

S2K Leitlinie zur Diagnostik der Idiopathischen Lungenfibrose

Jürgen Behr¹, Andreas Günther², Francesco Bonella³, Julien Dinkel⁴, Ludger Fink⁵, Thomas Geiser⁶, Klaus Geißler⁷, Sven Gläser⁸; Sabin Handzhiev⁹, Danny Jonigk¹⁰, Dirk Koschel¹¹, Michael Kreuter¹², Gabriela Leuschner¹, Philipp Markart¹³; Antje Prasse¹⁴, Nicolas Schönfeld¹⁵, Jonas Christian Schupp¹⁶, Helmut Sitter¹⁷, Joachim Müller-Quernheim¹⁸, Ulrich Costabel³

Institute

1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München und Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

2 Schwerpunkt Fibrosierende Lungenerkrankungen, Universitätsklinikum Gießen – Marburg, Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, sowie Agaplesion Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen, University of Giessen Marburg Lung Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

3 Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen

4 Klinik für Radiologie, Klinikum der Universität München, LMU, und Asklepios Fachkliniken München Gauting, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)

5 Institut für Pathologie und Zytologie, ÜGP Wetzlar, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

6 Universitätsklinik für Pneumologie, Universitätsspital, Universität Bern, Bern

7 Patientenvertretung Lungenfibrose e.V., Essen

8 Vivantes Klinikum Neukölln und Spandau Berlin, Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Infektiologie sowie und Universitätsmedizin Greifswald

9 Klinische Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Krems, Österreich

10 Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

11 Abteilung Innere Medizin/Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin, Thoraxchirurgie und Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

12 Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

13 Schwerpunkt Fibrosierende Lungenerkrankungen, Universitätsklinikum Gießen – Marburg, Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, University of Giessen Marburg Lung Center, sowie

Campus Fulda Universitätsmedizin Marburg, Med. Klinik V; Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

14 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover und Clinical Research Center Fraunhofer Institut ITEM, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

15 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

16 Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, Connecticut, United States

17 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Berlin

18 Klinik für Pneumologie, Department Innere Medizin, Medizinische Fakultät, Albert Ludwigs Universität, Freiburg

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Medizinische Klinik und Poliklinik V und Asklepios Fachkliniken Gauting

Comprehensive Pneumology Center

Klinikum der Universität München

Marchioninistr. 15

81377 München

juergen.behr@med.uni-muenchen.de

j.behr@asklepios.com

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1. Federführende Fachgesellschaft	5
1.2. Besonderer Hinweis	5
2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	5
2.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	5
2.2. Zielorientierung der Leitlinie	5
2.3. Patientenzielgruppe	6
2.4. Versorgungsbereich	6
2.5. Anwenderzielgruppen/Adressaten	6
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	6
3.1. Koordination und Redaktion	6
3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	6
3.3. Methodische Begleitung	8
4. Methodische Exaktheit	8
4.1. Abfassen der Leitlinie/Konsentierung	8
4.2. Statements	8
4.3. Expertenkonsens (EK)	8
4.4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	9
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	9
6. Vorbereitung und Implementierung	9
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	9
8. Klinische Präsentation	10
9. Bildgebende Diagnostik	13
10. Histopathologische Aspekte	17
11. Klinisch relevante Fragen.....	21
Frage 1: Soll bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und dem klinischen Verdacht auf eine IPF eine detaillierte Anamnese der (Vor-) Medikation sowie der inhalativen Expositionen im individuellen häuslichen und beruflichen Umfeld erhoben werden, um mögliche Ursachen der ILD auszuschließen?.....	21
Frage 2: Sollen bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und dem klinischen Verdacht auf eine IPF serologische Tests zum Ausschluss bzw. zur Diagnose einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung erfolgen?.....	21

Frage 3: Soll bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Genese mit dem klinischen Verdacht auf eine IPF eine zelluläre BAL-Analyse durchgeführt werden?.....	23
Frage 4: Sollen Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF eine chirurgische Lungenbiopsie erhalten, um den histopathologischen Befund eines UIP-Musters zu sichern?.....	25
Frage 5: Soll bei Verdacht auf IPF eine transbronchiale Lungenbiopsie (Zange) durchgeführt werden, um ein histologisches UIP Muster zu identifizieren?.....	26
Frage 6: Ist für Patienten mit einer neu entdeckten ILD unklarer Ursache, bei denen der klinische Verdacht auf eine IPF besteht, die transbronchiale Lungen-Kryo-Biopsie (TBLC) eine gute Alternative zur chirurgischen Lungenbiopsie (SLB), um eine histopathologische Diagnose eines UIP Musters ausreichend sichern zu können?.....	27
Frage 7: Sollten Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Genese mit dem klinischen Verdacht auf eine IPF in einer multidisziplinären Konferenz ihre Diagnose erhalten?.....	31
Frage 8: Sollen bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF Biomarker im Serum gemessen werden, um die Diagnose einer IPF zu erhärten?	
12. Diagnosekriterien	33
13. Wissenschaftliche Fragen und Ausblick	33
14. Zusammenfassung der Empfehlungen	36
15. Glossar	39
16. Literatur	42

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9

10115 Berlin

1.2. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Autoren reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Bei der vorliegenden Leitlinie Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose (idiopathische pulmonale Fibrose, IPF) handelt es sich um eine Aktualisierung der 2013 in der Zeitschrift PNEUMOLOGIE publizierten S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (1).

Seit der letzten Veröffentlichung der Leitlinie im Jahr 2013 erfolgte eine Aktualisierung bezüglich der Therapie, die 2017 publiziert wurde (2). Zwischenzeitlich ist speziell bezüglich der Diagnostik der IPF eine relevante Anzahl an Studien hinzugekommen, die es zu berücksichtigen gilt. Der Umfang der wissenschaftlichen Erkenntnisse hat in einem deutlichen Ausmaß zugenommen, so dass diese Aktualisierung nur den Bereich der Diagnostik betrifft und als Ergänzung der ursprünglichen Leitlinie veröffentlicht wird.

2.2. Zielorientierung der Leitlinie

Das Hauptziel dieser Leitlinie ist die Verbesserung und Vereinheitlichung der Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. Dabei soll eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit erreicht werden bei gleichzeitig möglichst geringer Invasivität der eingesetzten diagnostischen Methoden. Zielsetzung ist außerdem eine frühzeitige Diagnosestellung. Die Verbesserung der Versorgungsqualität soll dadurch erreicht werden, dass:

- die betroffenen Patienten frühzeitig erkannt werden
- die Durchführung der diagnostischen Verfahren standardisiert wird
- die Interpretation der Befunde verbessert wird

- die Diagnosestrategie zielgerichtet durchgeführt wird und nicht-invasive Untersuchungsmethoden vorrangig eingesetzt werden

2.3. Patientenzielgruppe

Die Leitlinie befasst sich im Wesentlichen mit der Gruppe der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, hat aber auch für alle Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen Bedeutung, da sie für die diagnostische Abgrenzung der verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen Anwendung findet.

2.4. Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich der Leitlinie umfasst sowohl die ambulanten als auch die stationären Strukturen, welche für die Diagnostik der Patienten zuständig sind. Die Leitlinie ist sowohl für Allgemein-als auch für Fachärzte relevant.

2.5. Anwenderzielgruppen/Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an ärztliche Berufsgruppen, die in die Behandlung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose einbezogen sind. Hierzu zählen: Pneumologen, Radiologen, Pathologen, Patienten, Selbsthilfegruppen und interessierte Laien. Sie dient zur Information für Internisten, Kardiologen, Thoraxchirurgen, Naturwissenschaftler, Pflegepersonal, medizinische Assistenzberufe.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitlinie wurde von Pneumologen, Internisten, Radiologen und Pathologen sowie einem Patientenvertreter erstellt.

3.1. Koordination und Redaktion

Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Klinikum der Universität München und Asklepios Fachkliniken München-Gauting

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9

10115 Berlin

Mandatierte Vertreter: J. Behr, A. Günther, F. Bonella, D. Koschel, M. Kreuter, G. Leuschner, P. Markart, S. Gläser, A. Prasse, N. Schönfeld, J. Schupp, J. Müller-Quernheim, U. Costabel

Deutsche Röntgengesellschaft e.V.

Ernst-Reuter-Platz 10

10587 Berlin

Mandatiertes Mitglied: J. Dinkel

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Robert-Koch-Platz 9

10115 Berlin

Mandatierte Vertreter: D. Jonigk, L. Fink

Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.

Berlin, www.pathologie.de

Mandatierte Vertreter: D. Jonigk, L. Fink

Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

c/o Mondial Congress & Events

Operngasse 20B

1040 Wien

Mandatierte Vertreter: S. Handzhiev

Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie

Sekretariat

Reinacherstrasse 131

CH-4053 Basel

Mandatierte Vertreter: T. Geiser

Lungenfibrose e.V.

Kupferdreher Str. 114

45257 Essen

Mandatierte Vertreter: K. Geißler

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

Birkenstr. 67

10559 Berlin

Methodischer Koordinator: H. Sitter

Zur Information an die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Irenenstraße 1

65189 Wiesbaden

3.3. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch Herrn PD Dr. H. Sitter.

4. Methodische Exaktheit

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Die Leitliniengruppe hat sich zu einer Adaptation der ATS-ERS-JRS-ALAT Leitlinie 2018 entschlossen, die der GRADE Methodik folgt und folgende methodischen Merkmale aufweist a) systematische Recherche mit Ein- und Ausschlusskriterien b) kritische Bewertung der Literatur nach GRADE c) Angabe von Empfehlungsgraden und Evidenzstärke d) Erkennbare Verknüpfung der Empfehlungen mit der zugehörigen Literatur e) Erstellen von Evidenztabelle für relevante Studien (3).

Die Leitlinie und das zugehörige Dokument mit den Recherchen und Evidenztabelle sind auf der AWMF-Seite <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-016.html> als pdf hinterlegt. Ergänzend zur internationalen Leitlinie wurden Publikationen berücksichtigt, die nach September 2017 veröffentlicht wurden und die in der internationalen Leitlinie daher unberücksichtigt blieben.

Die Leitlinie wurde während der gesamten Entwicklung von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) begleitet (H.M.). Die Abstimmungen in erfolgten in einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem nominalen Gruppenprozess und wurden durch Herrn PD. Dr. Helmut Sitter moderiert. Da es sich um eine S2k Leitlinie handelt, enthielt der Konsensusprozess die folgenden Elemente: Logische Analyse (klinischer Algorithmus), formale Konsensusfindung, Evidenzbasierung, Entscheidungsanalyse. Für eine S2K Leitlinie gilt, dass anhand einer klar definierten Fragestellung eine Lösung mit konditionaler Logik (Wenn-Dann-Logik) in mehreren Schritten herbeigeführt wird. Für die Evidenzbasierung werden klinische Studien und Metaanalysen mit einbezogen. Anhand der graphischen Algorithmen soll das Vorgehen einfach, klar und übersichtlich dargestellt werden.

4.1. Abfassen der Leitlinie/Konsentierung

Die erste Version der Leitlinie wurde unter Leitung des Leitlinienverantwortlichen Jürgen Behr und den Autoren der einzelnen Kapitel verfasst. Diese Version wurde per e-mail mehrfach unter allen Mitgliedern der Leitliniengruppe zirkuliert und modifiziert und diente schließlich als Grundlage des Konsensustreffens am 9.8.2019 in München.

4.2. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

4.3. Expertenkonsens (EK)

Im Rahmen der S2K Leitlinie basieren die Empfehlungen auf Expertenkonsens, eine umfassende und systematische Aufarbeitung der gesamten Literatur erfolgte nicht. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsensuspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 1.

Tabelle 1: Schema der Empfehlungsgraduierung

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Die Konsensstärke wurde wie folgt graduiert: > 75 % Zustimmung = Konsens; > 95 % Zustimmung = starker Konsens.

Die Präsentation der zu konsentierenden Aussagen, Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren erfolgte durch den Moderator. Falls kein Konsens >75% vorlag wurden die strittigen Punkte diskutiert und eine endgültige Abstimmung durchgeführt. Für alle Empfehlungen wurde ein Konsens (>75%) oder starker Konsens (>95%) erzielt.

4.4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Im Rahmen des Verabschiedungsprozesses wird die Leitlinie von allen beteiligten Fachgesellschaften begutachtet und konsentiert. Die Leitlinie wurde von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. und die mitbeteiligten Fachgesellschaften stellten die finanziellen Mittel für die Erstellung der vorliegenden Leitlinie zur Verfügung. Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern, zusätzliche Sponsoren gab es nicht.

Die finanziellen Mittel wurden ausschließlich für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung sowie für die AG-Meetings und Konsenskonferenzen (Miete, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reise- und Hotelkosten) eingesetzt.

Eine standardisierte Erklärung (AWMF-Formblatt, Stand 23.5.2018) über Interessenkonflikte wurde von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe eingeholt, welche durch die Koordinatoren (HS und JB) gesichtet und bewertet wurden. Die darin offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind im Leitlinienreport dargestellt, die Interessenkonflikterklärungen der Mandatsträger sind in dortiger Tabelle 2 abgebildet. In einzelnen Fällen wurde mit den betroffenen Mandatsträgern Rücksprache gehalten, wenn sich die Frage nach einem relevanten Interessenskonflikt stellte – ein Ausschluss wegen Befangenheit musste jedoch in keinem Fall vorgenommen werden.

Das Thema Interessenkonflikte wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz vom Koordinator (HS) in der Leitliniengruppe diskutiert. Es wurden keine thematisch relevanten Interessenskonflikte festgestellt. Durch die strukturierte Konsensbildung sowie die interdisziplinäre und multiprofessionelle Erstellung und die Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung wurden weitere potentielle Risiken zur Verzerrung reduziert.

Den Mandatsträgern und Experten ist für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit ausdrücklich zu danken.

6. Vorbereitung und Implementierung

Die Leitlinie wird auf Website der AWMF sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und in der Fachzeitschrift „Die Pneumologie“ publiziert. Sie wird darüber

hinaus auf den Fachkongressen der beteiligten Fachgesellschaften vorgestellt und somit den an der Versorgung der Patienten beteiligten sowie interessierten Personen zur Kenntnis gebracht.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S2K-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die nächste Aktualisierung ist nach fünf Jahren geplant (16.12.2024). Bei dringendem Änderungsbedarf kann eine neue Version früher erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Behr (Projektleitung)

Medizinische Klinik und Poliklinik V

Comprehensive Pneumology Center

Ludwig-Maximilians-Universität München

Marchioninistr. 15

81377 München

Juergen.behr@med.uni-muenchen.de

8. Klinische Präsentation

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine chronische, progrediente und nicht reversible interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD) (4, 5).

Durch intensive Forschung konnten in den letzten Jahren zahlreiche Erkenntnisse über die verantwortlichen pathophysiologischen Prozesse gewonnen werden. Hierzu zählen u.a. fehlerhafte Reparaturmechanismen bei Dysfunktion der Epithelzellen, Aktivierung von Fibroblasten, oxidativer Stress, vaskuläres Remodeling, genetische Veränderungen und Alterungsprozesse (Senescence). Die exakte Pathogenese ist weiterhin nicht restlos geklärt (6).

Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten sind aufgrund der unterschiedlichen statistischen Erhebungen und Definitionen der Krankheit inhomogen. Die angegebenen Inzidenzraten in Europa und Nordamerika liegen zwischen 2.8 und 19 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr (7). Die IPF ist die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, dennoch entspricht die Prävalenz von 8.2 Fällen per 100 000 Einwohner einer seltenen Krankheit (Orphan Disease) (8). Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu (7). Eine familiäre Häufung der IPF wurde in bis 11 % der Krankheitsfälle beobachtet (9, 10).

Die Auswertungen von großen randomisierten Studien (11-13), sowie nationalen und internationalen Patientenregistern (9, 14-18) zeigen, dass die Erkrankung üblicherweise erst ab der 6. Lebensdekade auftritt, mit einem Altersgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und die Mehrzahl der Patienten weist eine positive zurückliegende Raucheranamnese auf. Diese klinische Konstellation sollte den Verdacht auf eine IPF erwecken und in der Differentialdiagnose als wichtiges Element für das weitere diagnostische Vorgehen berücksichtigt werden.

Ein früheres Krankheitsauftreten ist bei den familiären Formen der IPF möglich und mehrfach beschrieben (17, 19). Dennoch sollte man bei jüngerem Alter der betroffenen Patienten immer auch an die Möglichkeit einer pulmonalen Manifestation einer Autoimmunerkrankung denken (20).

Erscheinungsbild

Die häufigsten Symptome sind Atemnot (bis 85% der Fälle) zunächst bei Belastung, später auch in Ruhe, Husten (bis 75%), Müdigkeit und Appetitlosigkeit (9, 14, 17, 21). Die Beschwerden beginnen üblicherweise schleichend und nehmen mit der Zeit zu. In Ausnahmefällen kann sich die IPF mit einer akuten Exazerbation, d.h. mit einer akuten Verschlechterung der Dyspnoe über wenige Wochen erstmanifestieren.

Die klinische Untersuchung ergibt Sklerophonie (synonym: Knisterrasseln)- ein typisches auskultatorisches Phänomen, das in 80 bis 95% der Patienten beobachtet werden kann (9, 14, 17). Das Vorhandensein von Uhrglasnägeln ist in 20 bis 30% der Patienten zu finden (9, 14, 17).

Die Lungenfunktionsparameter Forcierte Vitalkapazität (FVC) und Totale Lungenkapazität (TLC), sowie die Diffusionskapazität (TLCO) können zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Referenzbereich liegen oder sind bereits reduziert und nehmen im Krankheitsverlauf typischerweise weiter ab (9, 11, 13-16).

Risikofaktoren

Tabakrauch stellt unumstritten ein erhöhtes Risiko für IPF dar. 60 bis 70% der betroffenen Patienten weisen eine positive Raucheranamnese auf (9, 12, 14, 15, 22). Die IPF manifestiert sich üblicherweise geraume Zeit nach dem Ende des aktiven Zigarettenkonsums; nach Daten des deutschen INSIGHT IPF Registers liegen im Durchschnitt 21 Jahre zwischen Rauchstopp und Manifestation der IPF (14). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind nur 1 bis 6.8% der Patienten noch aktive Raucher (9-11, 14-16).

Umwelteinflüsse wie z.B. Exposition gegenüber Asbest, Metall- und Holzstäuben, Chemikalien oder Kontakt mit Allergenen, die üblicherweise bei einer exogen allergischen Alveolitis gefunden werden, konnten in bis zu 38% der IPF Patienten eruiert werden, ohne dass ein eindeutiger Kausalzusammenhang hergestellt werden konnte (9, 14).

Genetische Polymorphismen im Mucin 5B Gen (MUC5B) Promotor, z.B. Variante rs35705950 oder Mutationen in den Telomerase kodierenden Genen z.B. TERT oder TERC, die eine Telomerverkürzung verursachen oder in den Surfactant Proteinen (SFTP) werden mit der Entstehung der IPF in Zusammenhang gebracht (23). Genetische Testungen finden zurzeit allerdings keine routinemäßige Anwendung.

Komorbiditäten

Komorbiditäten sind bei Patienten mit IPF im Allgemeinen häufiger als in der Normalbevölkerung zu finden und prognoserelevant (24, 25). Relevante Komorbiditäten sind kardiovaskuläre und thromboembolische Erkrankungen, gastroösophagealer Reflux, Lungenkarzinom, Depression, Schlaf-bezogene Atmungsstörungen und Diabetes (9, 26, 27). Die IPF kann in einem Drittel der Fälle von einer COPD oder einem Lungenemphysems begleitet werden, da diese Erkrankungen als Folge des langjährigen Tabakrauchens auftreten (9, 26, 27).

Ein Bronchialkarzinom wird bei IPF Patienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung diagnostiziert - bei 3% der Patienten im ersten Jahr nach der Diagnosestellung einer IPF. Die kumulative Inzidenz erreicht 11% in einem 4-jährigen bzw. 54% in einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum (27, 28). Beide Erkrankungen weisen nicht nur Tabakrauch als gemeinsamen Risikofaktor, sondern auch

ähnliche pathophysiologische Mechanismen auf, wie zum Beispiel die Aktivierung des Epidermal Growth Factor (EGF) Tyrosinkinase-Rezeptors, zelluläre Alterungsprozesse und genetische Veränderungen (23). Das Vorliegen einer IPF schränkt die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten ein und verschlechtert die Prognose des Lungenkarzinoms, und umgekehrt. Dies gilt auch für frühe Stadien der malignen Erkrankung (23, 29).

Verlauf und Verlaufsbeobachtung

Der Verlauf der IPF ist heterogen. Eine langsame Krankheitsprogression über mehrere Jahre hinweg und Exazerbationen sind ebenso wie rasch progrediente Verläufe möglich (21).

Verlaufskontrollen werden üblicherweise in 3-4 monatlichen Abständen durchgeführt.

Wichtige Parameter für die Verlaufsbeurteilung sind die Lungenfunktion (FVC und TLC), die Blutgasanalyse in Ruhe und bei Belastung, die Diffusionskapazität (TLCO), die Belastbarkeit (6-Minuten Gehstest), die Lebensqualität (u.a. SGRQ Fragebogen oder der K-BILD) und bildgebende Verfahren (HRCT).

Darüber hinaus finden kumulative Scores wie z.B. der GAP Index und TORVAN zur Einschätzung der Schwere und der damit verbundenen Prognose Anwendung (19).

Die forcierte Vitalkapazität reduziert sich ohne Behandlung um 200 bis 280 ml in einem Jahr (22, 26). Der Verlust ist nicht linear, d.h. der FVC Abfall in der Vergangenheit ist für das FVC Verhalten in der Zukunft nicht vorhersagend (16).

Die Betreuung von Patienten mit diesem hoch-komplexen Krankheitsbild in spezialisierten ILD Zentren ermöglicht bei Erstdiagnose die Durchführung der aufwändigen Untersuchungen und die Diskussion der Fälle in institutionellen multidisziplinären ILD Boards. Auch im follow-up ist eine periodische Vorstellung der Patienten zur Sicherstellung eines optimalen Therapieangebotes (z.B. Teilnahme an klinischen Studien) sinnvoll. In der Praxis vielfach geübt ist die abwechselnde Vorstellung beim niedergelassenen Pneumologen und im ILD-Zentrum.

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).

Häufige stationäre Behandlungen verschlechtern die Krankheitsprognose. Die akute Exazerbation der IPF ist mit einer Krankenhausletalität von mehr als 50% und einem mittleren Überleben von 3-4 Monaten verbunden (30, 31).

Diagnose

Die idiopathische Lungenfibrose ist immer noch eine Ausschlussdiagnose, die Abgrenzung gegenüber anderen chronisch progredienten Lungenfibrosen ist angesichts der unterschiedlichen Therapieansätze essentiell.

Die Diagnosefindung erfordert detaillierte Kenntnisse in der Differentialdiagnose und ein strukturiertes Vorgehen, um bekannte Ursachen für den pathologischen Umbau des Lungenparenchyms zuverlässig ausschließen zu können (32). Neben der IPF kommen u.a. Autoimmunerkrankungen mit Lungenbeteiligung, vor allem die mit einer rheumatoiden Arthritis oder einer anderen Kollagenose assoziierten ILDs, medikamentös bedingte Pneumopathien,

Pneumokoniosen, die chronische exogen allergische Alveolitis, die chronische Sarkoidose und selten auch Infektionen (z.B. Tuberkulose) in Frage.

Vom Beginn der Beschwerden bis zur exakten Diagnosestellung vergehen durchschnittlich 1,5 Jahre (13, 22).

9. Bildgebende Diagnostik

Die HRCT (High Resolution Computed Tomographie) spielt in der Diagnostik der IPF eine zentrale Rolle. Aufgrund der subtilen und komplexen Parenchymveränderungen ist das Röntgenbild des Thorax alleine nicht geeignet, um eine ILD zu identifizieren und weiter zu charakterisieren.

Die optimale HRCT-Technik zur Beurteilung einer ILD ist in den folgenden Punkten dargestellt:

- HRCT- Technik:
 - Die Spirale, d.h. die volumetrische Akquisition mit kleinster Kollimation, hat die sequenzielle CT-Akquisition im Wesentlichen ersetzt. Sie gewährleistet eine genaue dreidimensionale Analyse der Musterverteilung mit Hilfe von multiplanaren Reformationen und postprocessing Techniken wie exemplarisch die MIP (Maximumintensitätsprojektion) (33, 34). Zudem eignet sich die volumetrische Akquisition besser für Verlaufskontrollen.
 - Die schnellste Rotationsgeschwindigkeit der Gantry und der schnellste Pitch (Verhältnis von Tisch- Vorschub zu einer 360° CT-Gantry-Rotation) sollten verwendet werden, um Atem- und Herzpulsationsartefakte zu reduzieren (35).
 - Die Arbeitsgemeinschaft Diagnostische Radiologie arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen (AG DraUE) der DRG hat Protokollempfehlungen für die Durchführung von Low-Dose-Volumen-HRCT der Lungen gegeben, um eine Vereinheitlichung von CT-Untersuchungen bei Anwendung unterschiedlicher Scanner sicherzustellen (36).
- Anzahl der CT-Aufnahmen:
 - Die Erstakquisition wird bei tiefer Einatmung (volumetrische Akquisition) in Rückenlage erhalten.
 - Eine zweite Aufnahme sollte über den gesamten Thorax bei Ausatmung (sequenzielle CT-Akquisition) erfolgen, wenn eine Erkrankung der kleinen Atemwege abgeklärt werden soll (z.B. Bronchiolitis, EAA) (37).
 - Eine optionale dritte Akquisition in Bauchlage (sequenzielle CT-Akquisition ggfs. nur im Unterfeld) kann aufgenommen werden, um positionsinduzierte Veränderungen des Lungenparenchyms (Hypostase) auszuschließen (38).
 - Vor jeder Akquisition sind Atemanweisungen (besser durch die Stimme der MTA als automatisch generiert) erforderlich (39).
- CT- Untersuchung bei akuter respiratorischen Verschlechterung eines Patienten mit bekannter ILD.
 - Eine akute Lungenembolie sollte man prinzipiell bei einer akuten respiratorischen Verschlechterung ausschließen. Deshalb sollte eine CT-Angiographie des Thorax bei entsprechender Klinik entweder alleine oder zusätzlich zu einem HRCT-Protokoll ohne Kontrastmittel durchgeführt werden.
 - Für diese Fragestellung werden die Patienten nur in Rückenlage untersucht.
 - Eine akute Exazerbation der IPF sollte ausgeschlossen werden.

UIP-Muster in der HRCT

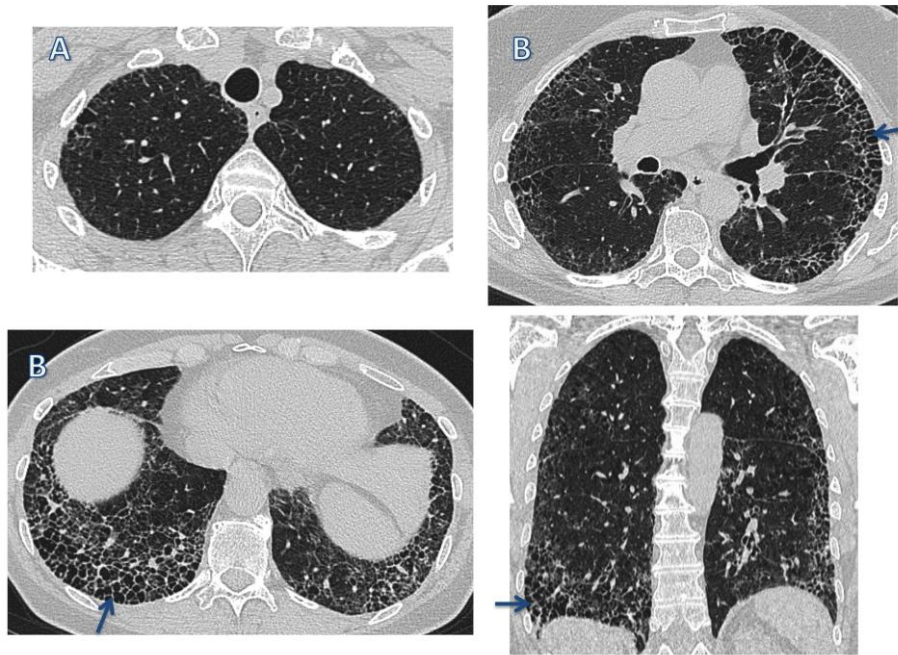
In der HRCT ist die UIP durch Honigwabemuster, Traktionsbronchiektasen bzw. Traktionsbronchiolektasen, feine retikuläre Verdichtungen oft im Verbund mit milchglasartige Verdichtungen des Lungenparenchyms charakterisiert (40, 41).

- **Honigwabemuster:**
gebündelte zystische Lufträume typischerweise mit gleichem Durchmesser (3–10 mm, aber gelegentlich größer). In der Regel liegen sie subpleural und weisen deutlich gezeichnete Wände auf. Es wird normalerweise von einem retikulären Muster begleitet, das Traktionsbronchiektasen und -bronchiolektasen enthält. Das Honigwabemuster präsentiert sich häufig als mehrere Schichten subpleuraler Zysten übereinander, kann aber auch als einzelne Schicht vorliegen. In diesen Fällen kann die Unterscheidung zwischen Waben- und Paraseptalemphysem oder Traktionsbronchiolektase schwierig sein. Die Interobserver-Übereinstimmung für die Erkennung von Honigwabemuster ist mäßig gut, wobei die Unstimmigkeit meistens auf eine andere ähnliche subpleurale Pathologie zurückzuführen ist, (z. B. Traktionsbronchiolektase, paraseptales Emphysem und subpleurale Zysten) (42, 43).
- **Traktionsbronchiektasen und –bronchiolektasen:**
irreguläre Erweiterung des Lumens von Bronchien bzw. Bronchiolen. Sie sind in der Regel peripher / subpleural in der UIP, häufig zusammen mit Wabenzysten, und lassen sich am besten als periphere Traktionsbronchiolektase darstellen. Die Traktionsbronchiektasen gelten als sicheres Zeichen einer Lungenfibrose (44, 45). Sie können ausgeprägte Atemwegsverformung zeigen, im Sinne von varikösen Bronchiektasen.
- **Milchglastrübungen:**
sind häufig bei der UIP, meist aber weniger ausgedehnt als die retikulären Zeichnungen. Eine Milchglastrübung ist eine Dichteanhebung des Lungenparenchyms geringer Dichte, wobei Gefäße- und Bronchialwände innerhalb der Verdichtung identifizierbar sind. Es ist wichtig, eine "reine" Milchglastrübung gegenüber einer mit feinen retikulären Verdichtungen überlagerten Milchglastrübung zu unterscheiden (46). Eine „reine“ Milchglastrübung ist KEIN typisches Merkmal der UIP, und ihr Vorhandensein bei einem Patienten mit IPF deutet auf eine akute Exazerbation (47, 48). Im Gegensatz dazu stellt eine mit feinem Retikularmuster überlagerte Milchglastrübung eine Fibrose dar und kann bei Patienten mit IPF beobachtet werden. Die Kombination mit Traktionsbronchiektasen / Bronchiolektasen hilft zwischen diesen beiden Mustern zu unterscheiden (42).

HRCT-Muster

Wir empfehlen die Verwendung von vier Diagnosekategorien, wie beschrieben in der Publikation der Fleischner Gesellschaft. Diese Kategorien umfassen ein "UIP-Muster", ein "wahrscheinliches UIP-Muster", ein "unbestimmt für UIP-Muster" und ein "alternatives Muster" (Abbildungen 1-4) (32).

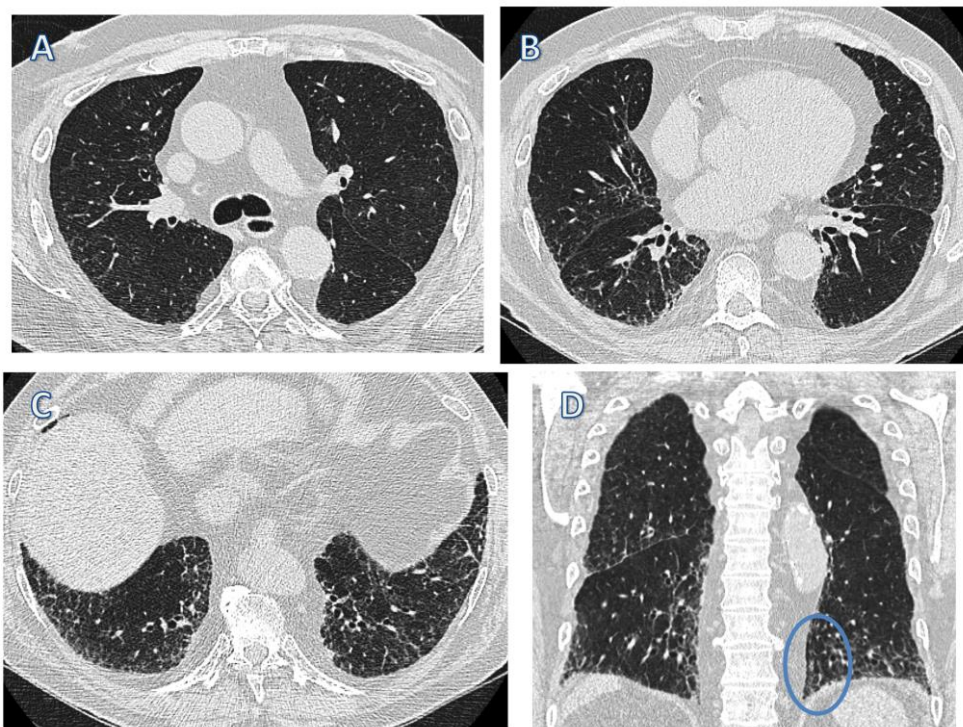
Abbildung 1A-D:



UIP Muster in der HRCT:

Axiale (A-C) und koronare (D) CT-Rekonstruktionen eines Patienten mit UIP Muster. Subpleurale retikuläre Zeichnungsvermehrung mit Traktionsbronchiektasien und Honigwabenmuster (Pfeile), und mit einem deutlichen kraniokaudalen Gradienten in der koronare Rekonstruktion (D).

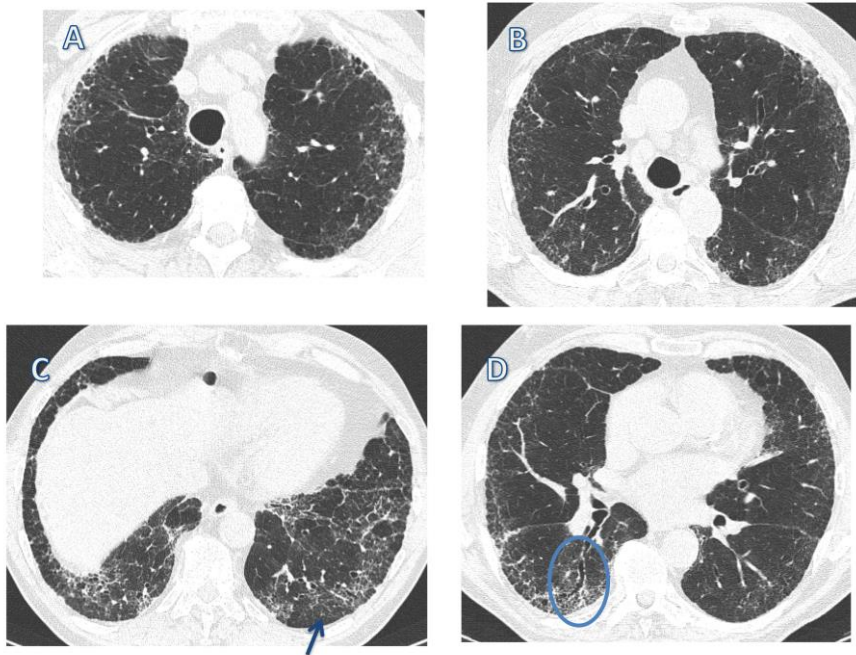
Abbildung 2A-D:



Wahrscheinliches UIP-Muster in der HRCT:

(A-D) Die CT-Bilder zeigen basal dominante, subpleurale retikuläre Zeichnungsvermehrung, mit peripherer Traktionsbronchiektasen (Kreis in B), aber keine Wabenbildung.

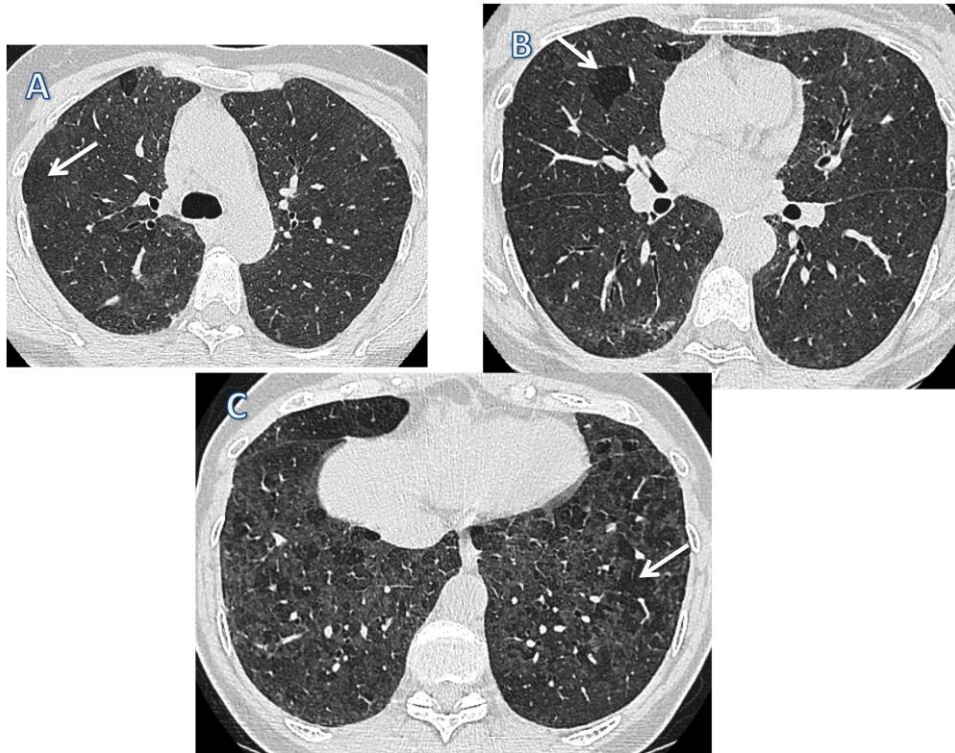
Abbildung 3A-D:



Unbestimmt für UIP-Muster:

(A-D) Die CT-Aufnahmen zeigen eine retikuläre Zeichnungsvermehrung mit Traktionsbronchiektasen (Kreis), ohne Wabenbildung. Es gibt keinen erkennbaren kraniokaudalen Gradient. Die Ergebnisse sind aufgrund der Mosaikdichte und der subpleuralen Aussparung im Recessus (Pfeil) nicht typisch für ein UIP Muster.

Abbildung 4A-C:



Alternatives Muster:

Die CT-Aufnahmen zeigen diffuse, milchglasartige Trübungen. Vereinzelt Sekundäre Lobuli zeigen eine verminderte (Mosaik-)Dichte (Pfeile). Das Muster ist mit einer exogen allergischen Alveolitis (EAA) gut vereinbar.

UIP-Muster

Das charakteristische radiologische Muster für eine IPF ist das UIP-Muster. Honigwaben sind ein entscheidendes Merkmal des UIP-Musters und müssen vorhanden sein, damit ein UIP-Muster eindeutig im HRCT festgestellt werden kann. Es kann mit oder ohne periphere Traktionsbronchiektasen /-bronchiolektasen auftreten. Die typische Verteilung der UIP ist charakteristischerweise basal und subpleural, obwohl eine Oberlappenbeteiligung häufig ist. In einigen Fällen kann die kraniokaudale Verteilung der UIP relativ homogen sein (49). Asymmetrische Lungenbeteiligungen können in bis zu 25% der Fälle auftreten (50). In verschiedenen Studien wurde dokumentiert, dass der positiv prädiktive Wert eines UIP Musters im HRCT bei 90 – 100 % liegt. Ein UIP-Muster in der HRCT kann deshalb mit höchster Treffsicherheit ein UIP-Muster in der chirurgischen Lungenbiopsie vorhersagen (51, 52). Andere Studien haben gezeigt, dass eine Minderheit (ca. 30 %) der Patienten mit histopathologisch gesichertem UIP-Muster jedoch nicht die HRCT-Kriterien für ein UIP-Muster erfüllten (53).

Eine leichte Vergrößerung der mediastinalen Lymphknoten kann vorkommen (54). Eine Milchglasstrübung kann vorliegen, meist aber weniger ausgedehnt als die retikulären Zeichnungen. Sie wird in der Regel von einer feinen Retikulation überlagert. In seltenen Fällen können kleine ossifizierte Rundherde in Bereichen der Fibrose vorhanden sein, die bei Patienten mit UIP im Vergleich zu anderen fibrotischen Lungenerkrankungen häufiger auftreten (29%) (55, 56). Patienten mit UIP Muster können zusätzlich radiologisch das Muster der pleuroparenchymalen Fibroelastose an den Lungenspitzen aufweisen (57). Es gibt jedoch keine klare Grenze der Anteile jedes Musters und diese Fälle sollten als UIP / IPF betrachtet werden.

IPF Patienten können sich mit einer akuten Exazerbation erstmalig vorstellen, was die CT Diagnose erschwert. Eine Kombination mit Emphysem ist möglich im Rahmen einer CPFE (combined pulmonary fibrosis and emphysema – kombinierte pulmonale Fibrose mit Emphysem) (58).

Wahrscheinliches UIP-Muster:

In der früheren S2k Leitlinie wurde das HRCT-Muster bestehend aus subpleuralen, basal-betonte retikulären Veränderungen ohne Honigwaben der HRCT-Diagnosekategorie „mögliche UIP“ zugeordnet. Mehrere Studien haben seitdem berichtet, dass Patienten mit einem „möglichen UIP-Muster“ in der HRCT gemäß den S2k Richtlinien trotz der fehlenden radiologischen Honigwaben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine histopathologische UIP aufweisen (59). Daher sollten subpleurale, basal-betonte retikuläre Veränderungen mit peripherer Traktionsbronchiektase oder Bronchiolektase als „wahrscheinliche UIP“ betrachtet werden. Wie bei einem UIP-Muster kann eine Milchglastrübung bei einer wahrscheinlichen UIP vorhanden sein, sie ist jedoch kein dominantes Merkmal (60).

Unbestimmt für UIP-Muster:

Ein atypisches HRCT-Muster bei histopathologisch gesichertem UIP Muster findet sich in ca. 30 % der Fälle (61). Daher sollte die Kategorie „unbestimmt für UIP-Muster“ zugewiesen werden, wenn die HRCT Merkmale einer Lungenfibrose aufweist, aber nicht die UIP- oder wahrscheinlichen UIP-Kriterien erfüllt und eine alternative Diagnose nicht ausdrücklich vorgeschlagen werden kann. Diese Kategorie umfasst auch eine Untergruppe von Patienten mit sehr begrenzter subpleuraler Milchglastrübung oder Retikulation ohne offensichtliche CT-Zeichen einer Fibrose, für die der Verdacht besteht, dass eine frühe UIP oder wahrscheinliche UIP vorliegt. In solchen Fällen sollte mit CT Bildern in Bauchlage bestätigt werden, dass die subpleuralen Trübungen keine Hypostase / positionsinduzierte atelektatische Veränderungen des Lungenparenchyms darstellen.

Alternatives Muster:

In einigen Fällen besteht zwar der klinische Verdacht auf eine IPF, aber das HRCT-Muster spricht für eine alternative Diagnose. Beispiele hierfür sind die Oberlappen-betonte peribronchiale Fibrose mit starker mosaikartiger Dichte des Lungenparenchyms, die auf eine EAA hindeutet; eine perihiläre fibrotische Retraktion bei Sarkoidose oder eine ausgedehnte Milchglastrübung mit subpleuraler Aussparung im Sinne eines radiologischen Musters einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP).

Manchmal können die HRCT-Zeichen mit einer UIP, einer wahrscheinlichen UIP oder einem unbestimmten Muster für UIP vereinbar sein; aber Nebenfunde deuten auf eine alternative Diagnose hin. In solchen Situationen sollte eine alternative Diagnose zur IPF überdacht werden.

CT-Befunde bei akuter Exazerbation:

Patienten mit einer akuten IPF-Exazerbation haben bilaterale milchglasartige Verdichtungen des Lungenparenchyms mit oder ohne Konsolidierung auf dem Boden einer Lungenfibrose. Auch bei fehlender früherer HRCT-Untersuchung deuten bilaterale milchglasartige Verdichtungen und / oder Konsolidierung mit einem zusätzlichen UIP-Muster stark auf eine akute Exazerbation hin und können zur Bestätigung einer zugrundeliegenden IPF-Diagnose im entsprechenden klinischen Kontext verwendet werden.

Tabelle 2: HRCT Muster

	UIP Muster	Wahrscheinliches UIP Muster	unbestimmt für UIP-Muster	Alternatives Muster(unvereinbar mit UIP)
Verteilung	Subpleurale und basale Prädominanz.	Subpleurale und basale Prädominanz.	Subpleurale Prädominanz	Peribronchiovaskuläre, oder perilymphatische Verteilung,

	Die Verteilung ist oft heterogen und asymmetrisch	Die Verteilung ist oft heterogen und asymmetrisch		Ober- oder Mittelfelddominanz
Merkmale	Honigwaben mit oder ohne periphere Traktionsbronchiektasen oder Bronchiolektasen	Rekituläre Zeichnungsvermehrung mit peripheren Traktionsbronchiektasen oder Bronchiolektase	Feine retikuläre Zeichnungsvermehrung mit oder ohne milchglasartige Verdichtung. Verteilung der Fibrose oder CT Merkmale nicht eindeutig mit einer Ätiologie vereinbar	<p>CT- Merkmale, die auf eine andere Diagnose hinweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zystische Lungenerkrankung • Ausgeprägtes Mosaikmuster • Prädominante Milchglasstrübung • Mikronoduläre Zeichnungsvermehrung • Rundherde • Konsolidierung <p>Weitere Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pleurale Plaques • Dilatierter distaler Ösophagus (CTD) • Erosion der distalen Klavikula (RA) • Deutlich vergrößerte Lymphknoten • Pleuraerguss

Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik (starker Konsens):

Bei allen Patienten mit Verdacht auf IPF soll ein volumetrisches CT in high-resolution Technik ohne Röntgenkontrastmittel in Inspiration und Rückenlage durchgeführt werden. Eine zusätzliche Akquisition sequentieller HRCT-Schichten in Expiration sollte erfolgen, wenn eine Erkrankung der kleinen Atemwege abgeklärt werden soll (z.B. Bronchiolitis, EAA). Eine Akquisition in Bauchlage kann ergänzend durchgeführt werden. Ein bestehendes CT, das den o.g. Qualitätskriterien nicht entspricht soll nicht zur Diagnosefindung verwendet werden.

Wir empfehlen die Verwendung von vier HRCT-Diagnosekategorien, wie beschrieben in der Publikation der Fleischner Gesellschaft (32). Diese Kategorien umfassen ein "UIP-Muster", ein "wahrscheinliches UIP-Muster", ein "unbestimmt für UIP-Muster" und ein "alternatives Muster".

Bei der radiologischen Befundung soll eine adäquate Deskription Teil des Befundberichtes sein und die Diagnosekriterien und Klassifikation der Leitlinie sollen angewendet werden.

10. Histopathologische Aspekte

Bei den (fibrosierenden) interstitiellen Lungenerkrankungen steht eine Vielzahl von Noxen bzw. Auslösern und pathologischen Stimuli einer nur begrenzten Zahl von morphologischen Schädigungsmustern gegenüber, welche dazu jeweils signifikante Überlappungen aufweisen. Daher ist eine korrekte (diagnostische) Einordnung nur auf Basis einer synoptischen Betrachtung der klinischen, radiologischen und (histo)pathologischen Befunde möglich (62, 63).

Der dominierende histologische Aspekt der UIP ist ein fleckförmiges Nebeneinander von interstitieller Fibrose mit weitgehender Aufhebung der originären Lungenarchitektur und nicht oder nur gering umgebauten Parenchymarealen. Wie bei den meisten fibrosierenden interstitiellen Lungenerkrankungen sind diese Veränderungen am einfachsten in niedriger Vergrößerung zu erkennen (Abbildung 5). Der Parenchymbau beginnt in subpleuralen und basalen Lungenabschnitten, sodass insbesondere in frühen Stadien das pleuranahe Lungenparenchym bei der

UIP am häufigsten betroffen ist. Beim Fortschreiten der von interstitiellen Myofibroblasten getragenen Umbauprozesse werden auch zentrolobuläre Abschnitte zunehmend erfasst. Neben der zeitlich und räumlich heterogenen Verteilung von fibrosiertem und nicht fibrosiertem Lungenparenchym und der pleuralen/subpleuralen sowie auch paraseptalen Akzentuierung der Fibrose finden sich in den soliden Narbenarealen eine zunehmende Anzahl honigwabenartiger Zysten mit metaplastischer Epithelauskleidung (auch als "microscopic honeycombing" bezeichnet), Sekretakkumulation und Entzündungsinfiltration. Hinzu treten in der Mehrzahl der Fälle eine prominente Typ II-Pneumozyten-Hyperplasie und eine ausgeprägte, sog. myogene Metaplasie, mit kräftigen Zügen glatter Muskulatur im (alveolären) Interstitium, Zeichen der Sekretretention und eine meist geringgradig chronische, teilweise auch floride Entzündung. Fettgewebismetaplasien oder heterogene Ossifikationen können ebenfalls auftreten. Zudem finden sich v. a. im Randbereich der Fibrosierungen eine wechselnde Anzahl umschriebener Myofibroblastenproliferate mit kubischer Epithelüberkleidung, die sog. fibroblastären Foci, typisch für eine voll entwickelte UIP (63, 64). Der Nachweis fibroblastärer Foci ist jedoch keinesfalls spezifisch für eine UIP.

Kommentar: Einschränkend ist festzustellen, dass aktuell keine allgemeingültige Definition des Fibroblastenfokus existiert und sich artverwandte Läsionen in einer Vielzahl fibrosierender Lungenerkrankungen finden.

Eine interstitielle Entzündung kann bei einer UIP in einem breiten Spektrum von diskreter bis prominenter Ausprägung vorliegen. In Abwesenheit einer floriden (granulozytären) Entzündungskomponente sowie bei Nachweis lymphofollikulärer Aggregate bei einer ansonsten typischen UIP sollte die pulmonale Beteiligung einer primär extrapulmonalen Erkrankung, insbesondere aus dem rheumatischen Formenkreis, erwogen bzw. diskutiert werden.

Analog zu den ATS/ERS-Kriterien ist von pathologischer Seite eine Eingliederung der darstellbaren histopathologischen Veränderungen nach den Abstufungen „UIP“, „wahrscheinliche UIP“, „unbestimmt für eine UIP“ oder „alternatives Muster“ vorzunehmen (siehe Tabelle 3) (5). Die Einstufung erfolgt hierbei anhand festgelegter Positiv- und/oder Negativkriterien. Die im vorliegenden Dokument präsentierten diagnostischen Gruppen für eine IPF wurden gegenüber dem vorherigen ATS/ERS Statement (62) und der darauf basierenden S2K Leitlinie (1) nochmals modifiziert, bzw. aktualisiert. Angesichts der hochrangigen Evidenz für die Spezifität der HRCT in der Erkennung des Musters einer UIP ist die Lungenbiopsie bei Vorliegen eines UIP Musters im HRCT weiterhin nicht obligat. Unter bestimmten klinischen Voraussetzungen reicht somit das Vorliegen eines UIP-Musters in der HRCT für die Diagnose der IPF aus (Tabelle 5, Abbildung 7).

Bei der Beurteilung von Gewebeproben sollte vor einer abschließenden Interpretation der morphologisch fassbaren Veränderungen im histopathologischen Befund stets einer stringenten Auflistung der darstellbaren Komponenten des Parenchyumbaues und einer systematischen Deskription der vom Umbau betroffenen Kompartimente Platz eingeräumt werden (z. B. betroffene Lungengeschosse, Bronchien/Bronchiolen, Alveolarraum, Interstitium, arterieller und venöser Gefäßschenkel etc.), um Intensität und Räumlichkeit der Umbauprozesse zu dokumentieren. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Befunde eines Patienten im zeitlichen Verlauf oder ggf. notwendige Neuklassifizierungen an anderen Standorten, auch nach der Papierform. Zu berücksichtigen sind hierbei auch charakteristische Erfassungsschwierigkeiten einzelner Entnahmeformen, z. B. grundsätzliche Unmöglichkeit der Adressierung einer pleuralen Beteiligung des fibrotischen Umbaus bei transbronchialen Biopsien, welche naturgemäß die viszerale Pleura/das pleuranahe Lungenparenchym nicht erfassen.

Erfolgt die histomorphologische Beurteilung unabhängig von Bildgebung und klinischen Informationen (z. B. Exposition des Patienten gegenüber exogenen Noxen, Medikamenteninduktion,

Vorliegen einer Kollagenose, einer exogen-allergische Alveolitis oder Pneumokoniosen), d. h. sollten diese zum Diagnosezeitpunkt nicht verfügbar sein, ist eine abschließende Einordnung nur unter Würdigung aller Befunde in einer interdisziplinären Fallkonferenz von in der ILD Diagnostik erfahrenen Klinikern, Radiologen und Pathologen anzustreben (Algorithmus in Abbildung 7).

Tabelle 3: Histologische Muster und Merkmale

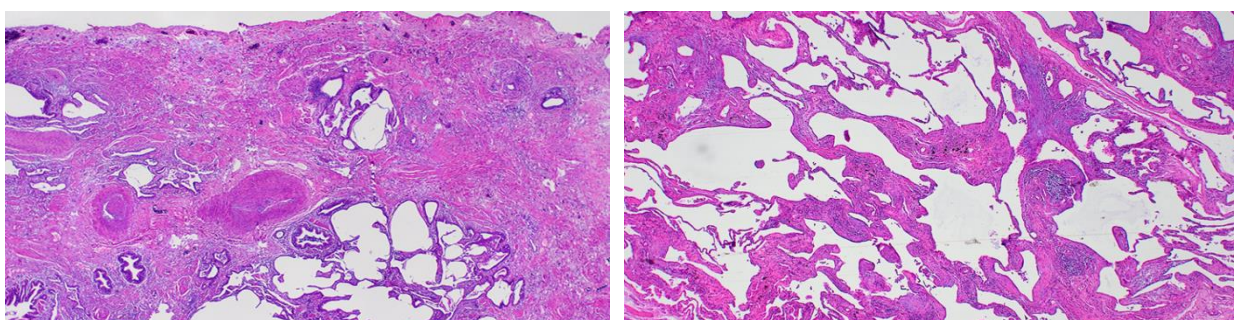
UIP	Wahrscheinliche UIP	Unbestimmt für eine UIP	Alternatives Muster
<ul style="list-style-type: none"> • Dichte Fibrose mit Architekturstörung (destruktive Vernarbung und/oder Ausbildung einer Wabenlunge) • Vorwiegend subpleurale und/oder paraseptale Verteilung der Fibrose • Fleckförmige Fibrosierung des Lungenparenchyms • Nachweis Fibroblastärer Foci • Kein Anhalt für eine anderweitige Diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> • Einige histologische Merkmale der Spalte 1 sind nachweisbar, jedoch in Ausmaßen, welche eine definitive Diagnose einer UIP/IPF nicht erlauben und • Kein Anhalt für eine anderweitige Diagnose oder • Ausschließlich das Bild einer Wabenlunge 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose mit oder ohne Architekturstörungen, mit Merkmalen, welche entweder ein anderes Muster als eine UIP wahrscheinlich erscheinen lassen oder • Veränderungen, welche eine UIP aufgrund einer anderweitigen Ursache wahrscheinlich erscheinen lassen ¹ • Einige histologische Merkmale der Spalte 1 sind nachweisbar, jedoch einschließlich weiterer Merkmale, welche auf eine alternative Diagnose hinweisen ² 	<ul style="list-style-type: none"> • Histologische Muster, die in allen Biopsien auf eine andere Form einer IIP hinweisen (z.B Abwesenheit fibroblastärer Foci oder spärliche Fibrose) • Histologische Befunde, die auf eine andere Erkrankung hinweisen (z.B exogen-allergische Alveolitis, Langerhans-Zell-Histiozytose, Sarkoidose, LAM)

Abkürzungen: IIP= Idiopathische interstitielle Pneumonie; IPF= Idiopathische pulmonale Fibrose; LAM= Lymphangioleiomyomatose; UIP= Gewöhnliche interstitielle Pneumonie.

¹Granulome, hyaline Membranen (anders als bei einer akuten Exazerbation einer IPF, welche bei manchen Patienten nachweisbar sind), prominente atemwegzentrierte Veränderungen, Areale mit prominenten interstitieller Entzündungen ohne fibrotische Veränderungen, deutliche chronische fibrosierende Pleuritis, organisierende Pneumonie. Diese Veränderungen sind für das ungeübte Auge teils schwierig erkennbar und müssen oftmals gezielt gesucht werden.

²Veränderungen, welche die Möglichkeit einer alternativen Diagnose wahrscheinlich erscheinen lassen beinhalten entzündliche Infiltrate abseits von Honigwabenstrukturen, prominente lymphatische Hyperplasie einschließlich Ausbildung sekundärer Keimzentren sowie eine deutliche bronchiolozentrische Verteilung, welche mit einer ausgedehnten peribronchiolären Metaplasie einhergehen kann.

Abbildung 5: UIP - Histologische Muster und Merkmale



Abbildungslegende UIP-Histologie

Charakteristische histopathologische Aspekte des UIP-Musters a. Prominente heterogene Fibrose mit flächenhafter Einbeziehung der viszeralen Pleura und kräftigen Zügen glatter Muskulatur (sog. myogene Metaplasie). b. Übergang zwischen umgebautem und (noch nicht) fibrotisch verändertem Lungenparenchym mit zarten Alveolarsepten. c. Schwergradig architekturgestörtes Lungenparenchym mit ausgedehnter Typ II-Pneumozyten Hyperplasie und Sekretretention. d. Subepitheliale umschriebene Akkumulate von Myofibroblasten, sog. fibroblastärer Fokus, angrenzend an entzündlich durchsetztes Stroma.

Empfehlung zur Histopathologie (starker Konsens):

Bei der histologischen Befundung soll eine adäquate Deskription Teil des Befundberichtes sein und die Diagnosekriterien und Klassifikation der Leitlinie sollen angewendet werden.

Diagnostisches Vorgehen

Die folgenden Fragen beziehen sich explizit auf Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer IPF. Typischerweise umfasst das meist männliche Personen mit symptomatischer oder asymptomatischer beidseitiger ILD in der Bildgebung, Sklerophonie in der Auskultation sowie einem Alter > 60 Jahre. Die Fragen sollen aber auch bei jüngeren Patienten Anwendung finden (40 – 60 Lebensjahre), insbesondere bei Hinweisen auf eine familiäre Risikokonstellation für eine IPF, da diese Patienten mit vergleichbaren Symptomen und klinischen Aspekten vorstellig werden können. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patienten mit morphologischen Veränderungen im Sinn einer interstitiellen Lungenerkrankung im HRCT.

11. Klinisch relevante Fragen

Frage 1: Soll bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und dem klinischen Verdacht auf eine IPF eine detaillierte Anamnese der (Vor-) Medikation sowie der inhalativen Expositionen im

individuellen häuslichen und beruflichen Umfeld erhoben werden, um mögliche Ursachen der ILD auszuschließen?

Eine detaillierte und vollständige Erfassung der (Vor-)Medikation sowie der individuellen inhalativen Exposition im persönlichen Umfeld ist die unabdingbare Grundlage, um mögliche Auslöser einer ILD zu identifizieren bzw. auszuschließen (z.B. exogen allergische Alveolitis, Pneumokoniosen, Medikamententoxizität). Eine retrospektive Studie mit 1.084 Patienten mit neu diagnostizierter ILD unbekannter Ursache zeigt, dass bei 47% der Patienten nach eingehender Prüfung eine EAA diagnostiziert werden konnte. Diese Daten zeigen die Bedeutung einer genauen Erfassung möglicher inhalativer Auslöser (65). Die Leitliniengruppe ist sich einig, dass die Identifikation und Beseitigung potenziell verursachender Umweltfaktoren positive Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf haben kann. Fragebögen können in der klinischen Praxis hilfreich sein, um Expositionen zu Hause, am Arbeitsplatz und an häufig besuchten Orten standardisiert zu erfassen (65-67). Die Leitliniengruppe empfiehlt für den deutschen Sprachraum den kürzlich publizierten Fragebogen von Kreuter et al. (68).

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 Hobbys (69-75). Serologische Suchtests (spezifische Antikörper) können helfen, ein potentiell auslösendes Agens für eine EAA zu identifizieren, das nicht durch die klinische Anamnese vermutet wurde. Serum-Antikörper-Tests sind jedoch nicht standardisiert und die Spezifität und Sensitivität bzgl. der Diagnose einer EAA ist unbekannt. Der Nachweis einer Sensibilisierung in vitro allein legt nicht das Vorliegen einer Erkrankung nahe. Umgekehrt schließt ein negativer Antikörpertest eine EAA nicht aus. Der Vollbeweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer interstitiellen Lungenerkrankung und einer stattgehabten Exposition ist in vielen Fällen unmöglich.

Empfehlung zur Expositionsanamnese (starker Konsens):

Für Patienten mit neu entdeckter ILD noch unklarer Ursache, die klinisch die Kriterien einer IPF-Verdachtsdiagnose erfüllen, soll eine detaillierte und vollständige Anamnese sowohl des Medikamentengebrauchs sowie der inhalativen Umgebungsexposition in standardisierter Form erfolgen, um mögliche Ursachen der ILD auszuschließen.

Frage 2: Sollen bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und dem klinischen Verdacht auf eine IPF serologische Tests zum Ausschluss bzw. zur Diagnose einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung erfolgen?

Zur Rolle des serologischen Screenings bei Patienten mit Verdachtsdiagnose einer IPF liegen keine zuverlässigen Daten vor. Die Diagnose IPF setzt jedoch den Ausschluss anderer Ursachen einer ILD voraus. Connective tissue disease assoziierte ILDs (CTD-ILDs, bzw. Kollagenose-assoziierte ILDs), welche mit einem UIP-Muster einhergehen können, stellen eine Differentialdiagnose dar. Es gibt Verläufe einer Kollagenose, bei denen die ILD, also die Lungenbeteiligung, das erste, dominante und/oder einzige Merkmal ist. Eine bereits etablierte Beschreibung für Patienten mit klinischen, serologischen und morphologischen Verdachtsmomenten einer Autoimmunerkrankung ist durch die Definition einer Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) vorgeschlagen worden und befindet sich momentan in der wissenschaftlichen und klinischen Evaluation (76). Es wird daher empfohlen, serologische Screenings bei allen Patienten mit neu identifizierter ILD durchzuführen, auch wenn keine anderen Zeichen und Symptome einer Kollagenose vorliegen. Das serologische Screening sollte die Bestimmung von CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit, antinukleäre Antikörper

(Titer sowie Interpretation des Fluoreszenzmusters, ENA), Rheumafaktor, Myositis-Panel, zyklisches citrulliniertes Peptid Antikörper und Anti-Neutrophilen cytoplasmatische Antikörper (ANCA) enthalten (77). Weitere detaillierte serologische Tests werden von Fall zu Fall durchgeführt (siehe Tabelle 4):

Zusätzlich soll bei Verdacht auf eine Kollagenose und bei IPF-untypischen Patienten (weiblich, <60 Lebensjahre) eine rheumatologische Vorstellung zur Durchführung etwaiger weiterer diagnostischer Verfahren (z. B. Kapillarmikroskopie) erfolgen. Eine generelle Empfehlung zur rheumatologischen Vorstellung aller Patienten mit Verdacht auf eine IPF ohne serologische Hinweise auf eine Systemkrankheit wird durch das Leitlinien-Panel jedoch nicht ausgesprochen.

In analoger Weise können spezifische IgG-Antikörper (Präzipitine) gegen Antigene bestimmt werden, die als häufige Auslöser einer exogen-allergischen Alveolitis bekannt sind; allerdings ist deren Wertigkeit nicht eindeutig abzuschätzen.

Tabelle 4: Weiterführende serologische Tests

Verdachtsdiagnose	Serologische Tests
Myositis	Muskelenzyme (Kreatinin-Phosphokinase, Myoglobin und Aldolase), Myositis-spezifische Autoantikörper: Antisynthetase-Antikörper (Jo-1 und andere), Anti-MDA5, Anti-Mi-2, Anti-NXP2, Anti-TIF1-γ, Anti-SRP, anti-HMGCR, Anti-SAE. Myositis-assoziierte Autoantikörper: Anti-PM/Scl75, Anti-PM/Scl100, Anti-Ku, Anti-U1RNP.
Systemische Sklerose	Anti-Scl-70/Topoisomerase-1, Anti-Zentromer, Anti-RNA-Polymerase III, Anti-U1RNP, Anti-Th/To, Anti-PMscl, U3 RNP (Fibrillarin) und Anti-Ku
Sjögren-Syndrom	anti-SSA/Ro und anti-SSB/La
Vaskulitis	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)

Legende Tabelle 4: Empfohlene, weiterführende serologische Tests bei klinischem Verdacht/positivem ANA-Suchtest. HMGCR: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase, MDA5: Melanom-Differenzierungsantigen 5, NXP2: Kernmatrix-Protein 2, PM/Scl75: Polymyositis/ Scleroderma 75, PM/Scl100: Polymyositis/ Scleroderma 100, RNP: Ribonucleoprotein, SRP: Signalerkennungspartikel), TIF1-γ: transcriptional intermediary factor 1 gamma.

Empfehlung zur serologischen Testung (starker Konsens):

Für Patienten mit neu entdeckter ILD noch unbekannter Ursache, bei denen ein klinischer Verdacht auf eine IPF besteht, sollen regelhaft serologische Tests durchgeführt werden, um eine Kollagenose als mögliche Ursache der ILD zu identifizieren.

Frage 3: Soll bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Genese mit dem klinischen Verdacht auf eine IPF eine zelluläre BAL-Analyse durchgeführt werden?

In der internationalen Leitlinie wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt, die 2.492 Literaturstellen ergab. Es konnten aber keine Studien identifiziert werden die 1) „clinical outcomes“ zwischen Patienten mit und ohne zelluläre BAL-Analyse verglichen oder 2) die Testcharakteristika der zellulären BAL-Analyse zur Unterscheidung der IPF von anderen ILDs berichteten. Daher wurden

Arbeiten extrahiert, welche die Verteilung der BAL-Zellen bei verschiedenen ILDs verglichen und 8 von 14 zur Analyse ausgewählt (78-85).

Kommentar: Die Einschränkung der internationalen Leitlinie liegt darin, dass nur Arbeiten seit 2010 berücksichtigt wurden. Viele ältere BAL-Arbeiten, welche bereits die Differentialzytologie der wichtigsten Lungenkrankheiten verglichen, wurden daher in der internationalen Leitlinie nicht berücksichtigt.

In den berücksichtigten Studien wurden in der BAL die Prozentsätze der Neutrophilen (78-83, 85), der Alveolarmakrophagen (78-82, 85), der Lymphozyten (78-85) und der Eosinophilen (78, 80-83, 85) sowie der CD4-/CD8-Quotient (78, 80, 82, 83) bestimmt. Verglichen wurden die Daten von IPF mit anderen ILD-Diagnosen wie exogen allergische Alveolitis (EAA) (78, 79, 83), Sarkoidose (78, 82, 83), idiopathische NSIP (78, 80, 83-85), kryptogen organisierender Pneumonie (COP) (78-80, 83), eosinophile Pneumonie (78), RB-ILD (79) sowie LIP (79). In den meisten Arbeiten wurden die Zellverteilungen als Mittelwerte dargestellt, in einigen als Median. In der Analyse wurde die mittlere Differenz (MD) der Mittelwerte zwischen IPF und anderen Krankheitsgruppen verglichen, so dass die Arbeiten, welche den Median angaben, nicht mehr berücksichtigt wurden.

Neutrophilenanteil:

Bei Gesunden ≤ 3 %. Bei IPF variierte der Mittelwert von 5,9 bis 22,1 %. Dies war höher als bei EAA (mittlere Differenz (MD) + 4,84 % (95% KI, +1.70 bis + 7,98 %), zellulärer NSIP (MD + 3,40 %, 95 % KI, + 0.33 bis + 6.47 %), eosinophiler Pneumonie (MD + 16,8 %; 95 % KI, + 1.96 bis + 31.62 %). RB-ILD (MD + 11,8 %; 95 % KI, + 9.04 bis + 14,56 %) und LIP (MD + 7,40 %; 95 % KI, + 3,3 bis + 11,5 %). Kein Unterschied fand sich im Vergleich zu fibrotischer NSIP, COP oder Sarkoidose.

Eosinophilenanteil:

Bei Gesunden ≤ 1 %. Bei IPF variierte der Mittelwert von 2,39 bis 7,5 %. Dies war niedriger als bei Patienten mit eosinophiler Pneumonie (MD - 48,94 %; 95 % KI, - 62,58 bis - 35,30 %). Kein Unterschied fand sich zu Patienten mit NSIP, EAA, COP, Sarkoidose, RB-ILD oder LIP.

Lymphozytenanteil:

Bei Gesunden 10 bis 15 %. Bei IPF fanden sich Mittelwerte von 7,2 bis 26,7 %. Dies war niedriger als bei Patienten mit NSIP (MD -26,0 %; 95 % KI, - 33,62 bis 18,38 %), Sarkoidose (MD - 14,87 %; 95 % KI, - 25,09 bis - 4,65 %), COP (MD - 31,43 %; 95 % KI, - 38,78 bis - 24,08 %) und LIP (MD -43,20; 95 % KI, - 48,83 bis - 37,7 %). Der Lymphozytenprozentsatz war bei IPF höher als bei Patienten mit RB-ILD (MD + 3,03 %; 95 % KI, + 1,04 bis + 5,56 %). Kein Unterschied fand sich im Vergleich zu Patienten mit EAA oder eosinophiler Pneumonie.

Kommentar: Erstaunlicherweise fand sich kein Unterschied zur EAA, dies lag an der Auswahl der Arbeiten und daran, dass ältere Arbeiten vor 2010 in der Literatursuche ausgeschlossen wurden. Bei EAA wurden in der internationalen Leitlinie nur 2 Arbeiten berücksichtigt: eine Arbeit von Schildge et al (79), die bei EAA 51.4 % Lymphozyten fand, bei IPF nur 9,1 % sowie eine Arbeit von Lee et al (78) mit sehr kleiner Fallzahl, in welcher bei EAA (n=9) der Lymphozytenanteil nur 19,9 % betrug und bei „UIP“ (n=15) auffallend hoch war mit 21,2 %. In einer nicht berücksichtigten Arbeit von Schildge et al aus 2007 wurden große Zahlen von Patienten mit Sarkoidose, IPF, COP, CTD-ILD, RB-ILD und EAA verglichen. Hier fand sich bei EAA ein Mittelwert von 54,5 % Lymphozyten verglichen mit IPF von nur 10,2 % (86).

CD4-/CD8-Quotient:

Bei Gesunden 0,9 bis 2,5. Bei IPF fanden sich Mittelwerte von 1,4 bis 7,2. Dies war niedriger als bei Patienten mit Sarkoidose (MD - 5,49; 95 % KI, - 8,45 bis - 2,53) und höher als bei Patienten mit NSIP (MD + 0,9; 95 % KI, + 0,43 bis + 1,47). Keine Unterschiede fanden sich im Vergleich zu EAA, COP, eosinophiler Pneumonie, RB-ILD oder LIP.

Evidenzbeurteilung:

Die Leitliniengruppe hatte eine sehr geringe Konfidenz in die geschätzten Unterschiede in der BAL-Zellverteilung zwischen IPF und anderen ILDs. Dies ergab sich aus der kleinen Studienzahl, den kleinen Fallzahlen und der großen Variabilität der Verteilung in den verschiedenen Studien. Zusätzlich bestand das Risiko eines Selektionsfehlers bei fehlender konsekutiver Patientenrekrutierung sowie eines Detektionsfehlers angesichts unterschiedlicher Labormethoden und unterschiedlicher bronchoskopischer Techniken. Die statistisch signifikanten Unterschiede waren gering und wurden als klinisch nicht bedeutsam angesehen.

Positive Konsequenzen:

Die zelluläre BAL-Analyse kann in der Differenzierung zwischen IPF und einigen anderen ILDs hilfreich sein, vor allem bei eosinophiler Pneumonie und Sarkoidose.

Negative Konsequenzen:

Obwohl in keiner der Studien Komplikationen der BAL beschrieben wurden, ist die Bronchoskopie eine invasive Methode, welche Zeit beansprucht, einige potentielle Komplikationen aufweist und für einige Patienten unangenehm ist.

Schlussfolgerung:

Trotz der sehr geringen Konfidenz in die geschätzten Effekte ist die Leitliniengruppe der Ansicht, dass bei Patienten, die kein UIP-Muster aufweisen, die positiven gegenüber den negativen Konsequenzen einer zellulären BAL-Analyse überwiegen. Die BAL ist insbesondere dann angemessen, wenn die radiologische Differentialdiagnose eosinophile Pneumonie, Sarkoidose, EAA oder Infektion einschließt. Bei Vorliegen eines UIP Musters kann eine BAL diagnostisch relevante Zusatzinformationen liefern, wenn konkrete Hinweise für eine alternative Genese der Erkrankung vorliegen.

Empfehlungen zur BAL (starker Konsens):

Bei allen Patienten mit neu entdeckter ILD unklarer Ursache und dem klinischen Verdacht auf eine IPF soll eine BAL durchgeführt werden, wenn das HRCT kein eindeutiges UIP Muster zeigt.

Bei Vorliegen eines UIP Musters im HRCT kann eine BAL durchgeführt werden, wenn konkrete Hinweise für eine alternative Genese der Erkrankung vorliegen.

Frage 4: Sollen Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF eine chirurgische Lungenbiopsie erhalten, um den histopathologischen Befund eines UIP-Musters zu sichern?

Es liegen 26 Studien (87-112) von Patienten mit unklarer ILD vor, die die diagnostische Genauigkeit einer chirurgischen Lungenbiopsie untersuchten und bei denen ein multidisziplinäres ILD-Board als Goldstandard genommen wurde. Dabei gelang es durch eine chirurgische Lungenbiopsie immer eine adäquate Gewebeprobe zu entnehmen (11 Studien, 918 von 918, 100%; 95% KI, 99-100%), auch wenn dies im klinischen Alltag nicht immer so erscheint. Eine spezifische Diagnosestellung ist auf

Basis einer chirurgischen Lungenbiopsie meistens möglich (26 Studien; bei 2338 von 2651 Patienten, 88,2%; 95% KI, 86,9–89,4%) und nur selten bleibt die ILD weiter nicht klassifizierbar (26 Studien; 313 von 2651 Patienten, 11,8%; 95% KI, 10,6–13,1%). Betrachtet man die letztendliche Diagnose der Patienten, so werden ungefähr ein Drittel als IPF klassifiziert (24 Studien; 752 von 2,360 Patienten, 31,9%; 95% KI, 30,0–33,8%). Andere, teils gut behandelbare Diagnosen sind Infektionen, Sarkoidose, EAA, eosinophile Pneumonie, LAM, COP oder pulmonale Vaskulitis.

Die Gesamt-Mortalität der elektiven chirurgischen Lungenbiopsie ist niedrig (23 Studien; 79 von 2268 Patienten, 3,5%; 95% KI, 2,8–4,3%), die eigentliche Operations-bedingte Mortalität noch geringer (6 Studien; 7 von 410 Patienten, 1,7%; 95% KI, 0,8–3,5%). Eine gute Patienten-Selektion und entsprechende Erfahrungen der chirurgischen Zentren führen zu teils deutlichen Unterschieden in der berichteten Mortalität. So führt eine erhöhte jährliche Anzahl von chirurgischen Lungenbiopsien in einem Zentrum zu einer Abnahme der 30-Tagesmortalität (OR 0,84 95% KI, 0,73 bis 0,97, $p=0,02$), insbesondere bei nicht elektiven Eingriffen (OR 0,84 95% KI, 0,69 bis 1,02, $p=0,08$) und eher nicht bei elektiven Eingriffen [(OR 0,94 95% KI, 0,74 bis 1,18, $p=0,57$) (113)].

Weitere Komplikationen und Nebenwirkungen einer chirurgischen Lungenbiopsie können sein:

- Exazerbationen (15 Studien; 6,1%; 95% KI, 5,1–7,3%),
- Blutungen (7 Studien; 0,8%; 95% KI, 0,4–1,7%),
- Schwere Blutungen (4 Studien; 0,2%; 95% KI, 0,04–1,2%),
- Prolongierte Luft-Fistel (13 Studien; 5,9%; 95% KI, 4,8–7,2%),
- Atemwegsinfektion (9 Studien; 6,5%; 95% KI, 4,6–9,0%),
- Neuropathische Schmerzen (1 Studie; 4,5%; 95% KI, 1,6–12,5%),
- Wundheilungsstörung (4 Studien; 3,3%; 95% KI, 2,0–5,4%).

Zusammenfassung der Evidenz:

Man kann davon ausgehen, dass die 1-Jahres-Mortalität der IPF durch die antifibrotische Therapie von 8% auf 5,5% gesenkt wird und die Wahrscheinlichkeit einer Verlangsamung der Krankheitsprogression von 60 auf 68% steigt. Das würde bedeuten, dass bei 1000 chirurgischen Lungenbiopsien, bei den 1000 adäquate Gewebeproben gewonnen werden, 882 spezifische Diagnose gestellt werden können und davon 319 Patienten eine IPF haben werden. Unter der Annahme, dass alle davon eine Therapie erhalten, würde sich die 1-Jahres-Mortalität der 1000 Patienten von 26 auf 18 Patienten reduzieren und die Krankheitsprogression würde sich bei 217, anstatt bei 192 verlangsamen. Zusätzlich würde sich bei vielen Patienten eine andere, behandelbare ILD feststellen lassen. Zu berücksichtigen wäre allerdings, dass 17 Patienten durch den operativen Eingriff versterben würden, 61 Patienten eine Exazerbation und 65 eine respiratorische Infektion erleiden würden.

Die höhere Treffergenauigkeit und Sensitivität der chirurgischen Lungenbiopsie muss unter Berücksichtigung der höheren Mortalität im Vergleich zur bronchoskopischen Kryobiopsie in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und der Häufigkeit des Eingriffs in einer Klinik bewertet werden, falls es notwendig erscheint, den histopathologischen Befund eines UIP-Musters bei Patienten mit Verdacht auf eine IPF zu sichern. Neben den Kriterien der allgemeinen Operabilität

sollen bei ILD-Patienten folgende Kontraindikationen gegen eine chirurgische Lungenbiopsie berücksichtigt werden:

- Ruhehypoxämie SpO₂ < 90 % unter Raumluft
- TLCO < 40% des Sollwertes
- Schwere Restriktion mit einer totalen Lungenkapazität < 50 % des Sollwertes
- Pulmonale Hypertonie mit einem echokardiographisch geschätzten systolischen rechtsventrikulären Druck > 40 mmHg

Frage 5: Soll bei Verdacht auf IPF eine transbronchiale Lungenbiopsie (Zange) durchgeführt werden, um ein histologisches UIP Muster zu identifizieren?

In der internationalen Leitlinie wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt, die 945 Literaturstellen über die diagnostische Anwendung der konventionellen transbronchialen Biopsie (TBB) bei Patienten mit ILD ergab. Es konnten aber keine Studien identifiziert werden, welche den klinischen Outcome zwischen Patienten mit und ohne TBB verglichen.

Deswegen wurden Studien berücksichtigt, bei denen die diagnostische Trefferquote der TBB auf der Grundlage von MDD-basierten Entscheidungen ermittelt wurde. In dieser Hinsicht wurden sieben Studien ausgewählt, welche Patienten mit ILDs unbekannter Ursache, auch solche mit UIP Muster im HRCT, einschlossen (111, 114-119).

Die Analyse zeigte, dass die gewonnenen Proben in mehr als drei Viertel der Fälle qualitativ ausreichend waren (78%). In diesen qualitativ ausreichenden Proben konnte in knapp der Hälfte (43%) eine spezifische Diagnose gestellt werden, während 57 % als unklassifizierbar beurteilt wurden. Analysierte man alle gewonnenen Proben, ohne Berücksichtigung der Qualität, konnte eine spezifische Diagnose nur in etwa einem Drittel der Fälle (36%) erreicht werden. Dieser Wert (36%) entspricht der diagnostischen Trefferquote.

Eine erhebliche Einschränkung dieser Studien liegt darin, dass keine Stratifizierung der Patienten nach HRCT-Muster durchgeführt wurde.

Als Komplikation wurden Pneumothorax (1 Studie, 5 von 49, 10.2%; 95% KI, 4.4–21.8%) und prolongierte Fistelung (1 Studie, 1 Studie; 3 von 49, 6.1%; 95% KI, 2.1–16.5%) beobachtet. Prozeduren-bezogene Todesfälle wurden in dieser einen Studie nicht berichtet.

Kommentar: Aus einer Studie mit nur 49 Patienten können keine Aussagen zu Komplikationsraten abgeleitet werden. Aus älteren Studien geht eine 30-Tage-Mortalität von 0,2 % und eine Komplikationsrate von 12.8 % hervor (120).

Zusammenfassende Beurteilung der Evidenz:

Durch die Anwendung der TBB bei im Vordergrund stehender Verdachtsdiagnose einer IPF bleibt die ILD bei etwa 64% der Patienten unklassifizierbar. In 36% der Fälle kann eine spezifische Diagnose erreicht und somit eine chirurgische Biopsie vermieden werden.

Positive Konsequenz: Vermeidung einer chirurgischen Biopsie in 36%

Negative Konsequenz: Hoher Anteil ohne Diagnose (64%)

Empfehlung zur transbronchialen Zangenbiopsie (starker Konsens):

Eine transbronchiale Zangen-Biopsie soll in der Diagnostik der IPF bei Patienten mit sicherem UIP Muster im HRCT nicht durchgeführt werden.

Für Patienten mit anderen HRCT-Mustern wird keine Empfehlung ausgesprochen.

Wertung

Die Evidenz über die diagnostische Präzision der TBB bei Patienten mit Verdacht auf IPF ist sehr gering. Das Expertenpanel war sich einig, von einer TBB bei Patienten mit sicherem UIP Muster im HRCT abzuraten. Dies wurde begründet mit der niedrigen Wahrscheinlichkeit, eine alternative Ursache beim sicheren UIP Muster zu finden.

Frage 6: Ist für Patienten mit einer neu entdeckter ILD unklarer Ursache, bei denen der klinische V.a. eine IPF besteht, die transbronchiale Lungen-Kryobiopsie (Transbronchial Lung Cryo Biopsy, TBLC) eine gute Alternative zur chirurgischen Lungenbiopsie (SLB), um eine histopathologische Diagnose eines UIP Musters ausreichend sichern zu können?

In der internationalen Leitlinie wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt, bei der keine randomisiert kontrollierte vergleichende Studie zwischen TBLC und chirurgischer Lungenbiopsie bzgl. klinischer Endpunkte identifiziert werden konnte. Daher wurden Studien selektiert, die die diagnostische Ausbeute analysierten. In die Auswertung gingen 13 von 25 Studien ein (109, 110, 116, 118, 119, 121-130), die Patienten mit ILD unklarer Genese einschlossen, aber solche mit einem UIP Muster im HRCT nicht ausnahmen.

Die Auswertung der Evidenz durch die internationale Leitlinie ergab, dass in der Mehrzahl der Fälle mit der Kryobiopsie eine adäquate Biopsie gewonnen werden konnte (10 Studien; 720 von 749: 96%; 95% KI, 94–97%). Bei Gewinnung adäquaten Materials konnte eine spezifische Diagnose in mehr als 4/5 der Fälle gestellt werden (13 Studien; 692 von 833: 83%; 95% KI, 80–85%); die übrigen Fälle wurden als unklassifizierbar gewertet. Der diagnostische Gewinn wurde mit 80% kalkuliert (692 von 862 in 13 Studien; 95% KI, 77–83%). Die in zeitlichem Zusammenhang mit der TBLC assoziierte Gesamtmortalität betrug 2.7% (7 Studien; 15 von 597, 95% KI, 1.7–4.3%); einige Todesfälle wurden allerdings in Zusammenhang mit der Grunderkrankung gesehen. Die Prozedur-assoziierte Mortalität wurde mit 0.2% errechnet (3 Studien; 1 von 427, 95% KI, 0.04–1.3%). Weitere Komplikationen umfassten akute Exazerbationen (3 Studien; 1 von 82, 1.2%; 95% KI, 0.2–6.6%), Blutungen (6 Studien, 28 von 541, 5.2%; 95% KI, 3.6–7.4%) incl. schwerer Blutungen (8 Studien; 5 von 674, 0.7%; 95% KI, 0.3–1.7%), länger anhaltende Fistelungen (2 Studien; 47 von 352, 13.4%; 95% KI, 10.2–17.3%), und respiratorische Infekte (3 Studien; 3 von 409, 0.7%; 95% KI, 0.2–2.1%).

Die internationale Leitlinie wertete diese Daten wie folgt: auf 1000 durchgeführte transbronchiale Kryobiopsien kommen 950 adäquate Biopsate und es können 790 Diagnosen gestellt werden (und somit ggf. auch chirurgische Lungenbiopsien vermieden werden). 210 Patienten werden demnach trotz TBLC nicht diagnostiziert bleiben, von denen die Mehrzahl dann chirurgisch biopsiert würde. 2 Patienten würden als Folge der TBLC versterben und 12 eine akute Exazerbation erleiden.

Zusammenfassend errechnet die internationale Leitlinie, dass mittels TBLC in 96% (95% CI, 94–97%) der Patienten adäquates Material gewonnen wird und eine chirurgische Lungenbiopsie in 80% (95% KI, 77–83%) vermieden wird. Im Vergleich mit der chirurgischen Lungenbiopsie wird die Rate Prozedur assoziierter pulmonaler Infekte bei der TBLC als geringer eingestuft und ein Trend zu einer geringeren Mortalität errechnet. Dem gegenüber wird bei ca 20% der Patienten (95% KI, 17–23%) trotz Biopsie keine Diagnose gestellt. Im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie wird eine höhere Rate an Blutungen oder persistierender Fistelungen festgestellt.

Für die Erstellung der D-A-CH Leitlinie wurde eine ergänzende Literatursuche zur TBLC für Publikationen nach dem Analysezeitpunkt der internationalen Leitlinie durchgeführt und die Resultate auf ergänzende Aussagen analysiert.

Es wurden seit Datenbankschluß der internationalen Leitlinie 5 prospektive und 8 retrospektive Studien identifiziert.

Eine prospektive Studie untersuchte dabei die Blutungskomplikationen im Vergleich zwischen konventioneller Zangen- und Kryo-TBB und zeigte, dass die Rate klinisch relevanter Blutungereignisse nach Kryobiopsie häufiger ist (16.2% vs. 4.2%, $p < 0.05$), während letale Blutungen allerdings nicht auftraten (131). Sicherheitsaspekten widmete sich u.a. auch die Studie von Hagmeyer, die ein optional konsekutives Vorgehen einer chirurgischen Lungenbiopsie nach TBLC analysierte (132). Nach einer initial hohen Morbititäts- und Mortalitätsrate wurde die Prozedur angepasst und nun deutlich niedrigere Komplikationsraten gefunden.

Zwei prospektive Studien analysierten die Übereinstimmung mittels TBLC und SLB gewonnener Proben; in beiden Studien folgte die SLB unmittelbar einer TBLC in der gleichen Sitzung. Die Studie von Romagnoli fand bei $n = 21$ eingeschlossenen Patienten in 2 Zentren eine Übereinstimmung der histopathologischen Resultate mit einem $\kappa = 0.22$ (95% KI, 0.01-0.44) und schlussfolgerte, dass wenn eine SLB nach TBLC nicht stattgefunden hätte, in 51% der Fälle eine andere Diagnose und demzufolge Therapie erfolgt wäre (133). Die multizentrische Studie von Troy et al. zeigte hingegen bei $n = 65$ Patienten eine histopathologische Übereinstimmung zwischen TBLC und SLB von 70.8%, $\kappa = 0.70$ (95% KI, 0.55-0.86).

Kommentar: Bei kritischer Bewertung der Studien ist die geringe Fallzahl der Romagnoli Studie eine wesentliche Limitation, die leicht zur Überbewertung der Daten verleiten kann. Bei Gewinnung adäquater Proben trug die TBLC auch in dieser Studie gleich häufig zur abschließenden MDD Diagnose bei wie die SLB. Die Studie von Troy et al. (134) an 65 Patienten zeigt, in Kenntnis der generell niedrigen kappa-Werte, mit einem kappa von 0,7 eine gute Übereinstimmung zwischen TBLC und SLB.

Eine große monozentrische Kohorte von 699 Patienten ergab zudem, dass mindestens 2 Biopsien aus verschiedenen Lokalisationen entnommen werden sollten (135). Die Größe der Biopsien kann dabei sehr unterschiedlich sein, gemäß einer retrospektiven Analyse liegt diese zwischen 1,5 und 136,7 mm², im Mittel bei 64,2 mm², während der Durchmesser zwischen 6 bis 31 mm, im Mittel bei 8,7 mm liegen kann (129). Eine Review kommt unter Betrachtung der bis zur Publikation vorliegenden Daten zur Empfehlung, dass der Durchmesser der Kryobiopsie mindestens 5 mm betragen soll, um eine gute histologische Analyse zu erlauben (136). Ein erheblicher Vorteil der Kryobiopsie gegenüber der TBB ist aus Sicht des analysierenden Pathologen die weitgehende Abwesenheit von Quetschartefakten.

Eine Balloneinlage kann die Kontrolle schwerer, periprodezuraler Hämorrhagien verbessern; die Mortalitätsrate lag bei 0.4% (135). Auch aus Deutschland liegen mittlerweile „real life“ Daten vor (137), die die international errechneten Daten bzgl. adäquaten Materials und finaler Diagnoseaussage bestätigen; zudem wurde berichtet, dass bei Patienten mit deutlich eingeschränkten Funktionswerten eine Kryobiopsie durchführbar war. Mittlerweile wurden auch Zahlen zur 30-Tagesmortalität in retrospektiven monozentrischen Analysen angegeben, die sich in den einzelnen Berichten unterscheiden: die Spannbreite reicht von 0% (137, 138) über 1,4% (ambulant) bis 5.9% (stationär) (135, 139-141). Bezüglich der Frage der mit einer TBLC assoziierten Kosten im Vergleich zur Zangen- und chirurgischen Biopsie fand ein systematischer Review eine

diagnostische Aussagekraft von 84.4% vs. 64.3% vs. 91.1% und eine Kostenersparnis für die TBLC in Höhe von £210 je Patient im 1. und £647 in den Folgejahren (142).

Empfehlungen zur transbronchialen Lungen-Kryobiopsie (starker Konsens):

Zusammenfassend bewerteten die Mitglieder der D-A-CH Leitlinie im Unterschied zur internationalen Leitlinie die Kryobiopsie gegenüber der chirurgischen Biopsie aus folgenden Gründen als vorteilhaft:

- a) die diagnostische Aussagekraft und die Nebenwirkungsraten werden im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie nicht als nachteilig gewertet.
- b) der finanzielle Aufwand der TBLC wird im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie als geringer erachtet und es wird erwartet, dass weitaus weniger Patienten eine TBLC als einen chirurgischen Eingriff ablehnen.
- c) es können Patienten mit einer deutlich fortgeschrittenen ILD mit der TBLC als mittels chirurgischer Lungenbiopsie biopsiert werden. Dies kann auch für Ältere und ggf. Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen der Fall sein. Somit wird erwartet, dass durch die TBLC der Anteil unklassifizierbarer ILDs reduziert werden kann.

Die Leitliniengruppe empfiehlt jedoch, die u.a. Aspekte zur Technik und Sicherheit der Kryobiopsie unbedingt zu beachten (143). Kritisch anzumerken ist, dass die Prozedur bisher nicht international standardisiert ist und bisher nur wenige, teils widersprüchliche Daten aus kontrollierten Studien zur TBLC im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie vorliegen. Weitere Forschung zu dem Thema wird angeregt.

Technik der transbronchialen Lungen-Kryobiopsie:

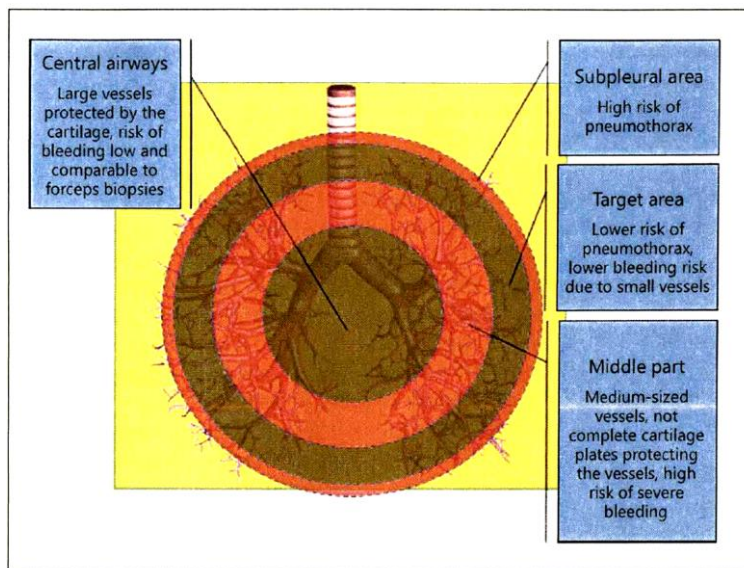
Eine internationale Expertenkommission nimmt ausführlich Stellung zur Technik und zu Sicherheitsaspekten einer transbronchialen Lungen-Kryobiopsie (TBLC) (143), der sich die Leitliniengruppe mit geringen Modifikationen anschließt.

Folgende Sicherheitsaspekte und Kontraindikationen sind bei Durchführung einer TBLC zu berücksichtigen: (siehe auch Abb. 6):

- a. Wir empfehlen eine TBLC in Intubation in tiefer Anästhesie oder Vollnarkose durchzuführen. Diese sollte in einem auch mit Notfallequipment ausgestatteten Bronchoskopieraum oder OP-Raum durchgeführt werden.
- b. Wir empfehlen für das Atemwegsmanagement entweder einen Tubus, optimalerweise in Kombination mit einem Bronchusblocker / Fogarty Ballon zur (präventiven) Blutungskontrolle oder mit einer starren Technik. Hierbei kann ggf. auf eine Balloneinlage verzichtet werden.
- c. Wir empfehlen, mindestens 2 Biopsien aus mindestens 2 Segmenten 1 cm von der viszeralen Pleura entfernt zu entnehmen. Falls möglich, sollten hierbei mindestens 5 mm durchmessende Kryobiopsien gewonnen werden
- e. Wir empfehlen, die Biopsien unter Durchleuchtung durchzuführen
- f. Ort und Anzahl der Biopsien sollten prä-interventionell festgelegt werden und nicht in Arealen schwerer Fibrose erfolgen

g. Die Interventionen sollten nur in einem Zentrum, das in der Durchführung solcher Eingriffe und des Komplikationsmanagements sehr erfahren ist, durchgeführt werden

Abbildung 6 ((143) mit Genehmigung):



Folgende Sicherheitsaspekte bei der TBLB sind relevant:

- Die hauptsächlichen Risiken sind Pneumothorax und Blutung. In Einzelfällen wurden akute Exazerbationen und Todesfälle beschrieben.
- Kontraindikationen einer TBLB sind Blutungsdiathesen, fortgeführte Antikoagulantienbehandlung mit Thienopyridinen, andere neue Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen $<50 \times 10^9 /L$.
- Eine wahrscheinliche (sPAP > 40 mmHg) oder nachgewiesene pulmonale Hypertonie (mPAP ≥ 25 mmHg im Rechtsherzkatheter), da die Blutungsbereitschaft hierbei erhöht erscheint.
- Je nach klinischem Bild FVC $<50\%$ und/oder TLCO $<30\%$ Soll
- Relevante Komorbiditäten (zB manifeste Herzinsuffizienz, schweres Emphysem)

Frage 7: Sollen Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Genese mit dem klinischen Verdacht auf eine IPF in einer multidisziplinären Konferenz ihre Diagnose erhalten?

Datenlage: Eine systematische Suche ergab 189 Literaturstellen, aber es konnten keine Studien identifiziert werden, die 1.) die klinischen Ergebnisse aus einer singular-disziplinären Diagnostik (SDD, entweder ein einzelner Diagnostiker oder mehrere aus einer Disziplin) mit der einer multidisziplinären Diagnostik (MDD) verglichen oder 2.) die Entscheidungskriterien der SDD berichteten und zur MDD in Bezug setzten. Daher wurden Vergleichsstudien analysiert und 5 von 17 zur Analyse ausgewählt (65, 144-147). Zahlreiche Studien konnten nicht berücksichtigt werden, da sie lediglich interindividuelle Unterschiede und nicht SDD versus MDD verglichen. In den Jahren 2017 und 2018 sind keine neuen Arbeiten erschienen, die den oben genannten Kriterien gerecht würden und in der D-A-CH Version der Leitlinie berücksichtigt werden müssten.

Eine Studie rekrutierte Patienten mit einer SDD-Diagnose IPF (65) und vier Studien rekrutierten Patienten mit einer SDD-Diagnose unterschiedlicher ILDs einschließlich der IPF (144-147). Nach einer

MDD wurde die Diagnose mit der einer SDD verglichen. In drei Studien erfolgte die SDD durch einen Pneumologen (65, 144, 145), in einer durch einen Pneumologen oder Internisten (146) und in einer weiteren durch mehrere Pathologen (147). In drei Studien wurde die MDD-Diagnose durch einen Pneumologen, einen Radiologen und einen Pathologen (65, 144, 146), in einer durch einen Radiologen und einen Pathologen (65) und in einer weiteren durch einen Pneumologen und einen Pathologen (147) gestellt.

Entscheidungsgrundlagen. Bei 1000 diagnostischen Entscheidungen ist in 700 eine Übereinstimmung zwischen MDD und SDD zu erwarten. Akzeptiert man die MDD als Referenzstandard muss man davon ausgehen, dass die verbleibenden 300 Patienten potentiell inkorrekt oder verspätet therapiert oder unnötiger Diagnostik unterzogen werden.

Positive Konsequenzen. SDD ist der effizientere diagnostische Zugang im Vergleich mit dem erhöhten Aufwand der MDD.

Negative Konsequenzen. Akzeptiert man die MDD als Referenzstandard dann zeigt die SDD eine suboptimale Übereinstimmung von 70% (Spannweite: 47-87%).

Schlussfolgerung. Die Leitliniengruppe empfiehlt die MDD als zu bevorzugende diagnostische Vorgehensweise, da die Gefahr, dass bei der SDD bis zu 30% der Patienten eine falsche oder verzögerte Therapie oder zusätzliche Diagnostik erhalten, als nicht akzeptabel erscheint. Die Gruppe ist der Meinung, dass der Wert der MDD beim HRCT-Muster der wahrscheinlichen UIP, der unbestimmten ILD und der alternativen ILD sowie bei widersprüchlichen klinischen, radiologischen und/oder histologischen Befunden am größten ist. Es gab erhebliche Diskussionen, was eine MDD beinhalten sollte, und bis weitere Studien zur Optimierung abgeschlossen sind, empfiehlt die Leitliniengruppe, dass sie aus der Interaktion zwischen einem Pneumologen (und bei Bedarf einem Rheumatologen), einem Radiologen und einem Pathologen (sofern cytologische oder histologische Befunde vorliegen) besteht. Der modus operandi ist vom Kliniker festzulegen und kann eine Präsenzkonferenz, eine Telephonkonferenz oder ein schriftlicher oder elektronischer und kommentierter Dokumentenumlauf sein. Eine Präsenzkonferenz wird empfohlen, wenn diskrepante Befunde zu diskutieren sind.

Im Mittel lag die Übereinstimmung zwischen MDD und SDD bei 70% (47 – 87%), aber der Cohns kappa Koeffizient lag nur bei moderaten 0,331 (95% KI: 0,269 – 0,392). Diese Schätzungen konnten die Leitliniengruppe nicht überzeugen. Hierzu trugen bei: das Risiko eines systematischen Rekrutierungsfehlers durch Auslassen von diagnostischen Problemfällen, einer non-konsekutiven Rekrutierung, die Inkonsistenz der Schätzwerte, die kleinen Fallzahlen und die mögliche Fallselektion.

Empfehlung zur Multidisziplinären Diskussion (starker Konsens):

Die MDD stellt aus Sicht der Leitliniengruppe den diagnostischen Goldstandard dar.

Eine erste MDD soll mit allen klinischen Informationen und mit HRCT zur Festlegung des weiteren Procederes stattfinden.

Nach Eingang der invasiven Diagnostik sollen die endgültige Diagnose und das weitere Procedere in einer zweiten MDD festgelegt werden.

Frage 8: Sollen bei Patienten mit neu entdeckter ILD unbekannter Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF Biomarker im Serum gemessen werden, um die Diagnose einer IPF zu erhärten?

Die Literatursuche wurde aufgrund von Expertenwissen auf 4 Serumbiomarker eingeschränkt: MMP7, SP-D, CCL18 und KL-6. Eine systematische Literaturrecherche hat 429 publizierte Artikel ergeben, keine dieser Studien hat allerdings getestet, inwieweit die Messung von Serumbiomarkern sich auf den klinischen Verlauf bzw. das Überleben von Patienten mit IPF auswirkt.

MMP7: Es fanden sich mehrere Studien, die die diagnostische Wertigkeit von MMP7 Serumkonzentrationen in Bezug auf die Diskriminierung von IPF gegenüber anderen ILDs getestet haben. Zwei wurden berücksichtigt (148, 149). In einer Studie wurde die Unterscheidung von IPF versus einer heterogenen Vergleichsgruppe, die diverse andere ILDs beinhaltete, getestet (148). In einer weiteren wurden die MMP7-Serumwerte von IPF-Patienten im Vergleich zu jeweils einer Gruppe von NSIP-, EAA-, Sarkoidose-, Kollagenose- Patienten sowie Medikamenten induzierter ILD verglichen (149). MMP7-Serumwerte hatten eine mediane Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und diagnostische odds ratio von 71,7%, 64,4%, 68,4% und 4,7.

SP-D: Für SP-D Serumwerte wurden 16 Artikel zur diagnostischen Aussagekraft publiziert. Nur eine Studie wurde berücksichtigt, diese zeigte eine Sensitivität von 70,0 % und Spezifität von 65,0 %, eine Genauigkeit von 68,5 % und eine diagnostische odds ratio von 3,1 (148).

CCL18 und KL-6: Es wurden keine validen Studien zur diagnostischen Aussagekraft von CCL18 und KL-6 Serumwerten gefunden. Serumwerte dieser Marker erlauben keine Diskriminierung zwischen IPF versus anderen ILDs.

Schlußfolgerung:

Die zu CCL18 und KL-6 publizierten Daten lassen nicht den Rückschluss zu, dass einer dieser Serumbiomarker eine diagnostische Wertigkeit in der Diskriminierung der IPF gegenüber anderen ILD-Erkrankungen aufweist. Für MMP7 zeigen zwei Studien eine mediane Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und diagnostische odds ratio von 71,7%, 64,4%, 68,4%, und 4,7, während für SPD eine Studie eine Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und diagnostische odds ratio von 70,0%, 65,0%, 68,5%, und 3,1 aufwies. In die klinische Praxis übersetzt heißt dies, dass sowohl MMP7 als auch SPD Serumwerte in mehr als der Hälfte der Patienten eine korrekte Diagnose anzeigen, bei ca. einem Drittel der Patienten jedoch eine inkorrekte Einordnung suggerieren. Insgesamt wird auf Basis dieser Daten die diagnostische Wertigkeit der genannten Serum-Biomarker derzeit als unzureichend für den klinischen Einsatz eingestuft.

Empfehlung zu Biomarkern zur Diagnose einer IPF (starker Konsens):

Bei Patienten mit neu diagnostizierter ILD unbekannter Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF soll in der weiterführenden Abklärung zur Diagnosestellung einer IPF und Diskriminierung gegenüber anderen Erkrankungen keine Messung der Serumwerte von MMP7, SPD, CCL18 oder KL-6 erfolgen.

12. Diagnosekriterien

Für die Diagnose einer IPF werden die Kriterien 1 und 2 oder 1 und 3 vorausgesetzt:

- 1) Ausschluss einer ILD bekannter Ursache (z.B. durch Exposition gegenüber inhalativen Noxen, Kollagenosen und andere Systemerkrankungen, medikamenten-induzierte ILD, etc) und entweder 2 oder 3:
- 2) Vorhandensein eines UIP-Musters im HRCT (s. Abb. 1 und Tab. 2)
- 3) Spezifische Kombinationen von HRCT und Histologie (s. Tab. 5).

Bei Verdacht auf IPF werden alle Patienten hinsichtlich möglicher Ätiologien der ILD abgeklärt. Hierzu empfiehlt sich in deutschsprachigen Ländern die Zuhilfenahme eines standardisierten Fragebogens, den die klinische Sektion der DGP entwickelt hat (68). Falls eine mögliche Ursache evaluiert werden kann, soll diese durch weitere Abklärung bestätigt oder verworfen werden. Bleibt die Ursache respektive die Diagnose trotz breiter Abklärung weiterhin unklar, werden die Befunde in der MDD besprochen und die Diagnose einer IPF gestellt, falls HRCT und Histologie für das Vorliegen eines UIP-Musters IPF sprechen (s. Tab 5).

Tabelle 5: Kombination aus HRCT und Histopathologie in der Diagnostik der IPF

Verdacht auf IPF		Histopathologie			
		UIP	wahrscheinlich UIP	Unbestimmtes Muster	Alternative Diagnose
HRCT Muster	UIP	IPF	IPF	IPF	Keine IPF
	wahrscheinlich UIP	IPF	IPF	IPF (wahrscheinlich)*	Keine IPF
	Unbestimmtes Muster	IPF	IPF (wahrscheinlich)*	Unklassifizierbare ILD**	Keine IPF
	Alternative Diagnose	IPF (wahrscheinlich)*/ keine IPF	Keine IPF	Keine IPF	Keine IPF

Legende:

* Die Diagnose einer IPF ist wahrscheinlich, wenn nach Ausschluss alternativer Ursachen eines der folgenden Merkmale zutrifft:

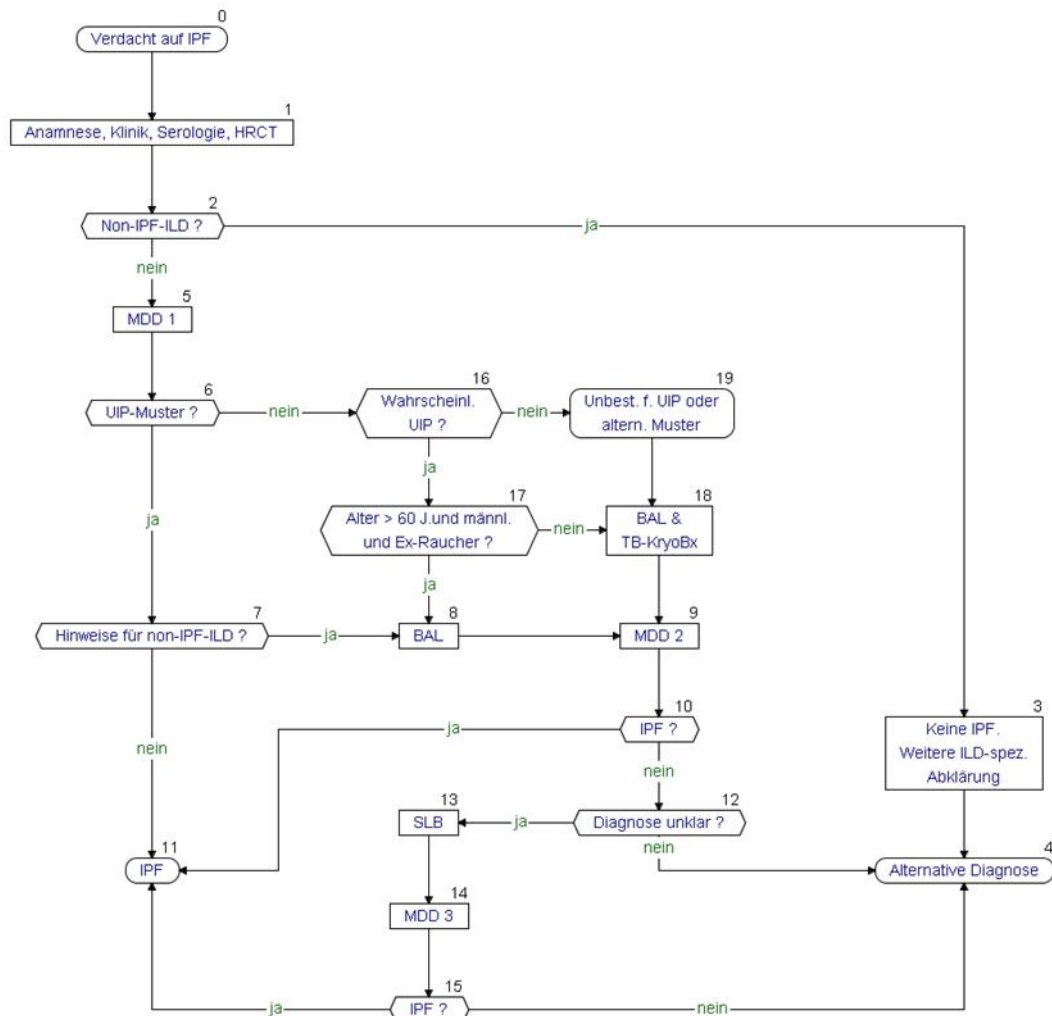
- Mäßig bis starke Traktionsbronchiektasien und Bronchioloktasen (definiert als milde Traktionsbronchiektasien in vier oder mehr Lungenlappen einschließlich Lingula oder mäßig bis starke Traktionsbronchiektasien in zwei oder mehr Lappen) bei einem Mann über 50 Jahre oder bei einer Frau über 60 Jahre
- Extensive (>30%) Retikulationen im HRCT und Alter >70 Jahre
- Erhöhte neutrophile Granulozyten und/oder Abwesenheit von Lymphozyten in der bronchoalveolären Lavage
- Multidisziplinäre Falldiskussion einigt sich auf die sichere Diagnose einer IPF

** Unbestimmtes Muster

- Ohne aussagekräftige Biopsie ist eine IPF unwahrscheinlich
- Mit aussagekräftiger Biopsie kann eine Re-Klassifikation zu einer spezifischeren Diagnose durch die multidisziplinäre Falldiskussion und/oder zusätzlicher Konsultation erfolgen

Bei Nachweis einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) und Verdacht auf IPF (zB bilaterale pulmonale Infiltrate in Röntgen Thorax oder Computertomographie (CT), bilaterales basales Knisterrasseln, Alter \geq 60 Jahre), unerklärte Belastungsdyspnoe und/oder Husten sollten zunächst andere Ursachen für eine ILD ausgeschlossen werden. Dies betrifft vor allem Patienten mittleren Alters (>40 Jahre und < 60 Jahre) und Patienten mit einem Risiko für eine familiäre ILD. In solchen Fällen sollten andere Ursachen für eine ILD wie eine exogen-allergische Alveolitis, eine Kollagenose-assoziierte ILD, Pneumokoniosen oder Medikamente gründlich evaluiert werden. Dazu ist eine Vorstellung in einer ersten MDD erforderlich. Wird keine spezifische Diagnose gestellt, müssen die Klinik, der Befund der hochauflösenden Computertomographie (high-resolution CT; HRCT) und ggf. einer bronchoalveolären Lavage und/oder Kryobiopsie oder chirurgischen Lungenbiopsie in einer zweiten MDD evaluiert werden (150). Die Diagnose der IPF erfordert eine spezifische Kombination aus HRCT und (falls vorhanden) Histologie (Tabelle 5: Kombination HRCT und Histopathologie).

Abbildung 7: Algorithmus zum ILD Diagnoseprozess



Legende:

*Box 13: Oder TBLC falls noch nicht erfolgt und nicht kontraindiziert: Eine chirurgische Lungenbiopsie muss individuell von der klinischen Situation des Patienten abhängig gemacht werden und ist nicht indiziert bei Patienten mit hohem Risiko für intra-, peri- oder postoperative Komplikationen (zB schwere Hypoxaemie in Ruhe und/oder schwere pulmonale Hypertonie mit einer Diffusionskapazität von <40% Hämoglobin korrigiert; (151).

UIP: usual interstitial pneumonia

Empfehlungen zum Diagnoseprozess und zur Histologiegewinnung (Konsens):

1. Bei Patienten mit V.a. IPF und UIP HRCT Muster ohne klinische Hinweise auf eine andere ILD soll KEINE BAL und KEINE Biopsie durchgeführt werden.
2. Bei Patienten mit V.a. IPF und UIP HRCT Muster MIT klinischen Hinweisen auf eine andere ILD (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.

Kommentar: Alle Empfehlungen betreffend Kryobiopsie und chirurgische Lungenbiopsie gelten nur unter Einhaltung der patientenbezogenen Sicherheitskriterien und wenn sowohl die technischen Voraussetzungen als auch die Erfahrung am durchführenden Zentrum gewährleistet sind.

13. Wissenschaftliche Fragen und Ausblick

Die Expertenkommission ist der Meinung, dass ein dringender Bedarf besteht, die diagnostischen Verfahren bei interstitiellen Lungenerkrankungen weiterzuentwickeln und zu validieren. Dies betrifft Studien zur Rolle klinische Parameter, des HRCT, der Bronchoskopie, der Histopathologie und von Biomarkern.

Klinische Parameter

Wie soll der beobachtete individuelle Krankheitsverlauf in den diagnostischen IPF Algorithmus integriert werden? Welche Rolle spielen in diesem Zusammenhang Patienten-zentrierte Messungen wie die Hand-held Spirometrie, die Akzelerometrie oder die Sättigungsmessung? Wären solche Patienten-zentrierten Messungen, die grundsätzlich mit hoher Frequenz durchgeführt werden können, evtl. sogar sensitiver als periodische Messungen der Lungenfunktion und des Gasaustausches an den Zentren? Sollte zur Abschätzung der Prognose ein systematisches Screening bezüglich Komorbiditäten Teil der diagnostischen Evaluation sein? In welchem Ausmaß trägt bei Patienten mit vermuteter IPF und einem wahrscheinlichen UIP Muster im HRCT der Nachweis einer Krankheitsprogression im Verlauf zur Validierung der Diagnose IPF bei und welchen Einfluss nimmt eine anti-fibrotische Therapie hierauf?

Das Abwarten des natürlichen Krankheitsverlaufs zur Diagnosesicherung einer IPF setzt voraus, dass die Mehrzahl der IPF Patienten in einer bestimmten Zeit progredient ist. Eine solche Strategie hat zwangsläufig zur Folge, dass den hierfür in Frage kommenden Patienten eine antifibrotische Therapie während dieser „wait and watch“ Phase vorenthalten wird. Die sichere, intraindividuelle Identifizierung des „proredienten chronisch fibrosierenden“ Phänotyps anhand eines oder mehrerer, klinischer Parameter oder valider Biomarker hat daher für die IPF, aber auch über die IPF hinaus, grundsätzliche Bedeutung. Zur Beantwortung dieser Fragen werden weitere Studien durchgeführt werden müssen.

HRCT

Welche diagnostische Bedeutung haben Umfang und Verteilungsmuster der Traktionsbronchiektasen bei Patienten mit Verdacht auf IPF und fehlenden Honigwaben im HRCT? Dies umfasst auch die Frage nach dem relativen diagnostischen Stellenwert von zentralen Bronchiektasen und peripheren Bronchioloektasen. Kann der Nachweis eines Mosaikmusters, unterstützt durch ein evtl. obligat durchzuführendes Expirations-CT, Patienten mit einer chronischen exogen allergischen Alveolitis von IPF Patienten unterscheiden? Wie kann ein Mosaikmuster quantifiziert werden und kann eine

standardisierte Quantifizierung dazu beitragen das UIP-Muster einer IPF von dem UIP-artigen Muster einer chronischen exogen allergischen Alveolitis zu differenzieren? Können aus der Art und dem Ausmaß der Milchglasstrübung Untergruppen gebildet werden (durch subjektive Einschätzung oder automatisierte Methoden) zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer IPF? Nimmt die kraniokaudale Verteilung der fibrotischen Veränderungen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer IPF Diagnose? Wie wird die HRCT Interpretation beeinflusst durch die Qualität und Quantität der verfügbaren klinischen Information (Alter, Begleiterkrankungen, inhalative Noxen etc.)? Können mit Hilfe der künstlichen Intelligenz nicht nur die korrekte Diagnose, sondern auch ein „progredienter chronisch fibrosierender“ Phänotyp aus einem singulärem HRCT abgeleitet werden? Können die im Rahmen der Lungenkrebsfrüherkennung nicht selten zu beobachtenden „Interstitial Lung Abnormalities“ (ILA, interstitielle Lungenauffälligkeiten) auf der Basis radiologischer Kriterien weiter differenziert werden in solche, die eine Frühformen einer IPF darstellen und somit einer weiteren Diagnostik und Therapie bedürfen und anderen, im weiteren Verlauf möglicherweise nicht progredienten und daher unbedeutenden Veränderungen?

BAL und transbronchiale Lungenbiopsie mittels Bronchoskopie

Eignen sich neuartige diagnostische Verfahren unter Ausnutzung künstlicher Intelligenz und molekularer Signaturen aus Bürstenabstrichen, Spülungen oder Zangenbiopsien oder chemischer Signaturen z.B. in der Ausatemluft (elektrische Nase) oder im exhalieren Atemkondensat zur sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung der IPF zu anderen ILDs? Wie oft liefern das Zelldifferentialbild der BAL, die Histopathologie aus transbronchialen Lungenbiopsien, sowie mittels maschinellem Lernen generierte molekulare Profile aus transbronchialen Lungenbiopsien (121, 122) zusätzliche relevante Informationen zur Diagnosestellung einer IPF? Gelingt eine international konsenterte Definition des Fibroblastenfokus und auch des mikroskopischen honeycombs, gefolgt von der standardisierten Anwendung dieser Definition bei der histopathologischen Befundung?

Lungenkryobiopsie

Experten, die mit der Methodik vertraut sind, sollten – basierend auf den bereits publizierten Empfehlungen (143) – einen international akzeptierten Standard zur Durchführung der Lungenkryobiopsie weiterentwickeln, damit die Nutzen/Risiko Abwägung zugunsten einer optimalen diagnostischen Ausbeute bei möglichst niedriger Komplikationsrate verbessern und die Grundlage für internationale, Multicenterstudien schaffen. Hierfür werden möglicherweise noch weitere Vergleichsstudien und prospektive Registerstudien notwendig sein.

Histopathologie

Wie oft verändert das Ergebnis einer chirurgischen Lungenbiopsie oder einer Kryobiopsie die finale Diagnose in Abhängigkeit des zugrunde liegenden HRCT Musters? Gibt es diesbezüglich relevante Unterschiede zwischen der chirurgischen und der Kryobiopsie? Welchen Einfluss hat eine chirurgische Lungenbiopsie oder die Kryobiopsie auf lungenfunktionelle Parameter und klinische Endpunkte zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Biopsie?

Genetische Marker und Beratung

Ist die IPF eine vererbare Erkrankung? Welche genetischen Marker liegen bei Patienten vor, bei denen die klinische Manifestation auf eine familiäre IPF oder eine familiäre interstitielle Pneumonie hindeutet, aber trotz molekulargenetischer Untersuchungen keine der bis dato identifizierten Marker oder Genmutationen gefunden wurden? In welcher Beziehung stehen Mutationen oder abnorme genetische Marker und intrinsische (z.B. Mikroaspiration, Lungenmikrobiom, abnormaler gastroösophagealer Reflux) oder extrinsische/Umwelt-bedingte Faktoren? Sollten alle IPF Patienten

genetisch beraten werden? Obwohl genetische Varianten einen Teil des Risikos der Entwicklung einer sporadischen IPF oder einer familiären Form einer interstitiellen Lungenerkrankung (d.h. einer familiären IPF oder einer familiären interstitiellen Pneumonie) ausmachen, sind der klinische Nutzen und die klinische Anwendbarkeit dieser Varianten unklar und müssen daher in zukünftigen Studien ermittelt werden.

Andere Biomarker

Welches ist das optimale Vorgehen zum Ausschluss einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Bindegewebserkrankung und einer chronischen exogen allergischen Alveolitis? Welche Rolle kommt spezifischen Serumantikörpern zum Ausschluss bzw. Erhärtung des Verdachts auf eine chronische exogen allergische Alveolitis zu? Studien zu diagnostischen molekularen Biomarkern werden benötigt um a) die diagnostische Genauigkeit neuer potentieller Biomarker zu beurteilen; b) maschinelles Lernen zur Diagnosestellung einer IPF zu nutzen; c) molekulare Marker in die gegenwärtige multidisziplinäre Modalität der Diagnosestellung einer IPF einzugliedern. Neue Biomarker zur Diagnosestellung einer IPF könnten exhalative Marker (z.B. elektrische Nase, exhaliertes Atemkondensat), zirkulierende Marker (z.B. Serum/Plasmaproteine, zelluläre Marker, epigenetische Marker (miRNAs), mitochondriale DNA etc.) oder molekulare Signaturen aus Lungenproben (BAL, transbronchiale Biopsie, transbronchiale Lungenkryobiopsie, Lungenmikrobiom) umfassen, wobei möglichst wenig-invasive Methoden zur Probengewinnung herangezogen werden sollen. Welchen zusätzlichen Nutzen hat eine routinemäßige Untersuchung auf Keimbahn-Mutationen bzw. Polymorphismen oder die routinemäßige Bestimmung der Telomerlänge bei vermuteter bzw. gesicherter IPF?

Weitere offene Punkte, die den Rahmen der vorliegenden Leitlinie sprengen, umfassen Fragen nach dem optimalen Vorgehen zur Prognoseabschätzung, nach der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer IPF, nach der bestmöglichen Strategie zur Früherkennung einer IPF, sowie nach dem Vorgehen zur Erfassung von Begleiterkrankungen und der Bestimmung ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf bei IPF Patienten.

14. Zusammenfassung der Empfehlungen

Empfehlung zur Expositionsanamnese:

Für Patienten mit neu diagnostizierter ILD noch unklarer Ursache, die klinisch die Kriterien einer IPF-Verdachtsdiagnose erfüllen, soll eine detaillierte und vollständige Anamnese sowohl des Medikamentengebrauchs sowie der inhalativen Umgebungsexposition in standardisierter Form erfolgen, um mögliche Ursachen der ILD auszuschließen.

Empfehlung zur serologischen Testung:

Für Patienten mit neu entdeckter ILD noch unbekannter Ursache, bei denen ein klinischer Verdacht auf eine IPF besteht, sollen regelhaft serologische Tests durchgeführt werden, um Kollagenosen als mögliche Ursache der ILD zu identifizieren.

Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik:

Bei allen Patienten mit Verdacht auf IPF soll ein volumetrisches CT in high-resolution Technik ohne Röntgenkontrastmittel in Inspiration und Rückenlage durchgeführt werden. Eine zusätzliche Akquisition sequentieller HRCT-Schichten in Expiration sollte erfolgen, wenn eine Erkrankung der kleinen Atemwege abgeklärt werden soll (z.B. Bronchiolitis, EAA). Eine Akquisition in Bauchlage kann ergänzend durchgeführt werden. Ein bestehendes CT, das den o.g. Qualitätskriterien nicht entspricht soll nicht zur Diagnosefindung verwendet werden.

Wir empfehlen die Verwendung von vier HRCT-Diagnosekategorien, wie beschrieben in der Publikation der Fleischner Gesellschaft. Diese Kategorien umfassen ein "UIP-Muster", ein "wahrscheinliches UIP-Muster", ein "unbestimmt für UIP-Muster" und ein "alternatives Muster".

Bei der radiologischen Befundung soll eine adäquate Deskription Teil des Befundberichtes sein und die Diagnosekriterien und Klassifikation der Leitlinie sollen angewendet werden.

Empfehlung zur Histopathologie:

Bei der histologischen Befundung soll eine adäquate Deskription Teil des Befundberichtes sein und die Diagnosekriterien und Klassifikation der Leitlinie sollen angewendet werden.

Empfehlungen zur BAL:

Bei allen Patienten mit neu entdeckter ILD unklarer Ursache und dem klinischen Verdacht auf eine IPF soll eine BAL durchgeführt werden, wenn das HRCT kein eindeutiges UIP Muster zeigt.

Bei Vorliegen eines UIP Musters im HRCT kann eine BAL durchgeführt werden, wenn konkrete Hinweise für eine alternative Genese der Erkrankung vorliegen.

Empfehlung zur transbronchialen Zangenbiopsie:

Eine transbronchiale Zangen-Biopsie soll in der Diagnostik der IPF bei Patienten mit sicherem UIP Muster im HRCT nicht durchgeführt werden.

Für Patienten mit anderen HRCT-Mustern wird keine Empfehlung ausgesprochen.

Empfehlungen zur transbronchialen Lungen Kryobiopsie (TBLC)

Zusammenfassend werteten die Mitglieder der D-A-CH Leitlinie im Unterschied zur internationalen Leitlinie die Kryobiopsie gegenüber der chirurgischen Biopsie aus folgenden Gründen als vorteilhaft:

- a) die diagnostische Aussagekraft und die Nebenwirkungsraten werden im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie nicht als nachteilig gewertet
- b) der finanzielle Aufwand der TBLC wird im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie als geringer erachtet und es wird erwartet, dass weitaus weniger Patienten eine TBLC als einen chirurgischen Eingriff ablehnen.
- c) es können Patienten mit einer deutlich fortgeschrittenen ILD mit der TBLC als mittels chirurgischer Lungenbiopsie biopsiert werden. Dies kann auch für Ältere und ggf. Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen der Fall sein. Somit wird erwartet, dass durch die TBLC der Anteil unklassifizierbarer ILDs reduziert werden kann.

Die Leitliniengruppe empfiehlt jedoch, die u.a. Aspekte der Kryobiopsie unbedingt zu beachten (141). Kritisch anzumerken ist, dass die Prozedur bisher nicht international standardisiert ist und bisher nur wenige, teils widersprüchliche Daten aus kontrollierten Studien zur TBLC im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie vorliegen. Weitere Forschung zu dem Thema wird angeregt.

Empfehlungen zum Diagnoseprozess und zur Histologiegewinnung:

1. Bei Patienten mit V.a. IPF und UIP HRCT Muster ohne klinische Hinweise auf eine andere ILD soll KEINE BAL und KEINE Biospie durchgeführt werden.
2. Bei Patienten mit V.a. IPF und UIP HRCT Muster MIT klinischen Hinweisen auf eine andere ILD (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.

Kommentar: Alle Empfehlungen betreffend Kryobiopsie und chirurgische Lungenbiopsie gelten nur unter Einhaltung der patientenbezogenen Sicherheitskriterien und wenn sowohl die technischen Voraussetzungen als auch die Erfahrung am durchführenden Zentrum gewährleistet sind.

Empfehlung zur Multidisziplinären Diskussion:

Die MDD stellt aus Sicht der Leitliniengruppe den diagnostischen Goldstandard dar.

Eine erste MDD soll mit allen klinischen Informationen und mit HRCT zur Festlegung des weiteren Procederes stattfinden.

Nach Eingang der invasiven Diagnostik sollen die endgültige Diagnose und das weitere Procedere in einer zweiten MDD festgelegt werden.

Empfehlung zu Biomarkern zur Diagnose einer IPF:

Bei Patienten mit neu diagnostizierter ILD unbekannter Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF soll in der weiterführenden Abklärung zur Diagnosestellung einer IPF und Diskriminierung gegenüber anderen Erkrankungen keine Messung der Serumwerte von MMP7, SPD, CCL18 oder KL-6 erfolgen.

Für alle Empfehlungen bestand starker Konsens (> 95 % Zustimmung).