



Zielorgan Lunge: Vielfalt der fibrotischen Lungenerkrankungen

DDr. Gabriela Leuschner

Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München, LMU
gabriela.leuschner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Jürgen Behr

Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München, LMU

Inhalt

Einleitung
Epidemiologie und Pathophysiologie
Diagnostisches Vorgehen
Ätiologie und Spektrum verschiedener Lungenfibroseformen
Management
Ausblick
Fazit für die Praxis

Lecture board

Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Sonnweber
Ambulanz Pneumologie
Schwerpunkt Pneumologie der Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Innsbruck

OA Dr. Andreas Renner

Klinische Abteilung für Pulmologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Ärztinnen- und Ärztekammer für Niederösterreich, Wipplingerstraße 2, 1010 Wien

Redaktionelle Bearbeitung

Dr. Claudio Polzer



Eine Literaturliste ist auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.
Der Originalartikel ist erschienen in Die Innere Medizin 7/2025.
© Springer Verlag GmbH 2026

Punkte sammeln SpringerMedizin.at

Das E-Learning ist Teil des Diplom-Fortbildungsprogramms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

DFP-Punkte online, per Post oder E-Mail

Multiple-Choice-Fragebogen
bis 16. April 2027 beim
Springer Verlag eingereicht

Online

Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen unter www.springermedizin.at zur Verfügung.

Post

Prinz-Eugen-Straße 8-10
1040 Wien

E-Mail (eingescannter Test)

springer@springer.at

Approbation

Diese Fortbildung wird mit einem medizinischen DFP-Punkt approbiert.
Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Fortbildungs-ID

1069229

Kontakt

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
springer@springer.at
SpringerMedizin.at



Zielorgan Lunge: Vielfalt der fibrotischen Lungenerkrankungen

DDR. GABRIELA LEUSCHNER
PROF. DR. JÜRGEN BEHR

Interstitielle Lungenerkrankungen („interstitial lung disease“, ILD) umfassen über 200 Erkrankungen, die sich an peripheren bronchoalveolären Strukturen der Lunge manifestieren. Als Ursachen können exogene Noxen und endogene Faktoren identifiziert werden. Die Ätiologien der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) sind nicht vollständig geklärt, jedoch wurden Umweltbelastungen, Tabakrauch und genetische Polymorphismen als Risikofaktoren identifiziert. Bei fortschreitendem fibrotischen Verlauf spricht man vom Phänotyp der progredienten pulmonalen Fibrose.

Einleitung

Die ILD umfassen ein weites Spektrum von über 200 Differenzialdiagnosen, die sich an peripheren bronchoalveolären Strukturen manifestieren. Dabei wird das interstitielle Gewebe des Lungengerüsts durch entzündliche Infiltration und/oder fibrotisch-narbige Destruktion in unterschiedlichem Ausmaß geschädigt. Die Ursachen sind vielfältig und beinhalten exogene Noxen, wie Stäube oder Gase, Infektionen, Reaktionen auf Medikamente oder ionisierende Strahlen, sowie seltene, genetisch bedingte Stoffwechsel- und Speicherkrankheiten (Abb. 1).

Ein Teil der Erkrankungen, die sog. IIP, ist ätiologisch nicht aufgeklärt, wenngleich Risikofaktoren wie Umweltexpositionen, Tabakrauch und genetische Polymorphismen bekannt sind. Histopathologisch finden sich inflammatorische, teils granulomatöse und fibrosierende Prozesse, die sich im zeitlichen Verlauf verändern können, wobei mit zunehmender Krankheitsdauer häufig die fibrotische Komponente dominiert. Eine fibrotische Lungenerkrankung liegt vor, wenn der bindegewebige Umbau des Lungenparenchyms in der hochauflösenden Dünnschicht-computertomographie (HRCT) oder in der histologischen Untersuchung nachweisbar ist. Eine fortschreitende Umwandlung in fibrotisches Gewebe, begleitet von klinischer und radiologischer Verschlechterung, wird als progrediente pulmonale Fibrose (PPF) bezeichnet.

Epidemiologie und Pathophysiologie

Wenngleich ILD selten sind, werden sie zunehmend häufiger diagnostiziert. In einer Analyse des Großraums Paris betrug die Prävalenz 97,9/100.000 Fälle. Am häufigsten fanden sich Sarkoidose (30,2/100.000 Fälle; Anteil der Sarkoidose-Fälle mit Parenchymbeteiligung unklar [Anm. d. Lecture Boards]), „Connective tissue associated disease“ (CTD-ILD [=Kollagenose-assoziierte Erkrankung]: 12,1/100.000 Fälle) und idiopathische pulmonale Fibrose (IPF: 8,2/100.000 Fälle). Regional variiert die Häufigkeit der IPF: In der Asien-Pazifik-Region tritt sie häufiger auf (5,7–45,1/100.000), in Europa (3,3–25,1/100.000) und Nordamerika (24,0–29,8/100.000) seltener. Zwischen 18 und 32 % der ILD entwickeln sich zu einer PPF.

Bei der Lungenfibrose führen fibroproliferative, granulomatöse und/oder inflammatorische Prozesse zum Ersatz der normalen alveolären Gewebearchitektur durch Extrazellulärmatrix und Vernarbung. Beteiligt sind Signalwege für Blutgerinnung, Entzündung, Fibroblastenmigration und Proliferation sowie Gewebumbau und/oder -auflösung. Dies behindert die physiologische Regeneration und verursacht eine Organdysfunktion. Die genaue Pathogenese vieler ILD-Formen ist unklar; ätiologisch werden repetitive Gewebeschäden durch endogene oder exogene Noxen, Inflammation oder Autoimmunität, aber auch fehlgeleitete Reparaturmechanismen und Seneszenz verantwortlich gemacht.

Seit einigen Jahren wird den sog. interstitiellen Lungenanomalien (ILA) zunehmend Beachtung geschenkt. Die ILA sind radiologische Zufallsbefunde, bei denen mehr als 5 % einer Lungenzone betroffen sind; sie können auf eine präklinische ILD hindeuten. Circa 2–9 % der Allgemeinbevölkerung sind betroffen. Eine ILA kann sich potenziell zu einer ILD entwickeln. Risikofaktoren für eine ILA sind u. a. fortgeschrittenes Alter, Zigarettenrauch, männliches Geschlecht, Umweltfaktoren oder genetische Prädispositionen wie ein relativ häufiger Promotorpolymorphismus im MUC5B-Gen. Es wird empfohlen, Patienten mit solchen Risikofaktoren oder nachgewiesener ILA regelmäßig zu überwachen.



© iStock



Abb. 1

Ätiologische Facetten der Lungenfibrosen (Einzelbeispiele ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

ANCA „Antineutrophil cytoplasmatic antibodies“ (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper);

ASMD „Acid sphingomyelinase deficiency“ (Saure-Sphingomyelinase-Mangel, Syn. Niemann-Pick-Krankheit);

EAA Exogen allergische Alveolitis;

IPF Idiopathische pulmonale Fibrose;

LAM Lymphangioliomyomatose;

NSIP Nichtspezifische interstitielle Pneumonie;

PLCH Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik der Lungenfibrose ist komplex und sollte interdisziplinär erfolgen (Abb. 2). Bei Erstvorstellung klagen die Patienten häufig über unspezifische Symptome wie Belastungsdyspnoe und trockenen Husten. Im Verlauf können Zeichen der Hypoxämie wie Lippenzyanose, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger auftreten. In der Anamnese sind insbesondere Raucherstatus, Familien- und berufliche Vorgeschichte sowie inhalative Expositionen und der Gebrauch von pneumotoxischen Medikamenten (www.pneumotox.com) wichtig. Empfohlen wird die Nutzung eines Patientenfragebogens zur Unterstützung der systematischen Anamneseeerhebung.

In der körperlichen Untersuchung ist typischerweise ein inspiratorisches, pulmonales Knisterrasseln (Sklerosiphonie) zu hören. Es sollte nach Hinweisen auf systemische Erkrankungen aus dem rheumatologisch-autoimmunologischen Formenkreis wie Gelenk- und Muskelschmerzen, Hautveränderungen, Raynaud-Symptomatik oder akralen Ulzera gefragt und gesucht werden. Frühes Ergrauen der Haare und hämatologische Auffälligkeiten

können auf Telomeropathien hinweisen; diese gehen gehäuft mit fibrotischenILD einher. Sehr seltene genetische Erkrankungen wie die tuberöse Sklerose (TSC) mit Lymphangioleiomyomatose (LAM) oder Speichererkrankungen wie die Saure-Sphingomyelinase-Defizienz (M. Niemann-Pick) können durch Hautzeichen, Angiomyolipome oder Splenomegalie auffallen. Die Labordiagnostik dient dem Screening auf autoimmunologische Erkrankungen oder Antigenexposition im Kontext einer exogen-allergischen Alveolitis (EAA). Eine genetische Testung ist bisher nur bei besonderen Verdachtsfällen etabliert.

Lungenfunktionell zeigt sich bei fibrotischenILD klassischerweise, jedoch nicht obligat, eine restriktive Ventilationsstörung mit Einschränkung der Vitalkapazität bzw. der FVC, der TLC und des RV, während der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) oft normal ist. Häufig ist als erster Parameter die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) vermindert, und ein Abfall des pO_2 unter Belastung kann auf einen gestörten Gasaustausch hinweisen. Die Lungenfunktion dient der Schweregradeinteilung und ist ein wichtiger Verlaufsparemeter.

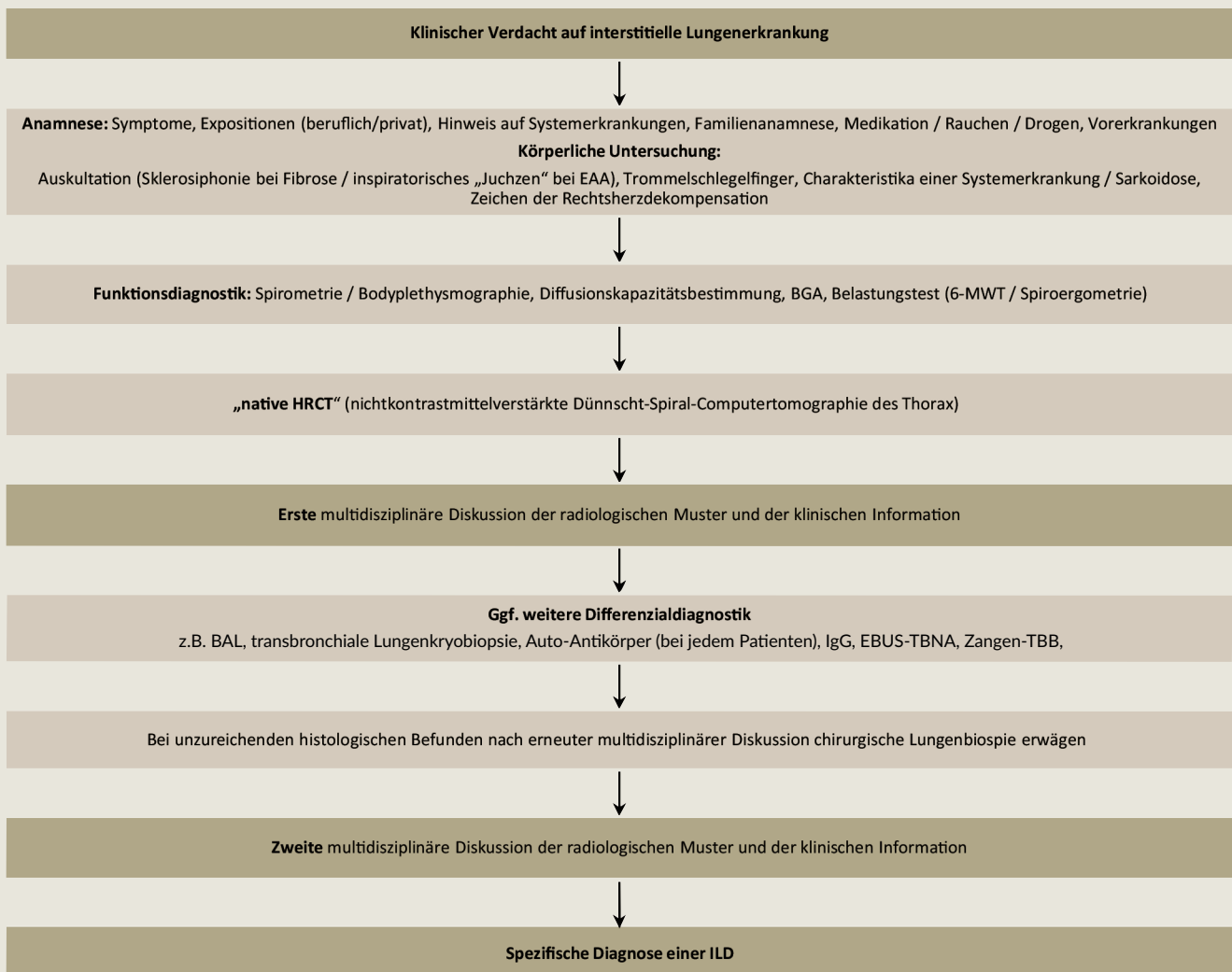


Abb. 2 Diagnosealgorithmus zu interstitiellen Lungenerkrankungen.

BAL Bronchoalveolare Lavage; BGA Blutgasanalyse; EAA Exogen allergische Alveolitis; EBUS Endobronchialer Ultraschall; ILD „Interstitial lung disease“ (interstitielle Lungenerkrankung); TBB Transbronchiale Zangenbiopsie; TBNA Transbronchiale Nadelaspiration; 6-MWT 6-Minuten-Gehtest; (Adaptiert nach Kreuter et al.)

Für die Diagnostik ist die bildgebende Untersuchung mithilfe von volumetrischer nichtkontrastmittelverstärkter HRCT in Inspiration und Rückenlage unerlässlich. Eine zweite Aufnahme in Expiration kann sinnvoll sein, wenn eine Mitbeteiligung der kleinen Atemwege (Bronchiolitis), wie bei der EAA, vermutet wird.

Die wichtigsten Muster im HRCT sind:

1. das „Usual-interstitial-pneumonia“(UIP)-Muster, das häufig mit der IPF oder ILD bei rheumatoider Arthritis (RA-ILD) vergesellschaftet ist,
2. das Muster einer nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) mit ausgedehnten Milchglastrübungen des Lungenparenchyms und häufig subpleuralen Aussparungen,
3. das Mosaikmuster mit zentrolubulären Mikronoduli, das auf eine EAA hinweist.

Basierend auf den klinischen und radiologischen Befunden wird im interdisziplinären ILD-Board entweder eine Diagnose festgelegt oder die Indikation für eine weitere invasive Diagnostik gestellt. Dabei kommen die bronchoalveoläre Lavage (BAL) und die Lungenbiopsie zum Einsatz. Der histopathologische Befund wird wie das HRCT in verschiedene Muster eingeteilt. Die BAL erlaubt die zytologische, zellmorphologische und mikrobiologische Analyse. Eine Lymphozytose (Anstieg der Lymphozytenzahl > 30 %) kann auf eine EAA, Sarkoidose, CTD-ILD, medikamentös-toxisch bedingte ILD oder NSIP hindeuten. Die transbronchiale Lungenkryobiopsie gilt als Goldstandard. Diese sollte in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. (Anm. d. Lecture Boards: In vielen Regionen wird weiterhin die chirurgische Lungenbiopsie als Standardverfahren eingesetzt.)

Die Kombination aus Klinik, bildgebender und histologischer Untersuchung muss erneut im ILD-Board diskutiert werden, mit dem Ziel, eine definitive Diagnose festzulegen. Führt die Kryobiopsie nicht zur Diagnose, sollte die Indikation für eine chirurgische Lungenbiopsie interdisziplinär geprüft und unter Abwägung von Nutzen und Risiko gestellt werden. Bei weiter diskrepantem Befund oder Kontraindikation zur Biopsie wird die Diagnose einer unklassifizierbaren ILD gestellt. Die Therapie richtet sich nach dem zu erwartenden klinischen Verlauf der Erkrankung.

Ätiologie und Spektrum verschiedener Lungenfibroseformen

Als prädisponierende Faktoren für eine ILD werden neben beruflichen Expositionen und Umwelt- bzw. Lebensstilfaktoren wie dem Zigarettenrauchen auch Komorbiditäten wie der gastroösophageale Reflux diskutiert. Zunehmendes Interesse gilt genetischen Risikofaktoren. Es besteht eine klare Assoziation zwischen der MUC5B-Promotor-Variante (rs35705950), bei der das Minor-Allel das Risiko-Allel darstellt, und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer fibrotischen EAA. Bei anderen ILDs (z.B. IPF oder RA-ILD) ist die Evidenz zu dieser Assoziation we-

niger klar. (Anm. d. Lecture Boards). Außerdem werden verkürzte Telomere und assoziierte Genmutationen, v. a. in den Genen TERT, TERC, RTEL1 und PARN, vermehrt bei Patienten mit ILD beobachtet und mit einem progressiven Verlauf in Zusammenhang gebracht. Polygenetische Risikoscores könnten in Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Frühdiagnose und zur Prädiktion des Therapieansprechens leisten.

Idiopathische Lungenfibrosen

Idiopathische pulmonale Fibrose

Die IPF ist die häufigste fibrotische ILD und verläuft ohne Therapie immer progredient mit einem mittleren Überleben von 3 Jahren ab Diagnosestellung. Radiologisch und histologisch findet sich ein UIP-Muster. Andere mögliche Ursachen eines UIP-Musters müssen jedoch ausgeschlossen werden. Die Fibrose beschränkt sich auf die Lunge, und es gibt keine identifizierbare Ursache für die Erkrankung. Die Erkrankung tritt häufiger bei Männern mit (Ex-)Nikotinabusus auf und selten bei Patienten unter 60 Jahren. Ätiologisch wird auch eine genetische Prädisposition diskutiert.

Idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie

Die iNSIP betrifft etwa ein Viertel der Patienten mit idiopathischer interstitieller Pneumonie (IIP) und ist wie die IPF eine Ausschlussdiagnose. Insbesondere eine EAA und Autoimmunerkrankungen kommen differenzialdiagnostisch in Betracht. Betroffen sind v. a. Frauen im mittleren Erwachsenenalter und in über 50 % der Fälle Nichtraucher. Im HRCT zeigen sich subpleurale retikuläre Veränderungen im Unterlappen, Traktionsbronchiektasen und Milchglastrübungen mit subpleuralen Aussparungen; ein Honigwabemuster ist selten zu sehen. Die Prognose der iNSIP ist besser als die der IPF, jedoch schlechter als bei Patienten mit einem NSIP-Muster und autoimmun-bedingter Grunderkrankung. Patienten mit einer iNSIP können von einer immunsuppressiven Therapie profitieren.

Unklassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung

Bei etwa 11,9 % (95 %-KI 8,5–15,6 %) der Patienten mit einer ILD kann trotz aller diagnostischen Anstrengungen keine Diagnose gestellt werden, und die Erkrankung bleibt unklassifizierbar. Dies tritt auf, wenn es unvereinbare Diskrepanzen zwischen den klinischen Zeichen sowie den radiologischen und histologischen Befunden gibt oder bei unklaren CT-Befunden, bei denen eine Probegewinnung für die histologische Untersuchung nicht möglich ist. Die Prognose der Patienten mit unklassifizierbarer ILD ist der bei IPF vergleichbar, insbesondere wenn ein UIP-Muster oder eine ausgedehnte Fibrose im HRCT vorliegt.

Autoimmun bedingte interstitielle Lungenerkrankung

Bei fast jeder autoimmun bedingten Systemerkrankung kann es zur Lungenbeteiligung im Sinne einer ILD kommen. Differenzialdiagnostisch sollten auch medikamenteninduzierte Ursachen beachtet werden. Entgegen früherer Befürchtungen ist der Einsatz

von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis nicht mit einem erhöhten ILD-Risiko assoziiert; retrospektive Kohortenstudien scheinen sogar ein vermindertes Risiko zu zeigen.

Bei autoimmunen Grunderkrankungen kann eine ILD entweder im Verlauf auftreten oder die Erstmanifestation der Erkrankung sein. In einer retrospektiven Analyse wurde bei 9 % der Patienten fälschlicherweise initial eine IPF diagnostiziert, obwohl die Patienten im Verlauf eine Kollagenose entwickelten.

Bei der systemischen Sklerose (SSc) entwickeln bis zu 47 % der Patienten eine ILD, die mit ca. 30 % die häufigste Todesursache darstellt. Häufig zeigt das CT ein NSIP-, seltener ein UIP-Muster. Die 10-Jahres-Mortalität beträgt 40 % und ist geringer als bei der IPF.

Bei etwa 10 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) tritt eine ILD auf; häufiger als bei anderen autoimmun bedingten ILD ist ein UIP-Muster zu finden. Es zeigen sich Assoziationen zwischen RA-ILD und fortgeschrittenem Alter, männlichem Geschlecht, Zigarettenkonsum, hochtitrigem Rheumafaktor, Anti-CCP-Antikörper und MUC5B-Polymorphismus. Die Prognose bei einer RA-ILD mit UIP-Muster ähnelt der einer IPF.

Exogene Noxen und umweltbedingte Faktoren

Obwohl potenzielle Inhalationsgifte aus der Umwelt an zahlreichen Orten präsent sind, verursachen sie nur bei einer Minderheit der exponierten Personen eine ILD. Dies hängt mit genetischen Prädispositionen sowie dem Expositionszeitpunkt und der Expositionsintensität zusammen. Exogene Noxen spielen nicht nur bei umweltbedingten ILD wie der EAA oder medikamenteninduzierten ILD eine Rolle. Registerdaten zeigen, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer ILD relevanten beruflichen oder umweltbedingten Inhalationsnoxen ausgesetzt waren. Daher ist eine Aufklärung über Expositionen und deren konsequente Vermeidung wichtig.

Fibrotische exogen allergische Alveolitis

Die EAA ist eine immunvermittelte Inflammation des Lungparenchyms und der terminalen Bronchiolen. Pathophysiologisch kommt es bei einem zuvor sensibilisierten Patienten zu einer allergischen Typ-III/IV-Reaktion aufgrund der Inhalation eines krankheitsauslösenden Antigens. Krankheitsverursachende Antigene sind häufig (Glyko-)Proteine tierischen, mikrobiellen oder pflanzlichen Ursprungs wie bei der „Vogelhalter-“ oder „Farmerlunge“. Die EAA wird in akut und chronisch unterteilt, wobei die erst kürzlich publizierte deutsche Leitlinie die chronische EAA weiter in die nichtfibrotische oder fibrotische EAA differenziert. Da das auslösende Antigen oft nicht identifiziert werden kann und die Erkrankung klinisch variiert, gestaltet sich die Diagnosestellung schwierig. Unklar bleibt, ob der „chronischen EAA“ ohne identifizierbares Antigen eine genetische Prädisposition oder ein noch unbekanntes Antigen zugrunde liegt.

Radiologisch zeigen sich eine Prädominanz in den Ober- und Mittellappen sowie Milchglastrübungen mit Mosaikmuster und „air trapping sign“ („three-density sign“). Bei der fibrotischen EAA kann im HRCT auch ein wahrscheinliches oder definitives UIP-Muster vorliegen, was die Abgrenzung zur IPF erschwert. Bei einem UIP oder fibrotischen NSIP-Muster ist die Prognose ähnlich eingeschränkt wie bei IPF. Das Ausmaß der Fibrose im CT ist ein wichtiger Prädiktor für das Überleben bei chronischer EAA.

Medikamenteninduzierte Lungenfibrose

Die medikamenteninduzierte Lungenfibrose hat in den letzten Jahren durch neue Therapieansätze wie monoklonale Antikörper und Biologika für neoplastische und autoimmune Erkrankungen an Bedeutung gewonnen. Zu den über 700 Medikamenten, die eine ILD verursachen können, zählen vor allem Amiodaron, Antibiotika wie Nitrofurantoin, Immunsuppressiva, Chemotherapeutika und Immun-Checkpoint-Inhibitoren (www.pneumotox.com). Die Erkrankung ist sehr heterogen und verursacht meist keine spezifischen radiologischen oder histologischen Muster. Die Diagnose erfolgt durch Ausschluss anderer Ursachen bei entsprechender Medikamentenanamnese und zeitlicher Koinzidenz. Die klinische Präsentation reicht von leichten Symptomen bis zu einem schweren Krankheitsbild mit tödlichem Verlauf. Entscheidend sind die rasche Identifizierung und das möglichst sofortige Absetzen der schädlichen Substanz.

Interstitielle Lungenerkrankung nach COVID-19

Am 11.03.2020 erklärte die WHO die durch eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 verursachte COVID-19 zur globalen Pandemie. Die mit COVID-19 assoziierten Beschwerden sind vielfältig, von leichten Atembeschwerden bis hin zum schweren akuten Atemnotsyndrom. Bei einigen Patienten treten lang anhaltende Lungenprobleme auf, wobei die Daten zu COVID-19-induzierter ILD limitiert sind. Meist geht der ILD eine COVID-19-Pneumonie voraus. Das Risiko einer Post-COVID-19-ILD scheint bei schwerer Erkrankung und älteren Männern erhöht zu sein. Radiologisch zeigen sich meist Zeichen einer organisierenden Lungenentzündung mit Milchglastrübungen und Retikulationen. Der Verlauf ist komplex: Der Zustand einiger Patienten verbessert sich radiologisch und funktionell, während andere Patienten unveränderte fibrotische Veränderungen aufweisen. Die Post-COVID-19-ILD kann auch als beispielgebend für andere fibrotische ILD nach Infektionen oder ARDS betrachtet werden.

Genetisch bedingte, seltene und sehr seltene interstitielle Lungenerkrankungen

Familiäre Lungenfibrose

In den letzten Jahren hat sich ein zunehmendes Bewusstsein für genetische Faktoren, die das Risiko für eine ILD erhöhen können, entwickelt. Besonders wichtig scheinen Genmutationen in Telomer- und Surfactant-assoziierten Genen. Telomere, nichtkodierende DNA-Sequenzen am Ende der Chromosomen, schützen diese und verkürzen sich bei jeder Zellteilung, weshalb eine Verbindung zwischen Zellalterung und Telomeren besteht.



© photoroyalty/magnific

Mutationen in telomerassoziierten Genen, die für die reverse Telomerase-Transkriptase (TERT) und die Telomerase-RNA-Komponente (TERC) kodieren, stehen oft im Zusammenhang mit verkürzten Telomeren. Surfactant wird von den Alveolarepithelzellen des Typs II gebildet und spielt eine Rolle bei der Abwehrfunktion der Lunge.

Ein kürzlich publiziertes Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Pneumologie definiert eine familiäre Lungenfibrose als fibrotische ILD bei mindestens zwei erst- oder zweitgradig blutsverwandten Familienmitgliedern. Es wird empfohlen, Patienten mit bestimmten Kriterien genetische Testungen anzubieten: Hierzu zählen eine vorliegende fibrotische ILD und ein oder mehrere Familienmitglieder 1. oder 2. Grades mit fibrotischer ILD; Verwandte, die eine pathogene/wahrscheinlich pathogene Variante, von der bekannt ist, dass sie ILD verursacht, tragen; Verdacht auf ein Telomerase-Syndrom und eine idiopathische fibrotische ILD im Alter unter 50 Jahren.

Eine familiäre ILD unterscheidet sich klinisch nicht unbedingt von sporadischen ILD-Formen, wird jedoch häufig in jüngerem Alter entdeckt und geht mit einem erhöhten Risiko für einen progredienten Verlauf einher. 20–30 % der IPF-Patienten und

damit deutlich mehr als bisher vermutet weisen genetische Risikofaktoren auf (Anm. d. Lecture Boards). Bei Patienten mit familiärer Lungenfibrose, insbesondere mit Mutationen in telomerassoziierten Genen, scheint eine antifibrotische Therapie wirksam zu sein und kann den Verlust der Vitalkapazität reduzieren. Es wurde jedoch auch ein Zusammenhang mit schlechterem Überleben, Lungentransplantation und Lungenfunktionsverlust unter immunsuppressiver Therapie bei Patienten mit verkürzten Telomeren beobachtet.

Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose

Die PLCH ist eine seltene, granulomatöse, im Verlauf zystische Lungenerkrankung, verursacht durch die Proliferation von Histiozyten, einer Makrophagenunterform. Sie tritt häufig bei Rauchern jungen bis mittleren Alters auf und ist mit somatischen Mutationen im BRAF-Gen und/oder im MAPK-Signalweg assoziiert. Die Lunge kann isoliert oder im Rahmen einer Multiorganerkrankung befallen sein. Im radiologischen Bild können sich kleine intralobuläre Knötchen, kavernöse Knötchen, „Tree-in-bud“- („Blütenast“ oder „Baumknospen“)-Zeichen und Zysten finden. Der Rauchstopp ist die wichtigste therapeutische Maßnahme. Bei progressiver PLCH und Multisystemerkrankungen werden immunsuppressive und zielgerichtete Therapien eingesetzt.

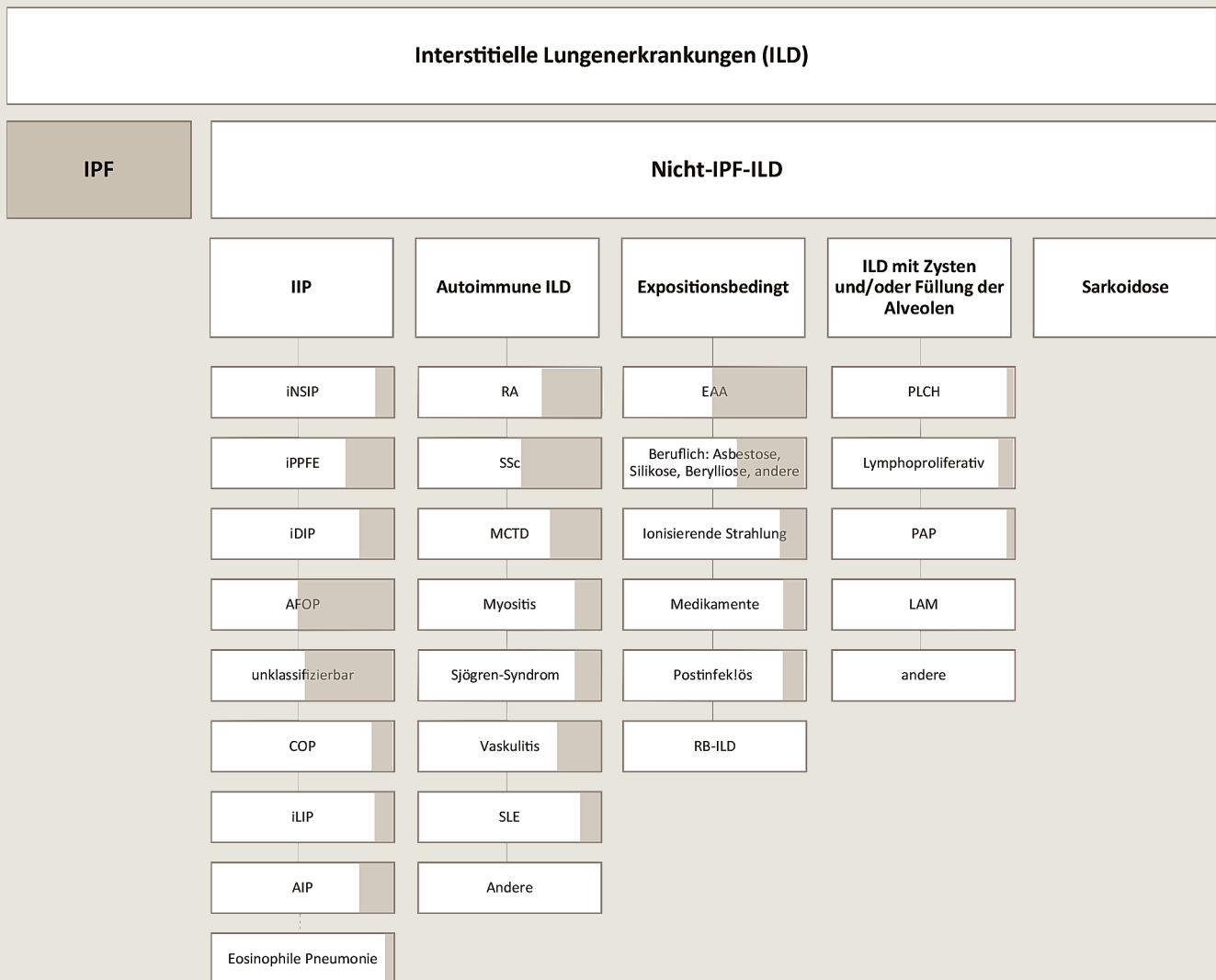


Abb. 3

Verteilung des Phänotyps der progredienten pulmonalen Fibrose (PPF) bei verschiedenen Formen der interstitiellen Lungenerkrankung (ILD). Die IPF (idiopathische pulmonale Fibrose) nimmt per se in der Mehrzahl der Fälle einen progredient fibrosierenden Verlauf. Die eingefärbten Anteile entsprechen den Patienten mit einem PPF-Phänotyp. Anm. d. Lecture Boards: Die 2025/2026 aktualisierte Nomenklatur von European Respiratory Society (ERS) und American Thoracic Society (ATS) hat in der Klassifikation der interstitiellen Pneumonie Änderungen gebracht.

AFOP Akute fibrinose und organisierende Pneumonie;

AIP Akute interstitielle Pneumonie;

COP Kryptogen organisierende Pneumonie;

EAA Exogen allergische Alveolitis;

iDIP Idiopathische desquamative interstitielle Pneumonie;

IIP Idiopathische interstitielle Pneumonie;

ILD „Interstitial lung disease“ (interstitielle Lungenerkrankung);

iLIP Idiopathische lymphozytäre interstitielle Pneumonie;

iNSIP Idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie;

IPF Idiopathische pulmonale Fibrose;

IPPFE Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose;

LAM Lymphangioleiomyomatose;

MCTD „mixed connective tissue disease“ (Mischkollagenose);

PAP Pulmonale Alveolarproteinose;

PLCH Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose;

RA Rheumatoide Arthritis;

RB-ILD Respiratorische Bronchiolitis-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung;

SLE Systemischer Lupus erythematodes;

SSc Systemische Sklerose; (Adaptiert nach Behr et al.)

Lymphangioleiomyomatose

Auch die LAM zählt zu den seltenen zystischen Lungenerkrankungen, die Frauen betrifft. Sie zeichnet sich aus durch dünnwandige Zysten im CT, die gehäuft Spontanpneumothoraces verursachen. Ätiologisch liegt eine Aktivierung des mTOR-Signalwegs in glatten Muskelzellen, insbesondere in den Lymphgefäßen, vor. Die LAM tritt meist im Rahmen der autosomal-dominant vererbten tuberösen Sklerose (TSC) auf; diese wird durch eine Keimbahnmutation in den Tumorsuppressorgenen Hamartin (TSC 1) oder Tuberin (TSC 2) verursacht. Seltener gibt es sporadische Formen bei Mosaikmutation im TSC-2-Gen. Angiomyolipome der Niere, Chylothorax, Lymphangiomyolipome und/oder eine TSC-Diagnose sind wichtige Bausteine in der Diagnosefindung und als Komplikationen zu beachten. Der Nachweis eines VEGF-D-Spiegels > 800 pg/ml ist mit passendem radiologischen Muster ebenfalls wegweisend. Die Behandlung umfasst symptomatische Therapien wie antiobstruktive Inhalativa und Langzeitsauerstoff, während Sirolimus, ein mTOR-Inhibitor, bei progressiven Formen eingesetzt wird. Nach einer Lungentransplantation kann es zu einem Rezidiv der LAM kommen.

Saure-Sphingomyelinase-Mangel („acid sphingomyelinase deficiency“)

Der Saure-Sphingomyelinase-Mangel (ASMD, auch Niemann-Pick-Krankheit Typ A und B, A/B genannt) ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch Mutationen im SMPD1-Gen verursacht wird. Die Mutation führt zum Mangel an oder zu einer Fehlfunktion des Enzyms saure Sphingomyelinase, das für den Abbau von Sphingomyelin zu-

ständig ist. Dies bewirkt eine Akkumulation von Sphingomyelin in Lunge, Leber, Milz und Gehirn mit konsekutiven Funktionsstörungen. Häufige Symptome sind Hepatosplenomegalie, ein atherogenes Lipidprofil, hämatologische Anomalien und ILD. Viele Patienten sterben vor Erreichen des oder im frühen Erwachsenenalter, häufig aufgrund einer Lungenentzündung mit Atem- oder Leberversagen. Seit 2022 steht eine Enzyersatztherapie mit Olipudase alfa zur Verfügung. Die ASMD-assoziierte ILD soll exemplarisch für eine Vielzahl weiterer Speicherkrankheiten, die sich auch als ILD manifestieren können, genannt sein.

**Management
Nichtmedikamentöse Therapie**

Das Management von Patienten mit einer fibrotischen Lungenerkrankung umfasst neben der spezifischen medikamentösen Therapie auch die Behandlung von Komorbiditäten, die pneumologische Rehabilitation, die Ernährungsberatung und den Erhalt der körperlichen Aktivität. Wichtig sind zudem Palliation und Verbesserung der Lebensqualität sowie bei Bedarf psychologische Unterstützung. Der Patientenwunsch sollte in die Therapieentscheidung einfließen.

Nichtmedikamentöse Bausteine wie Nikotinkarenz und eine Sauerstofftherapie nach Maßgabe der aktuellen Langzeitsauerstofftherapie-Leitlinie sind entscheidend. Bei der chronischen EAA steht außerdem die strikte Allergenkarrenz im Vordergrund. Impfungen sollten gemäß STIKO-Empfehlung v. a. gegen Influenza, SARS-CoV-2 und Pneumokokken, zukünftig auch RSV, erfolgen. Bei ausgewählten Patienten kann eine Lungentransplantation eine Option darstellen.

Tab. 1 Voraussetzungen für die Einleitung einer antifibrotischen Therapie bei progredienter pulmonaler Fibrose (PPF)

1	Im HRCT muss eine fibrotische ILD, die mindestens 10 % des Lungenparenchyms erfasst hat, vorliegen
2	Für den Nachweis der Progression muss eine klinische, funktionelle oder röntgenmorphologische Verschlechterung während eines angemessenen Zeitraums innerhalb von 24 Monaten vorliegen
3	Entweder relativer Abfall der FVC $\geq 10\%$ Oder mindestens 2 der folgenden Kriterien 1. Zunahme respiratorischer Symptome 2. Relativer FVC-Abfall $\geq 5\%$ des Sollwerts 3. Zunahme der Fibrosezeichen im HRCT 4. Absoluter Abfall der DLCO um $\geq 15\%$ des Sollwerts 5. Einleitung einer Langzeitsauerstofftherapie oder Steigerung des Sauerstoffflusses um mindestens 1 l/min nach Maßgabe der aktuellen Langzeitsauerstofftherapie-Leitlinie 6. Stationäre Behandlung wegen zunehmender Atemnot bzw. wegen akuter Exazerbation 7. Abnahme der Gehstrecke im 6-MWT um ≥ 50 m oder 20 % bzw. Abnahme der Sauerstoffsättigung während des 6-MWT um $> 5\%$ und unter 88 % absolut bei Raumluftatmung bzw. konstanter Sauerstoffflussrate

Andere Ursachen für den Progress müssen ausgeschlossen sein.
DLCO Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid;
FVC Forcierte Vitalkapazität;
HRCT Hochauflösende Dünnschichtcomputertomographie;
6-MWT 6-Minuten-Gehtest

Medikamentöse Therapie

Wie einleitend beschrieben, können ILD unterschiedlich ausgeprägt durch Inflammation oder Fibrose getrieben sein, wobei eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß der Fibrose und dem Potenzial der Reversibilität besteht. Die IPF gilt als Modellerkrankung einer fibrotischen ILD und soll ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einer antifibrotischen Therapie mit Pirfenidon, Nintedanib oder Nerandomilast behandelt werden. Daneben gibt es ILD-Formen, die initial inflammatorisch verlaufen und erst später progredient fibrosierend sind. Bei Verdacht auf einen zugrunde liegenden inflammatorischen Prozess erfolgt eine immunmodulatorische Therapie mit Prednisolon und/oder Immunsuppressiva als Mittel der 1. Wahl. Die Datenlage ist jedoch begrenzt.

Fragebogen

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das E-Learning Punkte zu erwerben. Nach der Lektüre des Artikels beantworten Sie bitte die nebenstehenden Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) wird Ihnen ein medizinischer DFP-Punkt zuerkannt.

Fortbildungs-ID 1069229

Einsendeschluss 16. April 2027

E-Mail (eingescannter Test) springer@springer.at

Online www.springermedizin.at oder
unter E-Learning auf der Website www.meindfp.at



Fazit für die Praxis

- Die Ätiologie fibrotischer interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) ist vielfältig und umfasst exogene Noxen, Infektionen, Medikamente, ionisierende Strahlung und genetische Faktoren. Bei idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) ist die Ätiologie unklar, jedoch gelten Umweltbelastungen, Tabakrauch und genetische Polymorphismen als Risikofaktoren.
- Die Diagnose einer ILD erfordert einen interdisziplinären Ansatz aus klinischen, radiologischen und histologischen Untersuchungen.
- Eine fibrotische Lungenerkrankung wird diagnostiziert, wenn fibrotische Veränderungen in der hochauflösenden Dünnschichtcomputertomographie (HRCT) oder histologisch nachgewiesen werden.
- In Fällen von klinischer, funktioneller und radiologischer Verschlechterung einer fibrotischen ILD spricht man von progredienter pulmonaler Fibrose (PPF).
- Die Anwendung antifibrotischer Medikamente hemmt das Fortschreiten von IPF und PPF, wirkt jedoch nicht kurativ.
- Ein umfassender Behandlungsplan beinhaltet neben der medikamentösen Therapie auch Rehabilitation, psychologische Betreuung, die Behandlung von Komorbiditäten und palliative Konzepte.
- Bei fortschreitender IPF/PPF trotz optimierter Therapie sind Studienteilnahmen oder eine Lungentransplantation zu erwägen.

Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Progress der Fibrose, spricht man vom Phänotyp der PPF. Einen Überblick zur Verteilung des PPF-Phänotyps bei unterschiedlichen ILD gibt Abb. 3.

Klinisch ist der Verlauf gekennzeichnet durch eine rasche Verschlechterung der Dyspnoe, einen Lungenfunktionsverlust, ein vermindertes Ansprechen auf Immunsuppressiva und ein limitiertes Überleben. Lange Zeit gab es keine einheitliche Definition eines progredient fibrosierenden Verlaufs bei ILD. Es soll darauf hingewiesen sein, dass der vormals verwendete Begriff der progredient fibrosierenden ILD (PF-ILD) in der internationalen Leitlinie der ATS/ERS/JRS/ALAT durch den Begriff der PPF ersetzt wurde. Die deutsche Leitliniengruppe schloss sich dem an, betont jedoch, dass PPF und PF-ILD synonym zu sehen sind, da PF-ILD auch im Zulassungstext der EMA zur antifibrotischen Therapie bei PF-ILD verwendet wurde. Die Definition der PPF wurde von der deutschen Leitliniengruppe jedoch breiter gefasst als in der internationalen Leitlinie.

In Tab. 1 sind die Kriterien für die Definition eines PPF-Phänotyps und die Voraussetzungen zur Einleitung einer antifibrotischen Therapie dargestellt. Für Patienten mit Systemischer Sklerose mit interstitieller Lungenerkrankung (SSc-ILD) ist eine antifibrotische Therapie mit Nintedanib auch ohne den Nachweis eines PPF-Verlaufs wirksam und zugelassen.

Ausblick

Die Diagnose einer ILD wird häufig zu spät gestellt, dabei ist die Entwicklung eines fibrosierenden Verlaufs ein prognoserelevanter Aspekt. Antifibrotische Medikamente spielen eine wichtige Rolle, sind jedoch keine kurative Therapie. In der Behandlung sollte ein ganzheitlicher Behandlungsansatz verfolgt werden. Eine frühere Diagnose und ein besseres Verständnis der Ursachen der ILD könnten in Zukunft helfen, die Krankheitsmanifestation zu verhindern, z. B. durch Meidung auslösender Noxen oder präventive und gezielte Therapieansätze. Bei Patienten mit einer IPF/PPF und anhaltender Progression trotz optimierter Therapie sind Möglichkeiten einer Studienteilnahme oder eine Lungentransplantation in geeigneten Zentren zu überprüfen.

DDr. Gabriela Leuschner
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München, LMU
gabriela.leuschner@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Jürgen Behr
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München, LMU

Fragebogen

ZIELORGAN LUNGE: VIELFALT DER FIBROTISCHEN LUNGENERKRANKUNGEN

Bitte Zutreffendes ankreuzen. Mehrfach-Antworten möglich.

1

Welche Aussagen zu Definition und Ätiologie fibrotischer Lungenerkrankungen treffen zu? (3 Richtige)

- ☐ (a) Von einer interstitiellen Lungenerkrankung („interstitial lung disease“, ILD) spricht man bei entzündlicher Infiltration und/oder fibrotisch-narbiger Destruktion des interstitiellen Lungengewebes.
- ☐ (b) Die ILD umfassen ein Spektrum von etwa 50 Differenzialdiagnosen mit vielfältigen Ursachen.
- ☐ (c) Ätiologisch nicht vollständig geklärte Erkrankungen werden unter dem Begriff der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) zusammengefasst.
- ☐ (d) Eine fortschreitende Umwandlung in fibrotisches Gewebe, begleitet von klinischer und radiologischer Verschlechterung, wird als progrediente pulmonale Fibrose (PPF) bezeichnet.

3

Welche Aussagen zur Diagnostik von ILD treffen zu? (2 Richtige)

- ☐ (a) Häufige Symptome bei ILD sind bei Erstvorstellung Belastungsdyspnoe und trockener Husten sowie im Verlauf Zeichen der Hypoxämie (z.B. Lippenzyanose, Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger).
- ☐ (b) In der körperlichen Untersuchung ist typischerweise ein inspiratorisches, pulmonales Knisterrasseln (Sklerosiphonie) zu hören.
- ☐ (c) Bei restriktiven Lungenfunktionseinschränkung ist die bildgebende Untersuchung mittels nichtkontrastmittelverstärkter Dünnschicht-Spiral-CT nicht obligat, kann in speziellen Fällen aber in Erwägung gezogen werden.
- ☐ (d) Eine genetische Testung gehört mittlerweile zum Standard in der Diagnostik der ILD.

5

**Verschiedene Formen der ILD – TEIL II:
Welche Aussagen treffen zu?** (3 Richtige)

- ☐ (a) Etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer ILD waren relevanten beruflichen oder umweltbedingten Inhalationsnoxen ausgesetzt.
- ☐ (b) Beispiele für die exogen allergische Alveolitis sind die „Vogelhalter-“ oder die „Farmerlunge“.
- ☐ (c) Etwa 700 Medikamente können eine ILD verursachen, darunter Amiodaron, Antibiotika, Immunsuppressiva, Chemotherapeutika und Immun-Checkpoint-Inhibitoren.
- ☐ (d) Genetisch bedingte, familiäre ILD-Formen sind mit einer Prävalenz von < 5 Prozent eher selten und zeigen häufig einen milderen und protrahierten Verlauf.

2

Zu Epidemiologie und Pathophysiologie der ILD. Welche Aussage trifft NICHT zu? (1 Richtige)

- ☐ (a) In einer Analyse (Großraum Paris) betrug die Prävalenz der ILD 97,9/100.000 Fälle, am häufigsten waren Sarkoidose, Kollagenose-assoziierte Erkrankung und idiopathische pulmonale Fibrose.
- ☐ (b) Über 50 % der ILD entwickeln sich zu einer progredienten pulmonalen Fibrose (PPF).
- ☐ (c) Sog. interstitielle Lungenanomalien (ILA) sind radiologische Zufallsbefunde, die circa 2–9 % der Allgemeinbevölkerung betreffen und sich potenziell zu einer ILD entwickeln können.
- ☐ (d) Für die Entstehung von ILD werden u.a. repetitive Gewebeschäden (endogene oder exogene Noxen), Inflammation oder Autoimmunität und fehlgeleitete Reparaturmechanismen verantwortlich gemacht.

4

**Verschiedene Formen der ILD – TEIL I:
Welche Aussagen treffen zu?** (3 Richtige)

- ☐ (a) Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist die häufigste fibrotische ILD, tritt selten bei Patienten unter 60 Jahren auf und verläuft immer progredient.
- ☐ (b) Von einer idiopathischen nichtspezi-fischen interstitiellen Pneumonie (iNSIP) sind v. a. Frauen im mittleren Erwachsenenalter und in über 50 % der Fälle Nichtraucher betroffen.
- ☐ (c) Bei der systemischen Sklerose (SSc) entwickeln bis zu 20 % der Patienten eine ILD mit einer 10-Jahres-Mortalität höher als bei der IPF.
- ☐ (d) Bei etwa 10 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis tritt eine ILD auf.

6

Welche Aussagen zur Therapie der ILD treffen zu? (3 Richtige)

- ☐ (a) Das nichtmedikamentöse Management einer ILD umfasst u.a. die Behandlung von Komorbiditäten, Nikotinkarenz, Sauerstofftherapie, Ernährungsberatung und den Erhalt der körperlichen Aktivität.
- ☐ (b) Für Patienten mit ILD werden Impfungen v. a. gegen Influenza, SARS-CoV-2, Pneumokokken und zukünftig auch RSV empfohlen.
- ☐ (c) Die IPF soll mit einer antifibrotischen Therapie mit Pirfenidon, Nintedanib oder Nerandomilast behandelt werden.
- ☐ (d) Bei Verdacht auf einen zugrunde liegenden inflammatorischen Prozess ist die immunmodulatorische Therapie mit mTOR-Inhibitoren das Mittel der 1. Wahl.

Fortbildungs-ID
1069229

Bitte leserlich ausfüllen und per E-Mail an springer@springer.at senden oder online ausfüllen auf www.springermedizin.at oder www.meindfp.at.

Name _____
 Adresse _____
 Ort/PLZ _____
 Telefon _____

ÖÄK-Nummer: _ _ _ _ _

☐ Frau ☐ Herr

☐ Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Alter ☐ < 30 ☐ 31 – 40 ☐ 41 – 50 ☐ 51 – 60 ☐ > 60