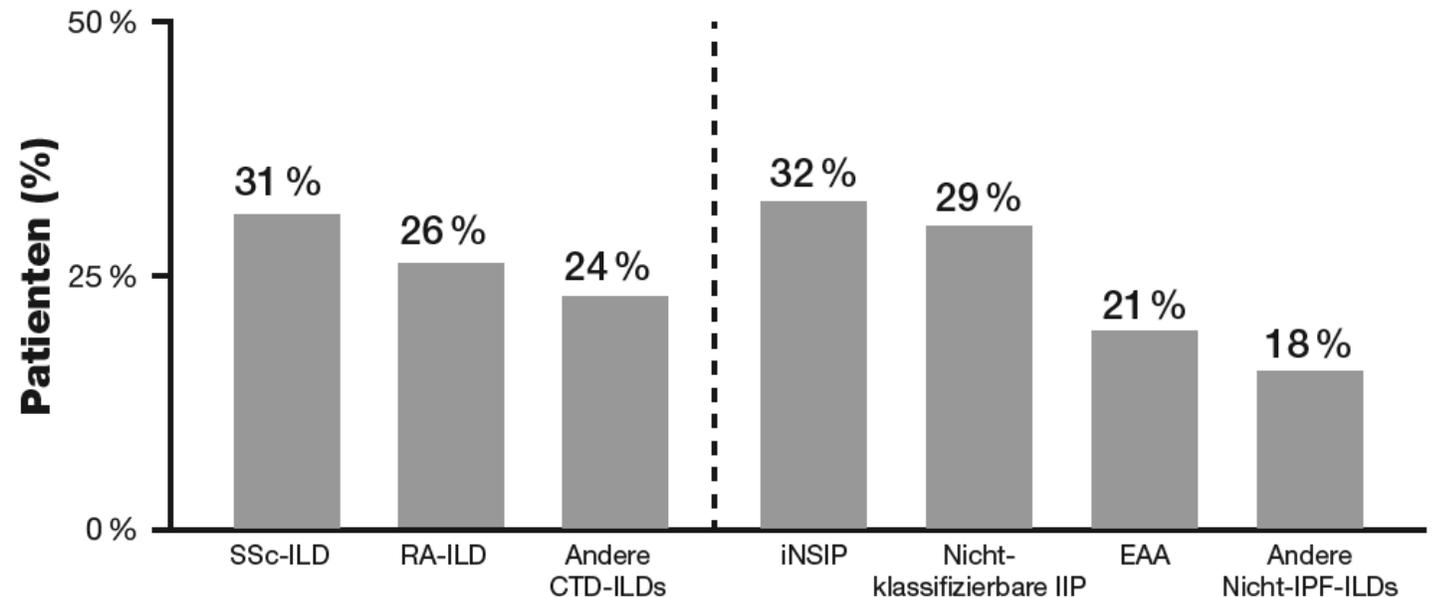


# Die progressive Lungenfibrose kann sich bei zahlreichen ILD-Formen entwickeln

## Diagnose der PPF<sup>1</sup>

- Im HRCT-Scan nachgewiesene Fibrose mit fortschreitender Verschlechterung
  - der Lungenfunktion (FVC und/oder DL<sub>CO</sub>)
  - und/oder respiratorischer Symptome
  - und/oder der Thorax-Aufnahmen

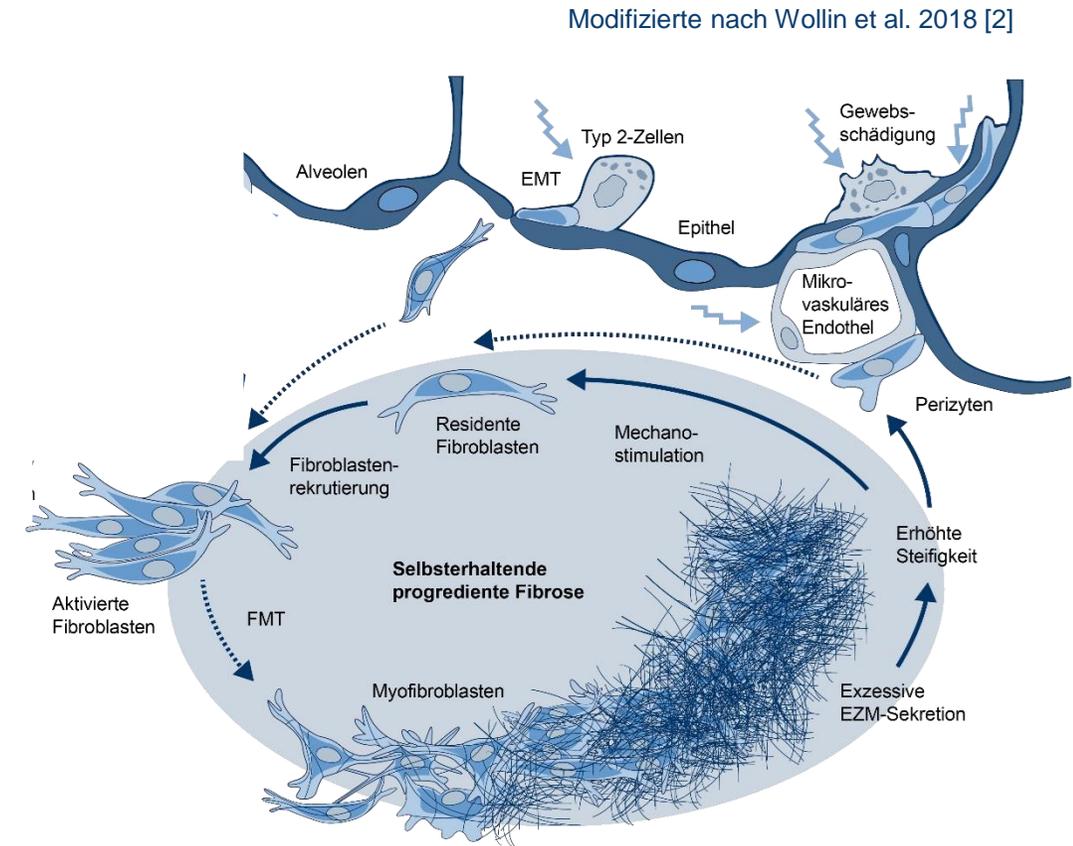
## Anteil der ILD-Patienten mit progressiver Lungenfibrose<sup>1</sup>



# Die Pathogenese der PPFs (1/2)

## PPFs weisen gemeinsame pathobiologische Wege auf<sup>1</sup>

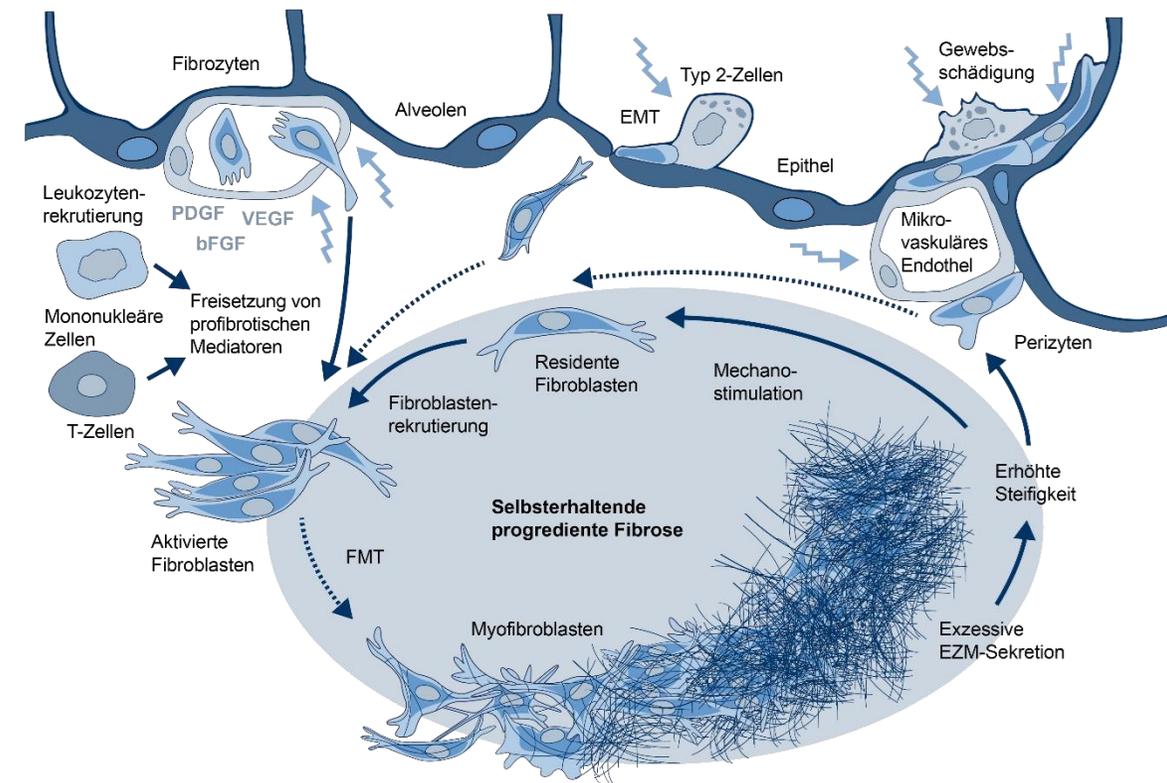
1. Auslöser: wiederholte Verletzungen der alveolären Epithelzellen<sup>1</sup>
2. Folge: fehlerhafte Reparaturprozesse<sup>1</sup>
  - Migration und Proliferation von Fibroblasten zu Myofibroblasten (FMT)
  - Exzessive EZM-Sekretion führt zur erhöhten Steifigkeit



# Die Pathogenese der PPFs (2/2)

3. Positiver Rückkopplungsmechanismus führt zur selbsterhaltenden progredienten Lungenfibrose<sup>1-3</sup>
4. Makrophagen, Lymphozyten und T-Zellen setzen zusätzlich profibrotische Mediatoren frei<sup>4</sup>
3. Resultat: Je größer der von der Fibrose betroffene Bereich, desto stärker sinkt die Kapazität des Gasaustauschs → Verlust der Lungenfunktion<sup>5,6</sup>

Modifizierte nach Wollin et al. 2018 [7]



# Definition der PPF

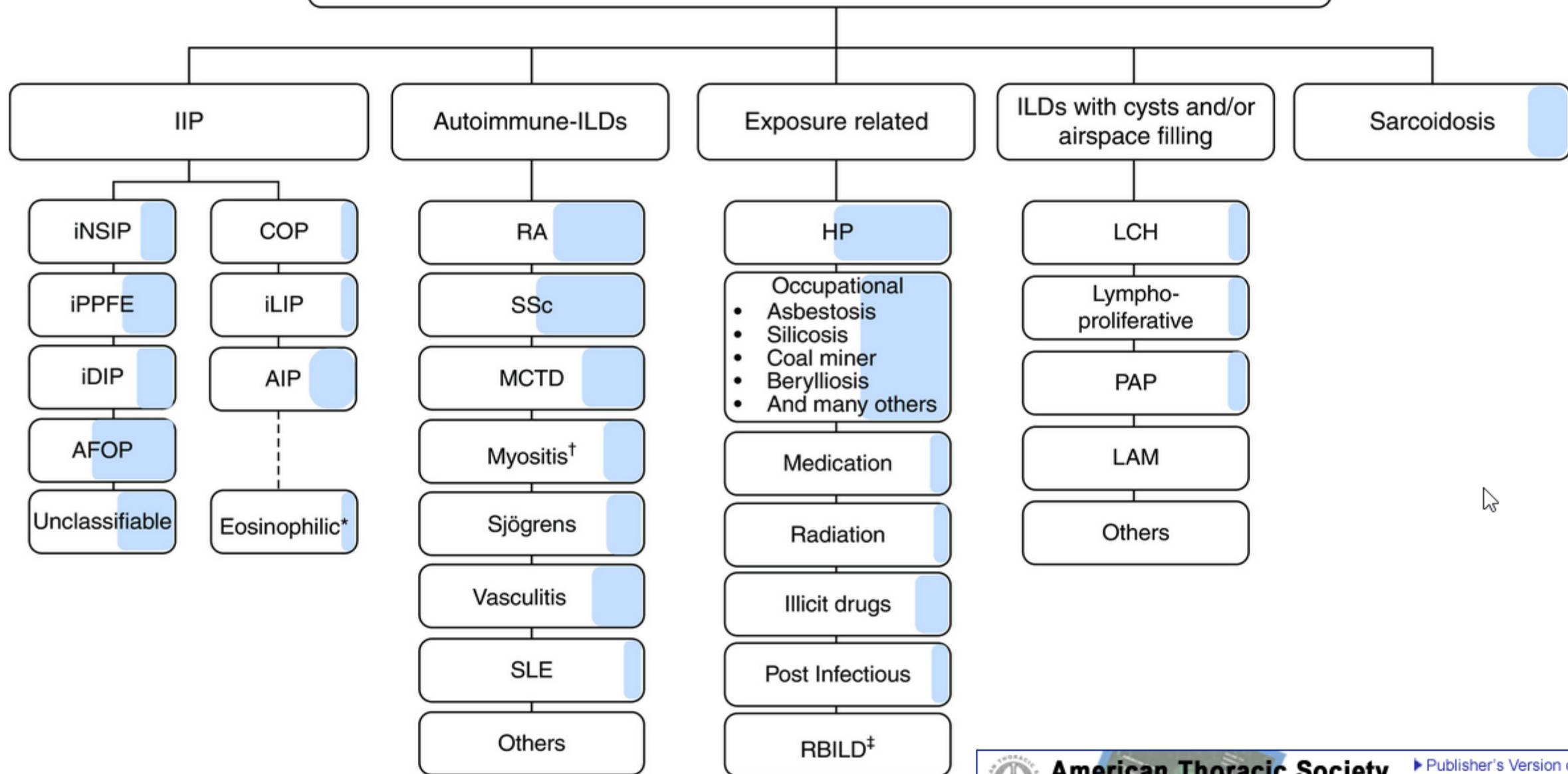
In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation\*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
  - a. Absolute decline in FVC  $\geq 5\%$  predicted within 1 yr of follow-up
  - b. Absolute decline in DL<sub>CO</sub> (corrected for Hb)  $\geq 10\%$  predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
  - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
  - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
  - c. New fine reticulation
  - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
  - e. New or increased honeycombing
  - f. Increased lobar volume loss

*Definition of abbreviations:* ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; PPF = progressive pulmonary fibrosis.

\*Although it is critical to exclude alternative explanations of worsening features for all patients with suspected progression, this is particularly important in patients with worsening respiratory symptoms and/or decline in DL<sub>CO</sub> given the lower specificity of these features for PPF compared with FVC and chest computed tomography.

## Interstitial Lung Diseases (ILDs) other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)



**American Thoracic Society**

[▶ Publisher's Version of Article](#)  
[▶ Issue Featuring Article](#)  
[▶ Submissions](#)

# Exogen allergische Alveolitis (EAA) Hypersensitivity Pneumonitis (HP)

- Diagnosekriterien der akuten EAA:
  - Exposition gegenüber potentieller Antigenquelle
  - Rezidivierende Symptome 4-8h nach Exposition
  - Erhöhte spezifische IgG-Antikörper
  - Sklerosiphonie (Knisterrasseln)
  - HRCT-Befund vereinbar mit akuter EAA
- Fehlt eines der oben genannten Kriterien kann es durch eines der folgenden ersetzt werden:
  - Lymphocytose in der BAL
  - Histologie mit akuter EAA vereinbar
  - Positiver Provokationstest

# EAA/ HP

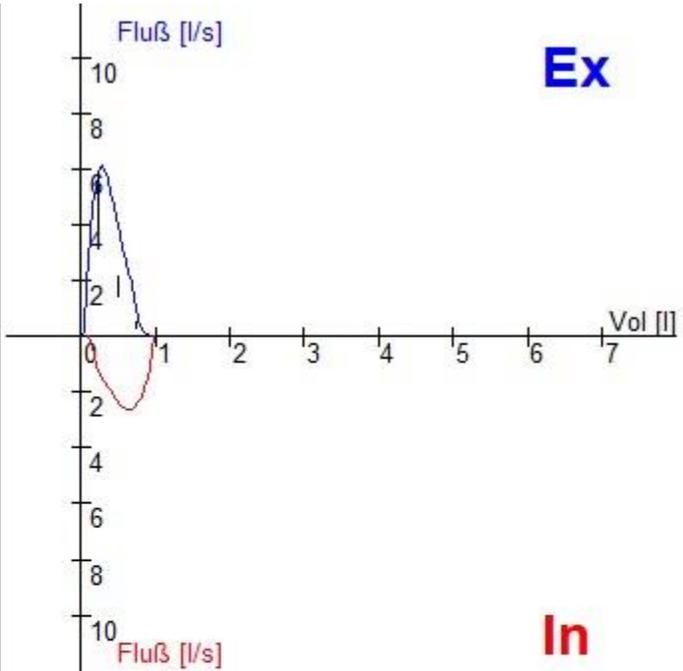
- Kriterien für chronische EAA ( mindestens 4)
  - Exposition gegenüber potentieller Antigenquelle
  - Erhöhte spez. IgGs oder Lymphozytose in der BAL
  - Diffusionsstörung
  - HRCT-Befund vereinbar mit chronischer EAA
  - Histologie vereinbar mit EAA
  - Positiver Provokationstest

# EAA/ HP

- Serologie

- In der Differenzierung zu anderen ILDs wird allerdings für den Nachweis von sIgG-Ak nur eine Sensitivität von 83% und Spezifität von 68% angegeben
- Eine Allergenkarenz führt häufig innerhalb von 6–12 Monaten zu einem Abfall der Antikörperkonzentration und kann somit auch auf die Diagnose einer EAA hinweisen
- Der fehlende Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper schließt aber eine EAA keinesfalls aus („seronegative“ EAA)
- Bei klinisch und radiologisch unauffälligen Personen mit Antigenexposition zeigt der Nachweis erhöhter sIgG-Ak lediglich eine Sensibilisierung aber keine Erkrankung an und hat keine prognostische Bedeutung

Weiblich 69 a, chron. EAA,  
spez IgGs auf Asp.fum, Asp.  
niger, Penicillium notatum  
pos



	Mess	Soll	Einheit	%
VC IN	: 0,88	2,29	l	38,4
FVC	: 0,98	2,59	l	37,8
FEV 1	: 0,89	2,02	l	44,1
FEV1%VCM	: 90,39	78,66	%	114,9
PEF	: 6,19	5,34	l/s	115,9
MEF 75	: 5,94	4,87	l/s	122,0
MEF 50	: 4,12	1,78	l/s	231,5
MEF 25	: 1,03	0,43	l/s	239,5
R occ	: 1,54	0,41	kPa*s/l	375,6
Messung	: 10.02.2023 11:30			

Tabelle 6 Empfohlene EAA-Serologie (z.B. mittels ImmunoCAP der Fa. ThermoFisher Scientific Phadia)

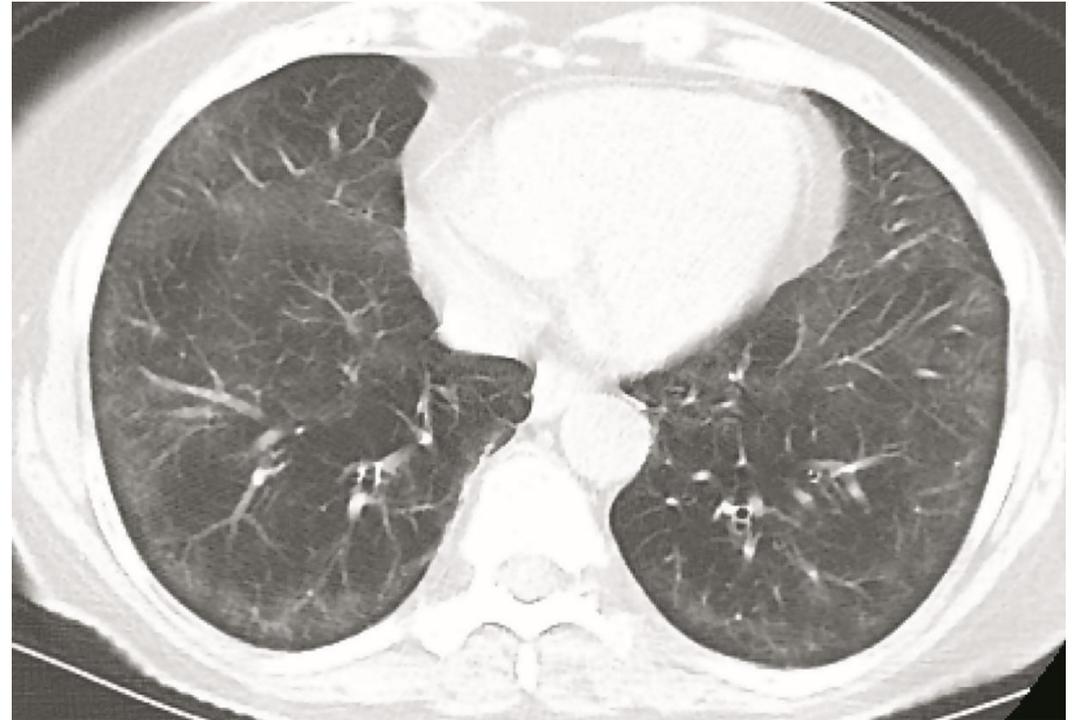
Schimmelpilz-Antigen-Mix (Gmx6)
Thermophilie Bakterien-Antigen-Mix (Gmx7)
Gänsefedern (e70)
Wellensittich-Antigen-Mix (Ge90)
TaubenAntigen-Mix (Ge91)
Papageien--Antigen-Mix (Ge92)

# Systemische Sklerose-ILD

- 50% der Pat. mit SSc zeigen eine ILD
- Meist radiologisch ein NSIP Muster, selten UIP oder OP
- Mehr als die Hälfte der Fälle verläuft als chronisch progressiv (PF-ILD)
- Und ist die führende Todesursache bei SSc
- Betroffen sind Pat. mit der diffusen kutanen Verlaufsform (dcSSc), eher Männer
- Selten ist aber auch eine ILD ohne Hautbeteiligung zu sehen
- Symptome sind:
  - Schwellungen, Verdickungen, Verhärtungen der Haut an Fingern, Händen, Rumpf, Gesicht.
  - Raynaud-Phänomen
  - Schluckstörungen und Ösophagitis

# HRCT-Scan einer mit systemischer Sklerose assoziierten ILD (SSc-ILD)

- Muster einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) tritt bei bis zu 77,5 % der Patienten mit SSc-ILD auf.<sup>1,2</sup>
- **Schlüsselmerkmale der NSIP:**
  - bilaterale, symmetrische, prädominant in der unteren Lunge auftretende retikuläre Trübungen mit Traktionsbronchiektasen
  - Evtl. Volumsverlust im Unterlappen, für gewöhnlich diffus oder subpleural; spart im Gegensatz zur gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (UIP) in manchen Fällen die subpleurale Lunge aus<sup>3</sup>
  - Honigwabenmuster selten





# Rheumatoide Arthritis-ILD

- Eine RA-ILD findet sich in 5-10% der RA-Pat.
- Radiologisch am häufigsten UIP, selten NSIP, COP, Bronchiolitis, Bronchiektasie
- Risikofaktoren sind:
  - Männliches Geschlecht
  - RF, ACPA, MUC5B-Mutation
  - Raucher
- Symptome sind allen bekannt
  - Morgensteifigkeit der Gelenke
  - Polyarthritits der kleinen Gelenke

# HRCT-Scan einer mit rheumatoider Arthritis assoziierten ILD (RA-ILD)

- **Typische Merkmale:**

- Ca. 2/3 der RA-ILD-Patienten haben ein UIP-Muster im HRCT<sup>1,2</sup>
- Retikuläre Veränderungen oft im Verbund mit Traktionsbronchiektasen<sup>3,4</sup>
- Meist Honigwabemuster, das für die sichere Diagnose entscheidend ist (i.d.R. subpleural mit deutlich gezeichneten Wänden)<sup>5</sup>
- Die Lokalisation der UIP ist charakteristischerweise basal.



# Idiopathisch inflammatorische Myopathien IIM

- Heterogene Gruppe seltener Autoimmunerkrankungen für die eine entzündliche Beteiligung der Skelettmuskulatur namensgebend ist
- Klinisch apparente ILD in 30-75 %, je nach Subtyp
- Häufigste Formen sind
  - Dermatomyositis und
  - Overlap-Myositis inklusive Anti Synthetase-Syndrome (häufige ILD)
  - A- oder hypomyopathische Formen mit MDA-5-AK Assoziation verlaufen mit progredienter ILD
- Das radiologische Muster ist ein Mischbild aus NSIP und COP, seltener DAD
- Symptome
  - Muskelschwäche (proximal), Schluckstörungen, Hauteffloreszenzen, ödematöse Erytheme der Augenlider, erythematöse Plaques auf den Strecksehnen der Hände (Gottron'sche Papeln), rissige trockene Haut an Zeigefinger radialseitig und Fingerspitzen (Mechanikerhände).



# ANCA-assoziierte Vaskulitis

- Typische bzw. wegweisende Symptome
  - pulmo-renales Syndrom, Glomerulonephritis, chronische destruktive Erkrankung des oberen Respirationstrakts, chronische Sinusitis, chronische Otitis, Subglottis-Stenose, pulmonale Rundherde, alveoläre Hämorrhagie bei pulmonaler Kapillaritis, Hautvaskulitis mit Zeichen einer Systemerkrankung, retroorbitales Granulom, Skleritis, Episkleritis, Mononeuritis multiplex und/oder periphere Neuropathie.
- Subtypen
  - GPA (vormals Mb. Wegener)
  - EGPA (Churg-Strauss-Syndrom)
  - Mikroskopische Polyangiitis (MPA)
- Isolierte ILD mit UIP bei 15% der MPO-ANCA assoziierten MPA

# Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

- ILD in 1-15% der Fälle
- Viel häufiger Pleuraerguss ( 30%)
- Radiologisches Muster der ILD: UIP, NSIP oder COP
- Lungenbeteiligung hat wenig Relevanz bezüglich Morbidität und Mortalität
- Sehr selten Lupuspneumonitis mit diffuser alveolärer Hämorrhagie (DAH)
- Klinik:
  - Arthralgien/Arthritiden, Myalgien, orale Aphthen, Schmetterlingserytheme, discoide Hautveränderungen, Photosensitivität, Alopezie oder Serositis

# Sjögren Syndrom

- Klinisch manifeste ILD in 10-20% der Fälle
- Radiologisches Muster: NSIP, UIP, LIP (cystische Veränderungen), COP
- Klinik:
  - orale und oculäre Sicca-Symptomatik, Schwellungen der Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen
  - Husten, welcher neben der ILD auf eine Xerotrachea und/oder follikuläre Bronchiolitiden zurückgeführt wird
- Nachweis von Anti-Ro/SS-A-, Anti-La/SS-B- Antikörpern.

# Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

- ILD je nach Studie zwischen 18 -78%
- Muster: UIP, NSIP, LIP (nur bei SS und MCTD zu sehen)
- Der obligate Nachweis von anti-U1-snRNP-AK charakterisiert die MCTD als eigenständiges Krankheitsbild
- Klinik:
  - Polyarthritiden/Polyarthralgien (65%), Raynaud-Phänomen (53%), diffus geschwollene Finger (puffy fingers) (50%) und Sklerodaktylie (35%)

# ILD Board

- Nach Vorliegen der Basisuntersuchungen:
  - Ausführliche Anamnese
  - Lungenfunktionelle Abklärung
  - Basis-Serologie
  - HRCT Befund
- Diskussion von
  - Pneumologen
  - Radiologen
  - Rheumatologen
- Vorschlag über weitere invasive Diagnostik
  - BAL
  - TBLC
  - SLB mittels VATS
- Oder Vorschlag einer entsprechenden Therapie bei eindeutigem Muster

# Therapieoptionen bei IPF und bei PF-ILD

**\*Pulmonale Rehabilitation:** aerobe Konditionierung, Kraft- und Bewegungstraining, Schulungen, Ernährungsberatung und psychosoziale Betreuung



# Medikamentöse Therapieempfehlungen IPF

► **Tab.7** Überblick über die Empfehlungen zur Therapie der IPF.

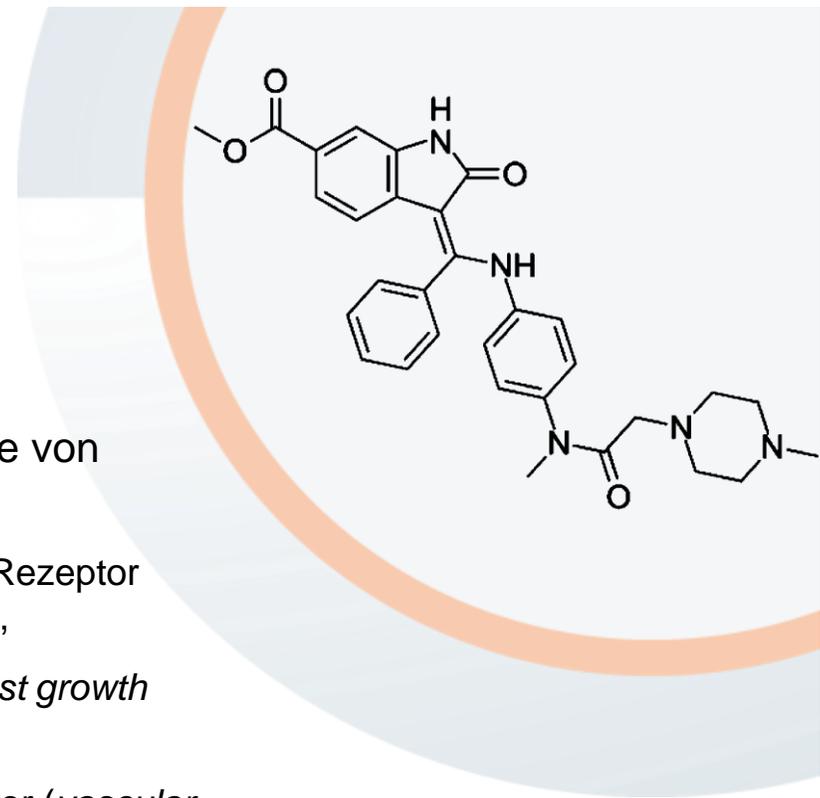
<b>Folgende Medikamente werden <i>nicht</i> zur Behandlung der IPF empfohlen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
„Triple Therapie“ (Prednisolon, Azathioprin, Acetylcystein)	A	1-b
Acetylcystein Monotherapie <sup>1</sup>	B	2-b
Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten	A	1-b
Imatinib	A	1-b
Ambrisentan	A	1-b
Duale Endothelinrezeptor-Antagonisten <sup>1</sup> (i. e. Bosentan, Macitentan)	A	1-b
Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil <sup>1</sup>	B	2-b
Antazide Therapie als IPF Therapie ohne Hinweis auf Reflux	C	4
<b>Folgende Medikamente werden zur Behandlung der IPF empfohlen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Nintedanib	A	1-a
Pirfenidon	A	1-a

# Antifibrotische Therapie

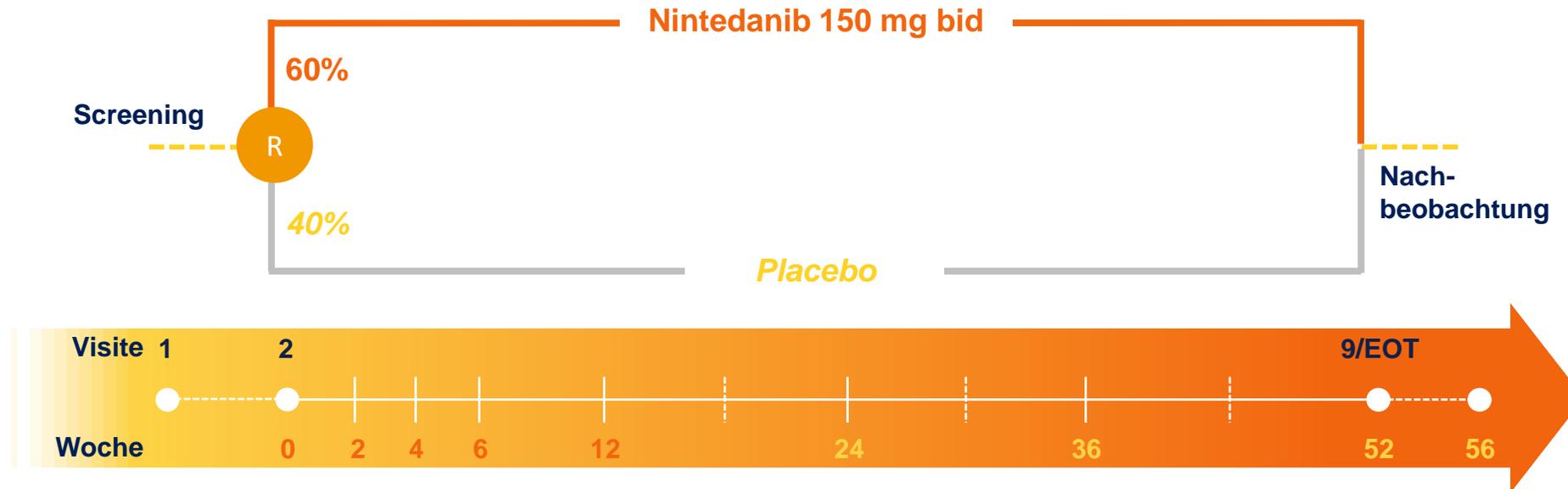
- Reduziert den FVC-Abfall um 50%
- Verlängert das Überleben um nahezu das Doppelte
- Daher wird in der aktuellen S2k-Guideline eine medikamentöse antifibrotische Therapie sofort nach Diagnosestellung empfohlen
- Die Empfehlung bezieht sich auch auf die progressiv-fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen PF-ILD

# Nintedanib

- Niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitor
- Hemmt die an der Fibrose beteiligten Signalwege von Wachstumsfaktoren:
  - Von Blutplättchen abgeleiteter Wachstumsfaktor-Rezeptor (*platelet-derived growth factor receptor*, **PDGF-R**),
  - Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (*fibroblast growth factor receptor*, **FGF-R**)
  - Vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor (*vascular endothelial growth factor receptor*, **VEGF-R**)
- Bindet kompetitiv an die (ATP)-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert so die intrazelluläre Signalübertragung
- **Hemmt somit die Proliferation und Migration von Fibroblasten und die Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten**



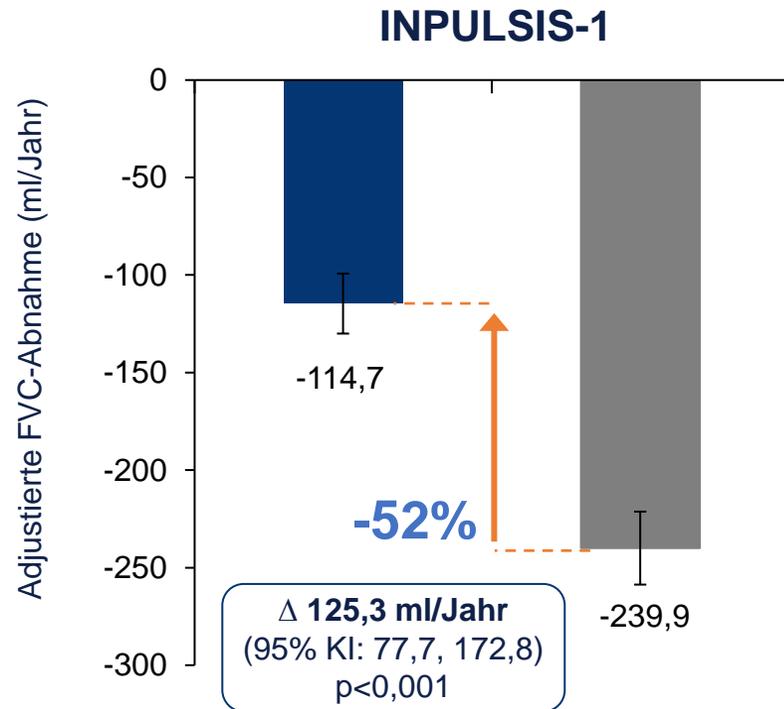
# INPULSIS Studiendesign



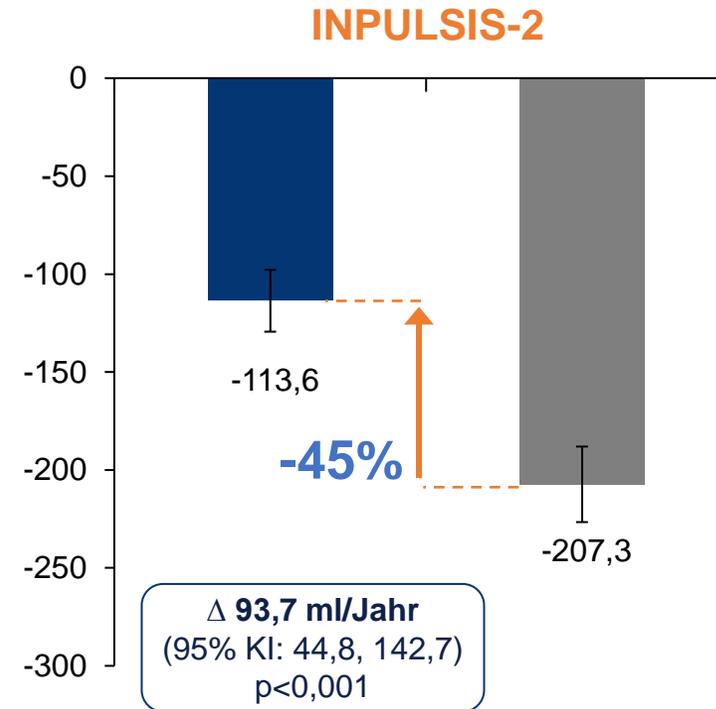
- Zwei doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studien mit identischem Aufbau
- 52-wöchige Behandlung, 4-wöchige Nachbeobachtung
- Randomisierung von 1066 Patienten (3:2 Nintedanib:Placebo)
- Dosisunterbrechung oder –reduktion auf 100 mg bid zur Behandlung möglicher Nebenwirkungen
- Studienabbrecher wurden gebeten, alle geplanten Visiten zu absolvieren

# INPULSIS<sup>®</sup>: Primärer Endpunkt

## Reduktion der FVC-Abnahme



■ Nintedanib 150 mg bid (n=309)  
■ Placebo (n=204)



■ Nintedanib 150 mg bid (n=329)  
■ Placebo (n=219)

# INPULSIS®: Häufigste unerwünschte Ereignisse (AE)

AE mit Inzidenz >10% in einer Behandlungsgruppe	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	Placebo (n=204)	Nintedanib 150 mg bid (n=309)	Placebo (n=219)	Nintedanib 150 mg bid (n=329)
Anzahl Patienten (%)				
<b>Diarrhö</b>	<b>38 (18,6)</b>	<b>190 (61,5)</b>	<b>40 (18,3)</b>	<b>28 (63,2)</b>
<b>Übelkeit</b>	<b>12 (5,9)</b>	<b>70 (22,7)</b>	<b>16 (7,3)</b>	<b>86 (26,1)</b>
Nasopharyngitis	34 (16,7)	39 (12,6)	34 (15,5)	48 (14,6)
Husten	26 (12,7)	47 (15,2)	31 (14,2)	38 (11,6)
IPF-Progression*	21 (10,3)	31 (10,0)	40 (18,3)	33 (10,0)
Bronchitis	28 (13,7)	36 (11,7)	17 (7,8)	31 (9,4)
Infektion der oberen Atemwege	18 (8,8)	28 (9,1)	24 (11,0)	30 (9,1)
Dyspnoe	23 (11,3)	22 (7,1)	25 (11,4)	27 (8,2)
Verminderter Appetit	14 (6,9)	26 (8,4)	10 (4,6)	42 (12,8)
<b>Erbrechen</b>	<b>4 (2,0)</b>	<b>40 (12,9)</b>	<b>7 (3,2)</b>	<b>34 (10,3)</b>
Gewichtsabnahme	13 (6,4)	25 (8,1)	2 (0,9)	37 (11,2)

# Nintedanib bei PF-ILD-INBUILD-Studie

- Nintedanib hemmt-unabhängig vom krankheitsspezifischen Trigger- die Progression der Lungenfibrose
- 663 Pat. mit PF-ILD erhielten entweder Placebo oder Nintedanib 150mg bid.
- Die Kriterien für die progrediente Fibrosierung waren vereinfacht
  - Mehr als 10% fibrosiertes Lungengewebe im HR CT
  - FVC >45%, DLCO zw. 30 und 80%
  - Relativer Abfall der FVC um mehr als 10% 24 Monate vor screening
  - Begleitmedikationen waren tlw. erlaubt
- Eingeschlossene Erkrankungen:
  - EAA,
  - Autoimmun ILD (RA-ILD, SSC-ILD, MCTD-ILD)
  - iNSIP
  - Sarkoidose
  - Expositionsabhängige ILD

# Ergebnisse INBUILD

- Nintedanib führte in der Gesamtpopulation zu einer Reduktion des FVC-Abfalles von 57%
- ...und in der Subgruppe mit UIP-ähnlichem Muster sogar von 61%
- FAZIT: Nintedanib ist auch bei PF-ILD, unabhängig von der auslösenden Erkrankung, wirksam
- Das bestätigt die gängige Meinung, dass die pathophysiologische Endstrecke der Lungenfibrose immer den gleichen Mechanismen folgt

## Die Guideline gibt eine bedingte Empfehlung für Nintedanib zur Behandlung der PPF und schlägt weitere Forschung für Pirfenidon vor

### Nintedanib

Wir schlagen Nintedanib für die Behandlung der PPF bei Patienten vor, die mit einer Standard-Therapie der fibrotischenILD außer IPF nicht ausreichend therapiert werden konnten

*(konditionelle Empfehlung, geringe Qualität der Evidenz)*

### Pirfenidon

Wir empfehlen weitere Forschung bzgl. der Wirksamkeit, Effektivität und Verträglichkeit von Pirfenidon bei: 1) Nicht-IPFILD mit PPF im Generellen und 2) spezifischen Formen der Nicht-IPFILD mit PPF

Die Standardbehandlung ist von Patient zu Patient unterschiedlich und kann bestehen aus:

- "Immunsuppressiva zur Stabilisierung oder Verbesserung der initialen Erkrankung"
- Antigenvermeidung
- Beobachtung

Es ist zudem zu beachten, dass es bei vielenILDs keine Evidenz-basierte Leitlinien für eine Standardbehandlung gibt, so dass eine Standardbehandlung von Region zu Region unterschiedlich sein kann.

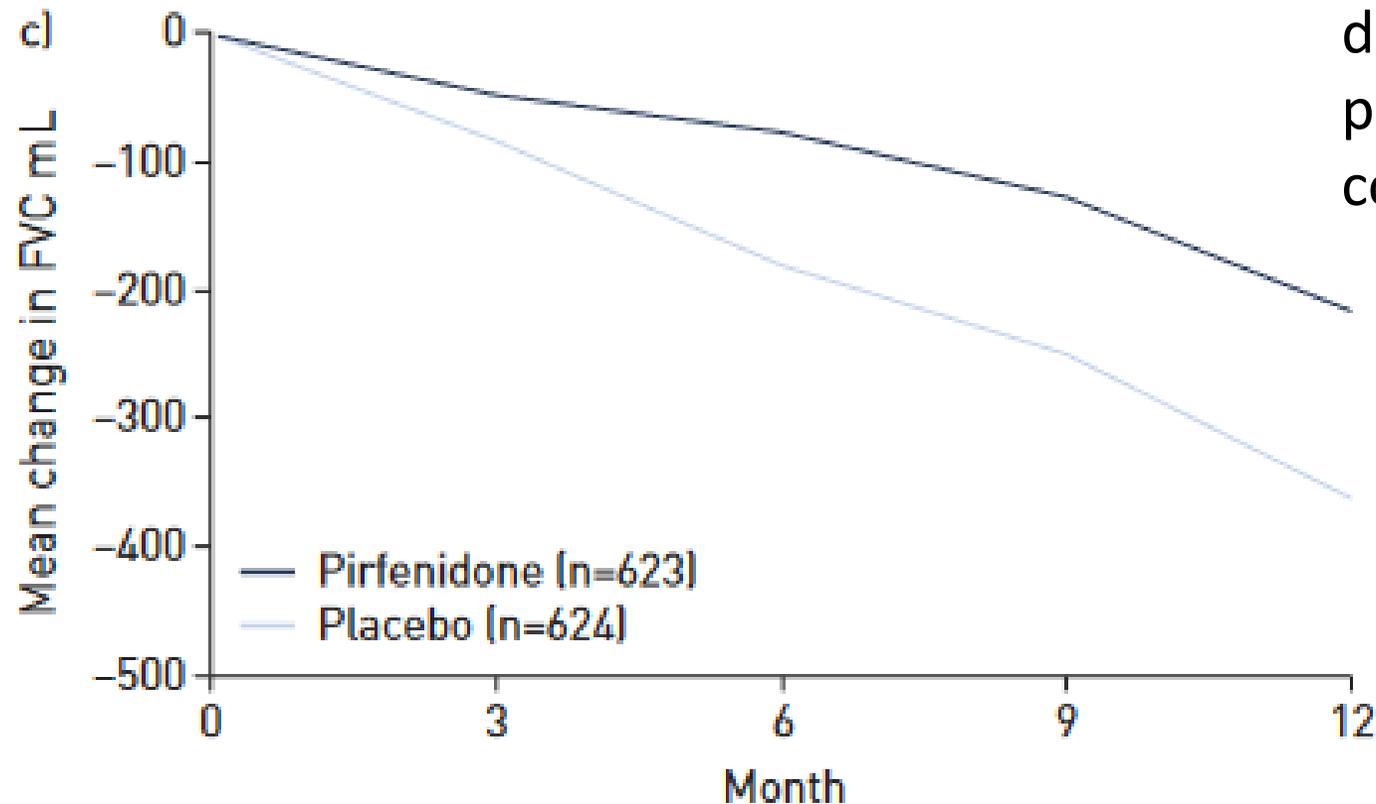
# Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials

Eur Respir J 2016 Jan;47(1):243-53

- Analysis of outcomes at 1 year in each of the multinational phase 3 studies (CAPACITY, ASCEND) provided evidence of a pirfenidone treatment benefit on multiple measures of disease progression, including FVC % pred, 6-min walk distance (6MWD) and progression-free survival [1, 2]
- A total of 1247 patients were included in the analysis; of these, 623 were randomised to treatment with pirfenidone 2403 mg·day<sup>-1</sup> and 624 were randomised to treatment with placebo in either the ASCEND or CAPACITY studies.

# Ergebnisse

Our results demonstrate that treatment with pirfenidone for 1 year reduced the proportion of patients with a  $\geq 10\%$  decline in FVC % pred or death by 43.8% and improved progression-free survival by 38% compared with placebo.



# Häufigste unerwünschte Ereignisse

TABLE 2 Treatment-emergent adverse events at 1 year<sup>#</sup>

	Pirfenidone	Placebo
Subjects n	623	624
Nausea	35.5	15.1
Cough	23.1	24.0
Diarrhoea	24.6	18.8
Upper respiratory tract infection	22.6	20.2
Fatigue	23.0	16.8
Headache	20.5	18.1
Rash	29.2	9.0
Nasopharyngitis	15.1	15.9
Dyspnoea	13.2	16.0
Dizziness	16.7	10.1
Dyspepsia	17.8	6.7
Bronchitis	11.1	13.1
Idiopathic pulmonary fibrosis	8.5	14.4
Vomiting	12.7	6.1
Anorexia	12.4	4.3
Gastro-oesophageal reflux disease	10.3	5.6

Data are presented as % unless otherwise stated. <sup>#</sup>: occurring in  $\geq 10\%$  of patients in either treatment group (sorted by total incidence across treatment groups).

Bitte dran  
denken

