

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

THEMENHEFT „DIFFUSE PARENCHYMATÖSE LUNGENERKRANKUNGEN“

Mit Inhalation von Zigarettenrauch assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen

S. Scheidl

Idiopathische Pulmonale Fibrose – ein Update

P. Errhalt

Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen

Ch. M. Kähler, J. Löffler-Ragg

Radiologische Differentialdiagnose fibrosierender diffuser parenchymatöser Lungenerkrankungen

H. Prosch

Member of the



www.kup.at/pneumologie

FOSTER® wirkt

Xtra-fein¹



Die extra-feine Lösung für Erhaltungs- und Bedarfstherapie¹

- erreicht die kleinen Atemwege^{2,3}
- therapiert die gesamte Lunge³
- erzielt bessere Asthmakontrolle vs. nicht-extrafein^{*,4,5,6}

Fachkurzinformation siehe Seite 28

* Im Vergleich zu BDP/F nicht extrafein in getrennten Inhalatoren 1) FI Stand Februar 2014 2) De Backer W et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23(3) 3) Vos W et al.; Respiration. 2013;86(5):393-401 4) Huchon G et al. Respir Med. 2009; 103(1) 5) Müller V et al. BMC Pulm Med. 2011; 11:40 6) Allegra L et al. Respir Med. 2012;106(2):205-514

Inhalt

THEMENHEFT „DIFFUSE PARENCHYMATÖSE LUNGENERKRANKUNGEN“

Mit Inhalation von Zigarettenrauch assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen	4
S. Scheidl	
Idiopathische Pulmonale Fibrose – ein Update	11
P. Errhalt	
Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen	18
Ch. M. Kähler, J. Löffler-Ragg	
Radiologische Differentialdiagnose fibrosierender diffuser parenchymatöser Lungenerkrankungen	24
H. Prosch	
RUBRIKEN	
Für Sie gelesen	28
Pharma-News	29

Wissenschaftlicher Beirat / Editorial Board

Otto C. Burghuber, Wien

Christian M. Kähler, Innsbruck

Arschang Valipour, Wien

Impressum

Gast-Editor:

Prof. Dr. Christian M. Kähler
Pneumologische Fachklinik Wangen
D-88239 Wangen/Allgäu, Am Vogelherd 14
E-mail: christian.kahler@wz-kliniken.de

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/pneumologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch Chiesi Austria.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen-

und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Mit Inhalation von Zigarettenrauch assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen

S. Scheidl

Kurzfassung: Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und einer Vielzahl von Erkrankungen ist bekannt und gilt als gesichert. In den industrialisierten Ländern stellt das Rauchen von Zigaretten die stärkste verhinderbare Ursache für Morbidität und vorzeitiges Ableben dar. Jenseits von COPD und Lungenkrebs ist Zigarettenrauch auch verantwortlich für die Entstehung interstitieller Lungenerkrankungen – im Englischen als „smoking-related interstitial lung diseases“ bezeichnet. Die wichtigsten Vertreter dieser potentiell lebensbedrohlichen Lungenerkrankungen sind die „respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease“, die desquamative interstitielle Pneumonie und die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose. Obwohl sich die einzelnen Entitäten unterscheiden, sind klinische, radiologische und histologische Überschneidungen untereinander sowie mit der wesentlich häufigeren chronischen Bronchitis und dem Lungenemphysem die Regel. Nicht selten liegen Kombinationen der einzelnen Reaktionsmuster zeitgleich in einem Individuum vor. Diese Verflechtungen und der Umstand, dass den genannten Erkrankungen die schwer zu behandelnde Nikotinabhängigkeit zugrunde liegt, tragen dazu bei, dass eine Differenzierung jenseits der Verlegenheitsdiagnose „Raucherlunge“ oftmals ausbleibt. Eine rechtzei-

tige und akkurate Diagnose wäre jedoch wichtig, da sie therapeutische und prognostische Relevanz hat. In weiterer Folge wird auf die drei wichtigsten Zigarettenrauch-induzierten interstitiellen Lungenerkrankungen, unter Berücksichtigung ihrer Epidemiologie, Klinik, radiologischen und histopathologischen Besonderheiten, Diagnose, sowie Behandlungsmöglichkeiten und Verlauf eingegangen.

Schlüsselwörter: Bronchiolitis, desquamativ, Fibrose, Histiozytose, interstitiell, Langerhanszellen, Lunge, Pneumonie, pulmonal, respiratorisch, Zigarettenrauch.

Abstract: Smoking-related interstitial lung diseases. Association between cigarette smoking and a broad variety of diseases is known and undisputable. Cigarette smoking remains the most preventable cause of morbidity and premature death throughout the developed world. Beyond COPD and lung-cancer, however, cigarette smoking is also associated with interstitial lung diseases, commonly referred to as smoking-related interstitial lung disease. Prominent representatives of this potentially life-threatening disease process are respiratory bronchiolitis-associated

interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia and pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Although these entities differ from each other, there is considerable clinical, radiographic, and histopathologic overlap within these diseases, as well as to much more common smoking-related lung conditions, such as chronic bronchitis and emphysema. Quite often combinations of the various patterns of injury can be identified in the same individual. These interrelations taken, and the circumstance of fatalism in the face of difficult-to-treat nicotine addiction may blunt enthusiasm for diagnostic differentiation beyond nonspecific labels such as "smoker's lung". For therapeutic and prognostic reason, early and accurate diagnosis is of utmost relevance. Below, we consider each of the three smoking-related ILD individually, with specific reference to their epidemiology, clinical features, radiographic and histopathologic findings, diagnostic evaluation, as well as treatment and prognosis. **J Pneumologie 2015; 3 (1): 4–10.**

Key words: Bronchiolitis, Desquamative, Fibrosis, Histiocytosis, Interstitial, Langerhans' cell, Lung, Pneumonia, Pulmonary, Respiratory, Smoking.

Abkürzungen:

BAL:	Bronchoalveoläre Lavage	IPF:	Idiopathische pulmonale Fibrose
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease	LAM:	Lymphangioleiomyomatose
CPFE:	Combined pulmonary fibrosis and emphysema	NSIP:	Non-specific interstitial pneumonia
DIP:	Desquamative interstitielle Pneumonie	PLCH:	Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose
DLCO:	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid	RB:	Respiratorische Bronchiolitis
EAA:	Exogene allergische Alveolitis	RB-ILD:	Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease
HR-CT:	High-resolution computed tomography	SR-ILD:	Smoking-related interstitial lung disease
IIP:	Idiopathische interstitielle Pneumonie	TBB:	Transbronchiale Biopsie
ILE:	Interstitielle Lungenerkrankung		

■ Einleitung

Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und einer Vielzahl von Erkrankungen ist gesichert. Zigarettenrauch, mit seinen über 6000 Rauchinhaltsstoffen, bleibt die stärkste verhinderbare Ursache für Morbidität und vorzeitiges Ableben in den industrialisierten Ländern [1, 2]. Jenseits von COPD und Lungenkrebs steht das Rauchen von Zigaretten auch mit der Entstehung interstitieller Lungenerkrankungen in Verbindung [3–7], den „smoking-related interstitial lung diseases“ (SR-ILD), gleichwohl dieser Zusammenhang nicht breit im kollektiven

Bewusstsein verankert ist [8]. Zu den wichtigsten Vertretern dieser potentiell lebensbedrohlichen interstitiellen Lungenerkrankungen (ILE) gehören die „respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease“ (RB-ILD) mit ihrer „Maximalvariante“ – der desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP) – sowie die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (PLCH), früher auch als Eosinophiles Granulom oder Histiozytose X bezeichnet. Gemeinsamer histologischer Nenner aller SR-ILD ist die respiratorische Bronchiolitis (RB). Erstmals 1974 beschrieben, ist die RB ein histopathologischer Befund ohne klinische Relevanz, der bei nahezu jedem aktiven und ehemaligen Zigarettenraucher gefunden werden kann [9, 10]. Klassischerweise finden sich in der Biopsie fleckige Ansammlungen pigmentbeladener Makrophagen um die Lumina der respiratorischen Bronchioli mit unterschiedlich ausgeprägter Ausdehnung in die daran angrenzenden Alveolen [4].

Korrespondenzadresse: Dr. Stefan Scheidl, FA Lungenheilkunde/FA Innere Medizin, Klinische Abteilung für Pulmonologie der Med. Univ. Klinik Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 20, und Ärztezentrums A-Z Weiz, A-8160 Weiz, Marburgerstraße 29, E-mail: stefan.scheidl@medunigraz.at

Das benachbarte Parenchym zeigt diskrete interstitielle Entzündungszeichen, die peribronchialen Alveolarsepten können leicht verdickt sein [11, 12], es findet sich jedoch keine nennenswerte Fibrose (Abbildung 1).

SR-ILD werden selten diagnostiziert – die Gründe dafür sind mehrschichtig. Obwohl sich die einzelnen Entitäten unterscheiden lassen, weisen alle SR-ILD nicht nur untereinander, sondern auch mit der wesentlich häufigeren chronischen Bronchitis und dem Lungenemphysem, neben der histopathologischen auch klinische und radiologische Überschneidungen auf. Nicht selten liegen Kombinationen der einzelnen Reaktionsmuster zeitgleich in einem Individuum vor [13]. Diese Verflechtungen können zu Verwechslungen führen und der Umstand, dass den genannten Erkrankungen die schwer zu behandelnde Nikotinabhängigkeit zugrunde liegt, trägt dazu bei, dass eine Differenzierung jenseits der Verlegenheitsdiagnose „Raucherlunge“ im manchen Fällen ausbleibt. Eine rechtzeitige und akkurate Diagnose wäre jedoch wichtig, da sie therapeutische und prognostische Relevanz hat.

In weiterer Folge wird auf die wichtigsten SR-ILD, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Epidemiologie, Klinik, radiologischen und histopathologischen Besonderheiten, sowie Behandlungsmöglichkeiten und Verlauf eingegangen. Obwohl weiterhin darüber diskutiert wird, ob DIP und RB-ILD unterschiedliche Schweregrade einer Erkrankung darstellen [13–18], wird im Folgenden auf diese Diskussion nicht eingegangen und beide Erkrankungen separat besprochen.

Ein Zusammenhang zwischen der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) und dem Zigarettenrauchen wurde beschrieben [8], ist jedoch insgesamt weit geringer ausgeprägt als bei den übrigen SR-ILD – und wird daher nicht in diesem Artikel behandelt. Eine relativ neue Entität, auf die hier ebenfalls nicht näher eingegangen werden kann, die jedoch kurz erwähnt sei, ist die kombinierte pulmonale Fibrose mit Emphysem (combined pulmonary fibrosis and emphysema – CPFE), die aus radiologischer und histologischer Sicht eine Kombination aus IPF mit UIP, fibrosierender NSIP und RB-ILD/DIP darstellt.

■ RB-ILD – Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease

Auf dem Boden einer RB können starke Zigarettenraucher, vermutlich häufiger als bekannt, eine RB-ILD entwickeln. Diese Entität ist gekennzeichnet durch pulmonale Symptome und/oder Auffälligkeiten in der Bildgebung und durch eine mittels offener Lungenbiopsie histologisch gesicherte RB [11].

Epidemiologie und Klinik

Inzidenz und Prävalenz sind nicht bekannt, was auf die eher unspezifische Klinik zurückgeführt wird. Betroffen sind Zigarettenraucher zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr mit einem leichten Überwiegen der Männer und einem durchschnittlichen Zigarettenkonsum von 30 Packungsjahren oder mehr [7]. Es gibt keine typischen klinischen Merkmale, die helfen könnten, eine RB-ILD von anderen nikotinassoziierten Lungenerkrankungen wie der COPD oder dem Lungenemphysem zu unterscheiden [11, 12, 16, 18]. Wie bei allen Erkrankungen, die mit Zigarettenrauchen assoziiert werden, beschreiben

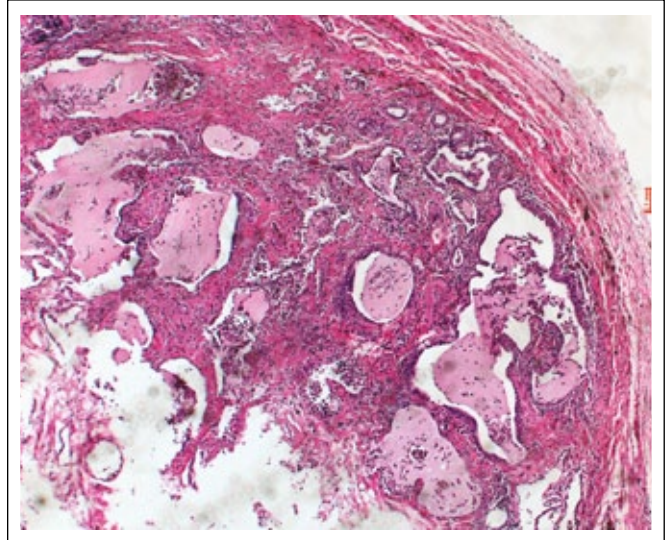


Abbildung 1: Mikroskopisches Erscheinungsbild von RB mit pigmentierten Makrophagen, die eine respiratorische Bronchiole ausfüllen und in die umgebenden Lufträume austreten. Hämatoxylin- und Eosin-Färbung, Vergrößerung x 48.

Patienten mit einer symptomatischen RB-ILD typischerweise eine schleichend einsetzende Kurzatmigkeit, die sich zunächst nur bei körperlicher Anstrengung bemerkbar macht, gelegentlich vergesellschaftet mit einem unproduktiven Husten. Inspiratorisches Fibroseknistern soll in der Hälfte der Fälle vorliegen. Trommelschlegelfinger sind selten [8, 19] und sollten stets an alternative oder koinzidentelle Differentialdiagnosen wie DIP, idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) oder Lungenkrebs denken lassen (Abbildung 2). Die Lungenfunktion ist normal oder weist selten eine leichte kombinierte Ventilationsstörung mit einer leicht eingeschränkten Diffusionskapazität auf [7, 11, 12, 18].

Radiologie

Das Thorax-Röntgen ist oft unauffällig und wenig hilfreich, um zwischen der asymptomatischen RB und einer klinisch relevanten RB-ILD zu unterscheiden. In beiden Fällen sieht man gelegentlich retikulonoduläre Gerüstvermehrung und eine unspezifische Verdickung der zentralen und peripheren Bronchialwände. Deutlich prominenter als bei



Abbildung 2: Trommelschlagelfinger wurden selten bei RB-ILD berichtet, sind aber häufig mit DIP, Tumoren und IPF assoziiert.

der RB findet man bei der RB-ILD mittels hochauflösender Computertomographie (HR-CT) apikal betont zentrilobuläre Noduli, fleckig verteiltes Milchglas sowie eine Verdickung der Bronchialwände. Die gleichen Veränderungen finden sich auch bei der DIP und anderen ILE, insbesondere bei der exogenen allergischen Alveolitis (EAA), und unterscheiden sich hier lediglich im Ausmaß und der Verteilung. Fast immer liegt ein Oberlappen-betontes zentrilobuläres Emphysem vor. Eine ausgeprägte Fibrose ist selten, Honigwaben und Traktionsbronchiektasien kommen nicht vor [7, 17, 20, 21]. Die wichtigsten radiologischen Differentialdiagnosen der RB-ILD sind die EAA, die DIP und die „non-specific interstitial pneumonia“ (NSIP).

Histologie

Per definitionem unterscheiden sich die histopathologischen Veränderungen der RB-ILD nicht von jenen der RB [9]. Kennzeichen sind bronchiolozentrisch betonte Anhäufungen pigmentbeladener Alveolarmakrophagen im peribronchiolären Parenchym unter Aussparung der distal daran anschließenden Alveolarlumina. Im Gegensatz zur RB können interstitielle lymphozytische Inflammation, septale Fibrose und Makrophagenansammlungen, auch abseits vom eigentlichen Fokus der Inflammation, bei der RB-ILD stärker ausgeprägt sein.

Diagnose

Die Diagnose einer RB-ILD setzt, bei entsprechender Klinik und/oder Bildgebung, neben der passenden Anamnese (i.e. Zigarettenraucher mit vielen Packungsjahren), vor allem den Ausschluss anderer ILEs voraus [7, 17]. Obwohl die endgültige Diagnose einer RB-ILD nur histologisch gestellt werden kann, muss die Entscheidung, die Verdachtsdiagnose RB-ILD mittels offener Lungenbiopsie zu sichern, von Fall zu Fall abgewogen werden. Vor allem bei diagnostischer Unsicherheit und bei ausgeprägten klinischen, radiologischen oder lungenfunktionellen Veränderungen kann eine Lungenbiopsie zur Abgrenzung gegenüber anderen interstitiellen Lungenerkrankungen zielführend sein.

Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und/oder transbronchialer Biopsie (TBB) wird, außer zum Ausschluss einer relevanten Differentialdiagnose (EAA, Sarkoidose), nicht empfohlen. In der BAL finden sich vor allem pigmentbeladene Makrophagen und wenige Neutrophile. Die Makrophagen weisen goldene, bräunliche oder schwarze Einschlüsse auf, welche auch in Lavagen von Rauchern ohne RB-ILD gefunden werden [22, 23]. Überwiegen von Lymphozyten oder die Anwesenheit von Eosinophilen in der BAL machen eine RB-ILD unwahrscheinlich [16], wären jedoch typisch für eine DIP oder EAA.

Behandlung und Verlauf

Die RB-ILD ist keine progressive Lungenfibrose und soll eine gute Prognose haben. Da die RB-ILD als gutartige Erkrankung eingestuft wird, gibt es keine klaren Empfehlungen dahingehend, ob, wann und wie behandelt werden soll. Verzicht auf Zigarettenrauchen soll zu einer Besserung führen und wird daher auch empfohlen. Der Zustand der meisten Patienten bleibt stabil oder verbessert sich unter dieser Maßnahme. Bei vielen ehemaligen starken Rauchern sieht man ein Ver-

schwinden der RB nach Monaten bis Jahren. Die Gabe systemischer Kortikosteroide hat nur anekdotisch Wirksamkeit gezeigt [8, 11, 12].

■ DIP – Desquamative interstitielle Pneumonie

Die historisch bedingte Bezeichnung „desquamativ“ ist irreführend, da es sich histologisch eigentlich um große Ansammlungen pigmentbeladener Makrophagen handelt und nicht um eine Desquamation von epithelialen Zellen (Pneumozysten), wie ursprünglich angenommen. Mit ähnlichen histopathologischen und radiologischen Mustern und einer ebenso häufigen Assoziation zu Zigarettenrauch wie bei der RB-ILD nimmt man heute an, dass die DIP die Maximalvariante derselben darstellen könnte.

Epidemiologie und Klinik

Die DIP ist eine sehr seltene Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) und wurde erstmals 1965 beschrieben [24]. Inzidenz und Prävalenz sind nicht bekannt. Betroffen sind großteils Raucher zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr [12, 18, 25, 26] mit einem deutlichen Überwiegen der Männer (2:1) und einem durchschnittlichen Zigarettenkonsum von 10 Packungsjahren oder mehr. Meist rasch und unerwartet einsetzende Kurzatmigkeit (85–100 %) und Husten (75–80 %) sind die häufigen Vorboten. Bei der Hälfte der Betroffenen sollen basales Fibroseknistern [12, 18, 25] und/oder Trommelschlegelfinger [8, 25, 27] vorkommen. Lungenfunktionell weisen die meisten Patienten eine restriktive Ventilationsstörung mit einer deutlichen Abnahme der Diffusionskapazität um bis zu 50 % und mehr auf [12, 25], sodass Patienten mit einer fortgeschrittenen DIP bereits in Ruhe hypoxämisch sein können.

Die Diskussion darüber, ob es sich bei der RB-ILD und der DIP um zwei Varianten einer Erkrankung oder doch um zwei gänzlich verschiedene Entitäten handelt, wird dadurch belebt, dass man in ca. 10 % der Fälle bei Nichtrauchern, und sehr selten auch bei Nie-Rauchern [28], eine DIP-ähnliche ILE diagnostizieren kann. Diese tritt meist in Verbindung mit Infektionen oder Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, aber auch nach Exposition zu Drogen, Medikamenten oder nach Inhalation von Schadstoffen auf [7, 13, 25, 29].

Interessanterweise findet sich eine DIP-ähnliche Lungenfibrose bei Kindern, wo ILE ohnedies selten vorkommen, und stellt hier proportional gesehen eine der am häufigsten diagnostizierten ILE dar. Bei Kindern ist diese DIP-ähnliche Lungenfibrose nicht mit Zigarettenrauch assoziiert und stellt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine eigene Entität dar [16].

Radiologie

Das konventionelle Thorax-Röntgen soll in bis zu 22 % der histologisch nachgewiesenen Fälle unauffällig sein und ist daher zu wenig sensitiv und damit nicht zur Diagnosestellung geeignet [3, 30]. In den übrigen Fällen zeigt sich das konventionelle radiologische Bild unspezifisch mit unregelmäßig verteilten Milchglasarealen (35–45 %) bevorzugt in den unteren und peripheren Atemwegsabschnitten. Im HR-CT finden sich

stets beidseits basal und peripher betonte, unregelmäßig-fleckig oder diffus verteilte Milchglasareale [6, 31–33]. Obwohl sich innerhalb der Milchglasareale, in Folge Dilatation distaler Bronchioli und Alveolargänge, kleine zystische Läsionen ausbilden können, sind Honigwaben – als wichtigste differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der IPF – die absolute Ausnahme und beschränken sich dann auf die subpleuralen Abschnitte. Eine milde lokalisierte Fibrose mit retikulärem Muster findet sich in 50 % und ein Lungenemphysem kann vorkommen. Zu den radiologischen Differentialdiagnosen gehören die RB-ILD, EAA, NSIP, aber auch atypische Infektionen wie eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie.

Histologie

Die histopathologischen Veränderungen bei der DIP unterscheiden sich von jenen der RB-ILD und damit auch der RB mehr im Ausmaß als im Wesen [4]. Klassischerweise findet man ausgeprägte Ansammlungen von pigmentbeladenen Makrophagen, die sich diffus und gleichmäßig über den Alveolarraum verteilen [4, 8, 34]. Als Zeichen der interstitiellen Inflammation und Infiltration mit Makrophagen und Eosinophilen sind die Alveolarsepten in unterschiedlichem Ausmaß verdickt. Hinzu kommt eine milde Fibrose sowie eine Hyperplasie der Typ-II-Zellen. Die Integrität der Alveolarräume bleibt gut erhalten und Honigwaben sind sehr selten oder fehlen ganz. Eine fortgeschrittene Fibrose oder Fibroblasten-Foci kommen nicht vor und sollten an andere Diagnosen denken lassen. Obwohl das histologische Bild der späten DIP beinahe pathognomonisch ist, können die beschriebenen Veränderungen in den frühen Phasen der Erkrankung noch sehr diskret ausgeprägt sein und mit einer RB-ILD verwechselt werden.

Diagnose

An eine DIP kann gedacht werden, wenn klinische Präsentation (rasch einsetzende Kurzatmigkeit, Husten, Trommelschlegelfinger), epidemiologische Aspekte (Zigarettenraucher, männlich, zwischen 40. und 50. LJ) und initiale Untersuchungsergebnisse (restriktive Ventilationsstörung und verminderte DLCO in der Lungenfunktion sowie basal betonte, beidseitige milchglasartige Opazitäten, vermehrte, subpleural betonte, retikuläre Gerüstzeichnung und Lungenemphysem im HR-CT) dafür sprechen. Eine diagnostische Lungenbiopsie wird erst dann empfohlen [14, 16], wenn ein begründeter Zweifel an der Verdachtsdiagnose DIP besteht und eine andere, potentiell aggressivere interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen werden muss. Eine Bronchoskopie mit BAL und/oder TBB wird, außer aus differentialdiagnostischen Überlegungen, nicht empfohlen.

Behandlung und Verlauf

Die primäre Behandlung der DIP ist die Beendigung des Zigarettenrauchens, da diese zu einer Aktivitätsabnahme der Erkrankung führen kann [35, 36]. Bei Fortschreiten der Erkrankung mit Zunahme der Beschwerden und Verschlechterung der Lungenfunktion und DLCO erhalten die meisten Patienten zusätzlich systemisch oral Kortikosteroide, obwohl die Wirksamkeit dieser Therapie nicht in randomisierten Studien belegt ist. Initial wird mit 40 bis 60 mg Aprednisolonäquivalent/Tag für ein bis zwei Monate begonnen und unter sorgsamer Observanz über 6 bis 9 Monate eine allmähliche Dosisreduktion vorgenommen [16].

Ca. 2/3 aller Patienten mit DIP erreichen unter diesen Maßnahmen eine Stabilisierung oder Verbesserung ihrer Erkrankung, auch eine völlige Genesung ist möglich. In den HR-CT-Verlaufskontrollen dieser Patienten findet sich in bis zu 80 % eine teilweise oder vollständige Auflösung der milchglasartigen Areale [14]. Ca. 1/3 der Patienten verschlechtert sich schlussendlich trotz therapeutischer Intervention und verstirbt [8, 12, 25]. Die 5- und 10-Jahresüberlebensrate beträgt 95,2 % bzw. 69,6 % [7, 25]. Als *ultima ratio* sei noch die Lungentransplantation erwähnt, wobei auch späte Rezidive nach Lungentransplantation [37] berichtet wurden.

■ PLCH – Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose

Der Begriff Langerhanszell-Histiozytose (früher auch Histiozytosis X oder eosinophiles Granulom) umfaßt eine Gruppe von Erkrankungen unklarer Ätiologie, die meist im Kindesalter auftreten und durch die Ansammlung von monoklonalen Langerhanszellen in einem oder mehreren Organsystemen (Knochen, Hypophyse, Haut, Schleimhaut, Lymphknoten, Leber und Lunge) gekennzeichnet ist. Die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (PLCH) ist eine seltene und sporadisch auftretende Erkrankung des Erwachsenenalters mit vorrangig isoliertem Befall der Lungen und nur ausnahmsweise anderer Organe [38]. Typisch ist die Proliferation von polyklonalen Langerhanszellen mit bilateraler Ausbildung von multiplen, peribronchialen, interstitiellen Knötchen, die in weiterer Folge häufig kavitieren [33].

Epidemiologie und Klinik

Da die PLCH in ca. 25 % der Fälle asymptomatisch und mit spontanen Remissionen verlaufen kann, sind die genaue Inzidenz und Prävalenz nicht bekannt und somit schwer abzuschätzen. Die PLCH macht weniger als 5 % aller mittels offener Lungenbiopsie diagnostizierten ILD aus [39]. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene zwischen dem 20. und 40. LJ mit gleicher Geschlechtsverteilung [40]. Die bronchioläre Verteilung der Läsionen legt nahe, dass ein inhalatives Antigen an der Entwicklung dieser Erkrankung beteiligt ist und es konnte gezeigt werden, dass Zigarettenrauch ein starker Risikofaktor für die Entstehung der PLCH darstellt [40, 41]. Es verwundert also nicht, dass über 90 % der Patienten mit PLCH Zigarettenraucher sind oder waren [42]. Bei Kindern ist die Lunge nur selten betroffen und das disseminierte Erscheinungsbild lässt vermuten, dass es sich hierbei um eine eigenständige Erkrankung handelt, die nicht mit Zigarettenrauch assoziiert ist und die sich daher von der isolierten PLCH unterscheidet [43].

Die klinische Präsentation ist vielfältig: Kurzatmigkeit, Husten und thorakaler Schmerz sind die Leitsymptome [42, 44]. Zusätzliche Beschwerden wie Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Anorexie, Gewichtsverlust oder Hämoptysen kommen vor [42, 44]. Etwa 10 % der Betroffenen haben einen Pneumothorax als Erstmanifestation, welcher beidseitig und schließlich auch rezidivierend auftreten kann [45]. Eine eingeschränkte Belastbarkeit spiegelt in erster Linie eine konsekutive pulmonale vaskuläre Dysfunktion wider [42, 46]. Bei 5–15 % der Erwachsenen mit PLCH finden sich zusätzlich extrapulmonale Manifestationen [47] mit Befall der Knochen



Abbildung 3: Typisches HR-CT-Bild einer späten PLCH

(Schädel, Rippen, Becken), der Hypophyse (sekundärer Diabetes insipidus) und der Haut [42, 48, 49]. Der physikalische Status ist meist normal [40] und in der Lungenfunktion findet man am ehesten eine Einschränkung der DLCO, wobei Restriktion, Obstruktion und kombinierte Ventilationsstörungen beschrieben sind [37, 42, 48, 49].

Radiologie

In frühen Stadien kann das Thorax-Röntgen noch unauffällig sein, im späteren Verlauf finden sich noduläre und retikulonoduläre Muster mit Betonung der mittleren und oberen Lungensektoren, die Lungenbasen und die costophrenischen Winkel bleiben typischerweise ausgespart [38]. Das HR-CT ist sensitiv und spezifisch für die Diagnose einer PLCH (Abbildung 3) und bestätigt die Betonung der oberen Lungenabschnitte sowie die Aussparung der basalen Anteile [42]. Initial finden sich zahlreiche solide Granulome, die mit der Zeit kavieren und die sich danach allmählich in dickwandige Zysten umwandeln. In späteren Stadien überwiegen dann dünnwandige Zysten, die schließlich konfluieren können und zu dem typischen, eher unruhigen Bild führen [50]. Die unregelmäßige und mitunter komplexe Struktur sowie die Aussparung der basalen Lungensektoren sind wichtige Merkmale zur Unterscheidung gegenüber der Lymphangioleiomyomatose [44] – einer radiologisch relevanten Differentialdiagnose.

Histologie

Histologisch sind frühe Formen der PLCH gekennzeichnet durch interstitielle, zelluläre, die Bronchioli umschließende Infiltrate, die sich zunächst aus lockeren Ansammlungen von Langerhanszellen (ein Subtyp Antigen-präsentierender dendritischer Zellen), Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophilen (daher die frühere Bezeichnung eosinophiles Granulom), Plasmazellen und Fibroblasten zusammensetzen und mit der Zeit zu Granulomen werden [44, 51]. Aus den ursprünglich überwiegend zellulären Läsionen werden zunächst zellulär-fibrotische Läsionen und in weiterer Folge ausschließlich fibrotische Knötchen, welche meist sternförmig konfiguriert sind und miteinander in Verbindung stehen. Die späteren Kavitationen innerhalb der Knötchen entstehen entweder aus dem Lumen eines umschlossenen Bronchiolus oder entwickeln sich *de novo* infolge der anhaltenden Inflammation innerhalb der Granulome [52]. Durch Hyperinflation kommt es mit der Zeit zu einer Vergrößerung der luftgefüllten Räume und zur Ausbil-

dung einer Honigwaben-ähnlichen Struktur [48]. Die einzelnen Infiltrate sind zunächst unterschiedlichen Alters und können über eine längere Zeit in verschiedenen Stadien nebeneinander vorkommen [44]. Im späteren Verlauf finden sich überwiegend Fibroblasten, assoziiert mit Fibrose und Ablagerung von Kollagen, und im Endstadium finden sich nur noch ausgeprägte fibrotische Veränderungen ohne Langerhanszellen.

Diagnose

Obwohl die WHO eine Lungenbiopsie zur sicheren Diagnose empfiehlt, erlaubt das typische radiologische Bild in den meisten Fällen eine Diagnose auch ohne Lungenbiopsie. Die Diagnose wird heute basierend auf dem HR-CT-Befund im Einklang mit den klinischen Befunden gestellt. Nur bei diagnostischer Unsicherheit wäre eine offene Lungenbiopsie indiziert und hätte dann auch die größte Aussagekraft [48]. Der Nachweis von CD-1a und S-100, zwei Antigenen auf der Zelloberfläche der Langerhanszellen, stellt hierbei ein hilfreiches Instrument dar und unterstützt die Diagnose einer PLCH mit einer hohen Spezifität [37] bei ansonsten niedriger Sensitivität [47]. Liegt der Anteil der CD-1a-positiven Zellen nämlich unter 5 %, kommen auch andere ILEs in Frage (Sarkoidose, andere SR-ILDs). Aufgrund des fleckigen Verteilungsmusters gelingt eine diagnostische Sicherung mittels TBB nur in 10–40 % [46]. Der elektronenmikroskopische Nachweis der Bierbeck-Granula, pathognomonisch für Langerhanszellen, hat keine diagnostische Relevanz.

Verlauf und Behandlung

Die Entwicklung einer PLCH ist sehr variabel, weshalb es auch keine einheitliche (und verlässliche) Therapieempfehlung gibt. Es scheint so, als hätten Ausmaß und Schwere der initial mittels Bildgebung und Lungenfunktion ermittelten pulmonalen Veränderungen eine prognostische Relevanz [48, 53, 54]. Wie bei allen SR-ILDs sollte als primäres therapeutisches Ziel eine sofortige Beendigung des Zigarettenrauchens forciert werden. Neben einer Verzögerung des Krankheitsverlaufes wurden unter dieser Maßnahme nicht nur eine deutliche Regredienz des radiologischen Befundes, sondern auch komplette Remissionen beschrieben [38, 55]. Der Benefit oraler Kortikosteroide bleibt unklar [38, 53, 54]. Bei Patienten mit progressiver Erkrankung oder Multiorganbeteiligung ohne Besserung trotz Beendigung des Zigarettenrauchens und Gabe systemischer Kortikosteroide wurden verschiedene Chemotherapeutika (Vinblastin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Methotrexat, Etoposid und Cladribin) jeweils ohne nennenswerten positiven Effekt verabreicht [38]. Als supportive Maßnahme kommt bei Patienten mit rezidivierenden Pneumothoraces die Pleurodesis in Frage. In Ausnahmefällen sollte bei schwerer pulmonaler Einschränkung auch eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden, gleichwohl zu bedenken ist, dass in einigen Fällen die PLCH in der transplantierten Lunge erneut aufgetreten ist [55]. Ein Fortschreiten der PLCH hin zu einer ausgeprägten Lungenfibrose oder gar zum Tode sind sehr ungewöhnlich [48, 54].

Ein Faktor, der allerdings immer mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, ist die pulmonale Hypertonie. Weit häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen der Lunge können Patienten mit fortgeschrittener PLCH eine schwere pulmonale Hypertonie entwickeln [57, 58], welche auf eine in-

trinsische Erkrankung der Gefäße zurückgeführt wird und durch eine diffuse Vaskulopathie der Pulmonalarterien und Interlobärvenen gekennzeichnet ist.

■ Zusammenfassung

Individuell und kollektiv sind die SR-ILD (PLCH, RB-ILD und DIP) seltene Erkrankungen. Ihre klinischen, histopathologischen und radiologischen Befunde sind oft unspezifisch und stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Überschneidungen der Befunde Zigarettenrauch-assoziiierter Erkrankungen mit anderen interstitiellen Lungenerkrankungen sind die Regel und erschweren eine exakte und vor allem rechtzeitige Diagnose. Diagnostische Sicherheit erlangt man mit einer offenen Lungenbiopsie. Der mikroskopische Nachweis von Alveolarwandzerstörung bei Patienten mit RB, dem gemeinsamen Nenner aller SR-ILD, unterstützt die Annahme, dass diese Form der Bronchiolitis ein Vorläufer des zentrilobulären Lungenemphysems ist. Der zugrunde liegende pathogenetische Mechanismus, der bewirkt, dass sich aus einem durch Zigarettenrauch initial gesetzten bronchoalveolären Epithelschaden schließlich eine ILD entwickelt, bleibt unklar.

Klar hingegen ist, dass die RB-ILD und DIP nicht mehr als idiopathische interstitielle Pneumonien einzustufen sind, sondern ursächlich nahezu ausschließlich mit der Inhalation von Zigarettenrauch assoziiert werden können. Die daraus resultierende therapeutische Konsequenz ist die Raucherentwöhnung, die den Krankheitsverlauf der meisten SR-ILD positiv beeinflussen soll. Alle anderen Therapien, einschließlich der Lungentransplantation, haben, von Ausnahmen und Nebenwirkungen abgesehen, keinen anhaltenden Effekt gezeigt. Um Betroffenen rechtzeitig helfen zu können, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, diese Diagnosen frühzeitig und richtig zu stellen, nach Möglichkeit interdisziplinär unter Einbindung von Radiologie, Pathologie und Pulmonologie.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861–5.
- Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 907–80.
- Baumgarten KB, Samet JM, Sittler CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–8.
- Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 11–35.
- Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme JL. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology* 2001; 218: 695–702.
- Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002; 222: 261–70.
- Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009–14.
- Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122–32.
- Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755–8.
- Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647–53.
- Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880–4.
- Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial

lung disease and its relationship to desquamate interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373–80.

13. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamate interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199–205.

14. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multi-disciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.

15. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rasmussen D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamate interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275–82.

16. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamate interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 717–26.

17. Heynemann LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamate interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1617–22.

18. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamate interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178–84.

19. Scheidl S, Kovacs G, Stacher E, Popper H, Olschewski H. A 55-year-old craftsman with dyspnea and clubbing: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8579.

20. Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 46–50.

21. Gruden JF, Webb WR. CT findings in a proved case of respiratory bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 44–6.

22. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693–8.

23. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 833–8.

24. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamate interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369–404.

25. Carrington CB, Gaensler EA, Couto RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamate interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801–9.

26. Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301–15.

27. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770–7.

28. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322–8.

29. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest* 2003; 124: 1185–7.

30. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. De-

squamate interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787–90.

31. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 145–50.

32. McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Wehnt WD, Fishback NF. The alphabet soup revisited: the chronic interstitial pneumonias in the 1990s. *Radiographics* 1996; 16: 1009–33.

33. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Müller NL, Rosado-de-Christenson M, King TE Jr. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology; Washington, DC, 2001.

34. Katzenstein A-LA, Askin FB. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd ed. W. B Saunders; Philadelphia, 1997.

35. Kitaichi M. Desquamate interstitial pneumonia: an idiopathic interstitial pneumonia with a possibility of spontaneous regression. *Intern Med* 1997; 36: 672–3.

36. Matsuo K, Tada S, Kataoka M, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al. Spontaneous remission of desquamate interstitial pneumonia. *Intern Med* 1997; 36: 728–31.

37. Barberis M, Harari S, Tironi A, Lambertico P. Recurrence of primary disease in a single lung transplant recipient. *Transplant Proc* 1992; 24: 2660–2.

38. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1969–78.

39. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlation in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411–25.

40. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484–90.

41. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans' cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278–90.

42. Harari S, Comel A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 253–62.

43. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, et al. Langerhans' cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2341–8.

44. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673–83.

45. Minghini A, Trogdon SD. Recurrent spontaneous pneumothorax in pulmonary histiocytosis X. *Am Surg* 1998; 64: 1040–2.

46. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE Jr. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426–35.

47. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405–16.

48. Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, et al. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971–86.

49. Delobbe A, Durier J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Lan-

- gerhans'cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur Respir J* 1996; 9: 2002–6.
50. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valejre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497–502.
51. Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983; 14: 847–56.
52. Harari S, Sabolla L, De Juli E, Ziglio G, Soresi E. High resolution CT (HRCT) in histiocytosis X (Hx): diagnosis and staging [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A329.
53. Basset F, Corrin B, Spencer H, Lacronique J, Roth C, Soler P, et al. Pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 811–20.
54. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung: clinical aspects of primary pulmonary histiocytosis in the adult. *Medicine* 1981; 60: 385–96.
55. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans'cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452–55.
56. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 288–91.
57. Harari S, Simonneau G, De Juli E, Brenot F, Cerrina J, Colombo P, et al. Prognostic value of pulmonary hypertension in patients with chronic interstitial lung disease referred for lung or heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 460–3.
58. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216–23.

Idiopathische Pulmonale Fibrose – ein Update

P. Errhalt

Kurzfassung: Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine spezielle Form der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen unbekannter Ursache, die praktisch ausschließlich bei älteren Erwachsenen auftritt. Obwohl gelegentlich Phasen klinischer Stabilität beobachtet werden können, ist die IPF eine chronisch progrediente Erkrankung, die mit einer kontinuierlichen Verschlechterung der Lungenfunktion einhergeht. Die Prognose ist angesichts der bisher limitierten therapeutischen Möglichkeiten schlecht. Der aktuell empfohlene diagnostische Algorithmus und kürz-

lich publizierte Phase-III-Studien zu neuen medikamentösen Therapieoptionen werden in diesem Artikel näher dargestellt.

Schlüsselwörter: IPF, idiopathische Lungenfibrose, diffuse Lungenparenchym-Erkrankungen

Abstract: Update on Idiopathic pulmonary fibrosis. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of diffuse parenchymal lung disease of unknown origin, occurring primarily in

older adults. Although periods of transient clinical stability may be observed, it is a chronic disease, characterized by progressive worsening of lung function. It is associated with a poor prognosis and as so far limited therapeutic options. The article presents the proposed diagnostic algorithm and recently published advances in pharmacologic treatment options. **J Pneumologie 2015; 3 (1): 11–7.**

Keywords: IPF, idiopathic pulmonary fibrosis, diffuse parenchymal lung disease

■ Definition

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine spezielle und eigenständige Form der fibrosierenden interstitiellen Lungenparenchymerkrankungen („Interstitial Lung Diseases“, ILD) unbekannter Ätiologie. Sie verläuft chronisch progredient, ist auf die Lunge beschränkt und kommt praktisch ausschließlich bei älteren Erwachsenen vor. Sie ist charakterisiert durch eine fortschreitende Verschlechterung in Hinblick auf Lungenfunktion und Dyspnoe und ist assoziiert mit einer schlechten Prognose.

Sie ist gekennzeichnet durch definierte histopathologische und/oder radiologische Veränderungen, die unter dem Terminus „usual interstitial pneumonia“ (UIP) zusammengefasst werden [1]. Der Begriff „idiopathisch“ weist auf die unbekannte Ätiologie hin; zur Diagnosesicherung müssen daher andere Formen der interstitiellen Lungenerkrankungen ausgeschlossen werden: insbesondere andere idiopathische Formen der ILD, Lungengerüsterkrankungen bei systemischen Erkrankungen sowie diffuse Parenchymerkrankungen im Zusammenhang mit Umweltbelastungen oder Medikamenten [2].

Die IPF entsteht durch eine krankhafte Veränderung im normalen Heilungsprozess der Lunge nach kleineren Verletzungen auf zellulärer Ebene. Bei diesem aberranten Wundheilungsprozess nach Mikrotraumen kommt es zu einer Überaktivierung von Alveolar-Epithelzellen, wonach unter dem Einfluss von Zytokinen und profibrotischen Mediatoren wie dem Transforming Growth Factor- (TGF-) β oder Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ortsständige mesenchymale Zellen zur Proliferation angeregt werden, zirkulierende Fibrozyten chemotaktisch angezogen werden und eine epithelial-mesenchymale Transition stimuliert wird. Das resultiert in der Formation von Fibroblasten- und Myofibroblasten-Foci und mündet in einer exzessiv gesteigerten Produktion extrazellulärer Matrix – vorwiegend Kollagen – im Lungeninterstitium. In diese abnormale Reparatur-Kaskade sind noch eine Vielzahl weiterer Mediatoren involviert: Interleukine (IL) wie IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, Matrix-Metallopro-

teinasen- (MMP-) 1 und andere mehr. Diese Prozesse führen durch sukzessive Verdrängung des präexistenten Funktionsgewebes (Alveolen, Bronchiolen und Blutgefäße) zu einer Vernarbung des gesunden Lungengewebes [2].

■ Klinik

Die Symptome sind – insbesondere zu Beginn der Erkrankung – sehr unspezifisch: Chronische Belastungsdyspnoe und unproduktiver persistierender Husten sollten aber bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres auch an eine IPF denken lassen. IPF-Patienten unter 50 Jahren sind eine Rarität und zeigen später im Verlauf meist die Manifestationen einer eigentlich zugrunde liegenden Kollagenose, die zum Zeitpunkt der vermeintlichen IPF-Diagnose klinisch noch nicht manifest war [3, 4].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zur Verschlechterung der Dyspnoe, die in fortgeschrittenen Stadien bereits bei geringster körperlicher Belastung oder auch schon in Ruhe auftritt. Als besonders belastend wird von vielen Patienten der persistierende und häufig therapierefraktäre Reizhusten beschrieben: Manche Patienten haben eine monatelange, in Einzelfällen jahrelange Hustenanamnese hinter sich, bevor schlussendlich die Diagnose einer IPF gestellt wird.

Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel sind bei ca. 50 % der Patienten zu finden. Auskultatorisch sehr charakteristisch – wenn auch nicht spezifisch für die IPF – ist die Sklerosiphonie: ein bilaterales, basal betontes, endinspiratorisches Knisterrasseln [5, 6]. Dieser Auskultationsbefund wäre häufig bereits in den Frühstadien der Erkrankung zu erheben, selbst wenn die radiologischen Veränderungen auch in der hochauflösenden Computertomographie (high-resolution computed tomography, HRCT) noch sehr diskret sind. Das Geräusch erinnert an das Öffnen eines Klettverschlusses und erhielt daher im Englischen den Namen „velcro-crackles“.

■ Häufigkeit

Derzeit gibt es noch immer keine groß angelegten Studien zur Prävalenz und Inzidenz der IPF, die kolportierten Zahlen beruhen meist auf Hochrechnungen aus Kohortenanalysen und -studien. Die Zusammenfassung aus der deutschen S2K-Leit-

Aus der Abteilung für Pneumologie, Landeskrankenhaus Krems

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Peter Errhalt, Abteilung für Pneumologie, Landeskrankenhaus Krems, A-3500 Krems, Mitterweg 10, E-mail: peter.errhalt@kremsklinoe.at

linie ist daher noch immer gültig: „Schätzungen der Prävalenz der IPF reichen von 2 bis 29 Fällen pro 100.000 in der Allgemeinbevölkerung. Die breite Streuung dieser Zahlen ist durch das frühere Fehlen einer einheitlichen Definition der IPF sowie Unterschiede im Studiendesign und den untersuchten Populationen zu erklären. Eine kürzliche Analyse der Daten aus Kostenerstattungsansprüchen einer großen Krankenversicherung in den USA ergab je nach verwendeter Definition einen Prävalenzschätzwert zwischen 14,0 und 42,7 pro 100.000 Personen. Es ist nicht bekannt, ob Inzidenz und Prävalenz der IPF durch geografische, ethnische oder kulturelle Faktoren beeinflusst werden.“ [2]

Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Prädilektionsalter ist 50 plus.

■ Risikofaktoren

Definitionsgemäß handelt es sich bei der IPF um eine Erkrankung unbekannter Ätiologie, dennoch sind einige Risikokonstellationen augenfällig.

Rauchen: Die Mehrzahl der Patienten hat eine positive Raucheranamnese, meist mehr als 20 Pack-Years. Das gilt auch für die familiäre Form der IPF [7, 8].

Umweltfaktoren: Ein deutlich erhöhtes Risiko besteht bei Kontakt mit Metallstäuben (Blei, Messing und Stahl) sowie Holzstaub (Kiefer). Aktivitäten in der Landwirtschaft und häufiger Viehkontakt, Umwelteinflüsse bei Vogelhaltern, Steinmetzen, Friseuren sowie Inhalation von Pflanzen- oder Tierstäuben sind mit dem Auftreten einer IPF signifikant häufiger assoziiert [9, 10]. Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass die gemeinsame Endstrecke vieler diffuser Lungenparenchymerkrankungen die unspezifische Fibrosierung ist und die Differenzierung zur „idiopathischen“ Fibrosierung am Ende der Erkrankung meist auch histologisch / radiologisch nicht mehr möglich ist. Inwiefern also die berichteten Umweltfaktoren tatsächlich einen ätiologischen Einfluss auf die idiopathische Fibrose haben oder aber eine nicht-diagnostizierte andere Form der diffusen Lungenparenchymerkrankungen vorliegt, ist derzeit noch nicht geklärt. Zu denken ist dabei ganz besonders an die chronische exogen-allergische Alveolitis (EAA), die histologisch und radiologisch im Endstadium meist nicht mehr von der IPF unterscheidbar ist.

Infektionen: Am besten untersucht ist der mögliche Einfluss des Epstein-Barr-Virus und des Hepatitis-C-Virus; eine Studie fand bei nahezu allen 33 Patienten mit IPF in Gewebeproben mindestens ein Herpesvirus, im Vergleich zu einem Drittel der Kontrollpopulation [11]. In Summe jedoch ist die Datenlage zu dürftig, um einen tatsächlichen Einfluss infektiöser Gene auf die Ätiologie der IPF zu postulieren. Richtig bleibt derzeit auch in diesem Zusammenhang die kritische Analyse der deutschen Leitlinien [2]: „Die Analyse mutmaßlicher Zusammenhänge zwischen Viren oder anderen Mikroorganismen und IPF wird durch andere gemeinsame Faktoren (Confounding-Faktoren) erschwert. So ist wahrscheinlich, dass die Patienten in vielen älteren Studien eine Immunsuppression erhielten, daher kann es sich bei der Infektion möglicherweise um eine therapiebedingte Komplikation handeln. Zudem ist

die Prävalenz des EBV in der Allgemeinbevölkerung hoch: In einer Studie wurde EBV-DNA bei 96 % der Patienten mit IPF, aber in 100 % der Lungen mit Fibrose bei systemischer Sklerose und in 71 % der Kontrollen nachgewiesen. Trotz der bislang großen Anzahl an Studien lassen sich keine definitiven Schlüsse zur Rolle von Infektionskrankheiten in der Ätiologie der IPF ziehen.“

Gastroösophagealer Reflux (GER): Da die Prävalenz des GER auch in der Normalbevölkerung hoch ist, ist der Einfluss auf die Entstehung einer IPF nicht geklärt. Mikroaspirationen mit konsekutiven Mikro-Verletzungen der Bronchialschleimhaut sind aber ein denkbarer Anlass für überschießende Wundheilungsprozesse, die in der gemeinsamen Endstrecke „Fibrose“ münden. Die meisten IPF-Patienten haben geringe klinische Beschwerden, der Reflux ist klinisch unauffällig, ohne seine typischen Symptome Sodbrennen und Regurgitation [12]. GER ist auch in der lungengesunden Bevölkerung häufig, Patienten mit anderen fortgeschrittenen Lungenerkrankungen wie z. B. sekundärer Lungenfibrose bei Sklerodermie weisen ebenso häufig einen GER auf. Auch ein basischer GER könnte bei IPF-Patienten eine wichtige Rolle spielen. Ob Veränderungen des intrathorakalen Drucks infolge einer verminderten Lungencompliance zu abnormem GER führen, ist nicht bekannt. Jedenfalls gibt es die Empfehlung, dass bei Patienten mit IPF auch ein asymptomatischer GER medikamentös behandelt werden sollte [1]. Abweichend von dieser internationalen Leitlinie sah die deutsche IPF-Konsensuskonferenz keine ausreichende Evidenz zur Empfehlung der Therapie des asymptomatischen GER, insbesondere da die Diagnostik eines asymptomatischen GER schwierig und nur mittels aufwendiger Verfahren möglich ist, die als Screening nicht empfohlen werden können [2].

Genetische Faktoren: Bei der sehr seltenen familiären Form der IPF besteht wahrscheinlich eine autosomal-dominante Vererbung, wobei es mit variabler Penetranz zur tatsächlichen Krankheitsmanifestation kommt. Definiert ist die familiäre Form als Auftreten einer IPF bei mindestens 2 biologisch verwandten Familienmitgliedern, betroffen davon sind weniger als 5 % aller IPF-Patienten. Verschiedenste Genmutationen auf mehreren Chromosomen (Chromosom 4q31, Chr. 11, Chr. 14) wurden bislang als potentiell involviert in die Pathogenese identifiziert. Muc5B beispielsweise spielt in den Atemwegen eine Rolle in der Infektabwehr und ist auf Chromosom 11 kodiert. Eine Überexpression führt zu verminderter Immunabwehr, zu Interaktionen bei Reparaturprozessen im Alveolarraum und zu vermehrter Sekretproduktion. Fehlt das Gen, resultiert eine Inflammation. Eine Promotorvariante dieses Gens tritt bei familiärer IPF gehäuft auf, auch bei der sporadischen Form der IPF konnte eine starke Assoziation gezeigt werden. Auch für die Mutation des Gens, das für Surfactant-Protein C kodiert, konnte eine sehr enge Korrelation mit der familiären, nicht aber mit der sporadischen Form der IPF gezeigt werden. Bei der viel häufigeren sporadischen Form der IPF konnten bisher noch keine genetischen Faktoren gefunden werden, die konsistent und reproduzierbar damit assoziiert wären. Verschiedenste Genpolymorphismen von Enzymen (Angiotensin Converting Enzym, α 1-Antitrypsin) von Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), von profibrotischen Molekülen (TGF- β) wurden identifiziert. Polymorphismen

von immunmodulatorischen Genen (Komplementrezeptor 1) und MMP-1 sowie von Genen des Gerinnungssystems (Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 und 2) sind im Fokus der Forschung. Manche dieser Polymorphismen korrelieren mit der Krankheitsprogression, die Datenlage ist aber noch zu uneinheitlich [1]. Derzeit werden jedenfalls keine Gentests für Patienten mit sporadischer oder familiärer IPF in der klinischen Routine empfohlen.

■ Diagnose

Konstituierend für die Diagnose einer IPF sind neben dem Alter und der passenden Klinik:

1. Der Ausschluss anderer Ursachen, die zu einer ILD führen können (siehe unten).
2. Wenn keine Lungenbiopsie durchgeführt wurde, das typische Muster einer UIP im HRCT.
3. Wenn eine chirurgische Gewebsentnahme erfolgt ist, eine bestimmte Kombination von HRCT-Muster und histologischem Befund.

Damit ergibt sich eine klassische multidisziplinäre Diagnosefindung, die idealerweise in einem gemeinsamen Konsil von damit erfahrenen klinischen Experten erfolgen sollte („ILD-Board“).

1. Ausschluss anderer Ursachen

Es gibt es keine validierten Algorithmen, die zum sicheren Ausschluss anderer Erkrankungen führen und daher empfohlen werden. Wichtig sind jedenfalls die körperliche Untersuchung mit dem Schwerpunkt auf Systemerkrankungen, eine sorgfältige Medikamenten-Anamnese, das Fahren nach möglichen Umweltfaktoren und die Familienanamnese. Auch die Durchführung serologischer Tests auf Kollagenosen bzw. EAA werden mit geringer Evidenz empfohlen.

2. UIP-Muster in der HRCT

Charakterisiert ist die UIP radiologisch durch das Vorhandensein retikulärer Veränderungen und eines Honigwabens (,honeycombing“), das aus mehrreihigen zystischen Hohlräumen besteht. Häufig findet man auch Traktionsbronchiektasien. Diese radiologischen Veränderungen zeigen typischerweise eine unterschiedliche Verteilung im Lungengewebe: Sie sind peripher lokalisiert und nehmen von apikal nach basal zu. Milchglasveränderungen können vorkommen (insbesondere im Rahmen akuter Exazerbationen), sie müssen jedoch im Vergleich mit den retikulären Veränderungen deutlich geringer als diese ausgeprägt sein. Nicht kompatibel mit einer UIP sind pleurale Veränderungen wie Plaques, Verkalkungen, Ergüsse, weiters parenchymatöse (Mikro-) Noduli, Zeichen eines Air-Trapplings, Konsolidierungen, extensives Ground-Glass oder ein peribronchovaskuläres Verteilungsmuster. Mediastinale Lymphknotenvergrößerungen sind nicht selten, sollten jedoch 1,5 cm in der kurzen Achse nicht überschreiten.

Bei Fehlen der oben genannten nicht-kompatiblen Veränderungen und bei Vorhandensein aller charakteristischen radiologischen Merkmale gilt die UIP als gesichert, wodurch auch ein UIP-Muster in einer fakultativen chirurgischen Lungenbiopsie mit hoher Sicherheit vorhergesagt werden kann (Tabelle 1). Genau deshalb wird in dieser Situation empfohlen,

Tabelle 1: HRCT-Kriterien für ein UIP-Muster (adaptiert nach [1])

1. UIP-Muster

- subpleurale und basale Prädominanz
- retikuläre Veränderungen
- Honigwaben mit oder ohne Traktionsbronchiektasien
- Fehlen von Charakteristika, die als unvereinbar mit UIP-Muster gelistet sind (siehe Punkt 3)

2. Mögliches UIP-Muster (alle drei Merkmale)

- subpleurale und basale Prädominanz
- retikuläre Veränderungen
- Fehlen von Charakteristika, die als unvereinbar mit UIP-Muster gelistet sind (siehe Punkt 3)

3. Unvereinbar mit UIP-Muster (jedes der sieben Merkmale)

- Ober- oder Mittelfeldprädominanz
- peribronchovaskuläre Prädominanz
- extensive Milchglasveränderungen (Ausmaß > retikuläre Veränderungen)
- profuse mikronoduläre Veränderungen (bilateral, prädominant Oberlappen)
- diskrete Zysten (außerhalb der Areale mit Honigwaben)
- diffuses Mosaikmuster/Air-Trapping (bilateral, in 3 oder mehr Lappen)
- Konsolidierung in bronchopulmonalen Segmenten/Lappen

Tabelle 2: Histopathologische Kriterien für ein UIP-Muster (adaptiert nach [1])

1. UIP-Muster (alle vier Merkmale)

- deutliche Fibrose/Architekturzerstörung, +/- Honigwaben in einer prädominant subpleuralen/paraseptalen Verteilung
- fleckförmiger Befall des Lungenparenchyms durch Fibrose
- Vorhandensein von Fibroblastenherden
- Fehlen von Merkmalen, die gegen eine UIP und für eine alternative Diagnose sprechen (siehe Punkt 4)

2. Wahrscheinliches UIP-Muster

- deutliche Fibrose Architekturzerstörung, +/- Honigwaben
- Fehlen von entweder fleckförmigem Befall oder von Fibroblastenherden, aber nicht von beidem
- Fehlen von Charakteristika, die gegen eine UIP und für eine alternative Diagnose sprechen (siehe Punkt 4) ODER
- ausschließlich Honigwabenbildung¹

3. Mögliches UIP-Muster (alle drei Merkmale)

- fleckförmiger oder diffuser Befall des Lungenparenchyms durch Fibrose ohne interstitielle Inflammation
- Fehlen von anderen Kriterien für UIP (siehe UIP-Muster)
- Fehlen von Charakteristika, die gegen eine UIP und für eine alternative Diagnose sprechen (siehe Punkt 4)

4. Kein UIP-Muster (jedes der 6 Merkmale)

- hyaline Membranen²
- organisierende Pneumonie^{2,3}
- Granulome³
- deutliche interstitielle inflammatorische Zellinfiltrate außerhalb von Honigwaben
- prädominante bronchiolozentrische Veränderungen
- andere Charakteristika, die für eine alternative Diagnose sprechen

¹Dieses Ergebnis repräsentiert meist das Endstadium einer Lungenfibrose, wobei Segmente mit Honigwabenbildung biopsiert wurden und das UIP-Muster in anderen, nicht biopsierten Bereichen vorliegen kann. Diese Biopsien mit ausschließlichem Honigwabenmuster zeichnen sich durch Honigwaben im HRCT aus. An solchen Stellen sollte eine Biopsie vermieden werden.

²Kann mit einer akuten Exazerbation der IPF assoziiert sein.

³Isolierte oder vereinzelt vorkommende Granulome und/oder eine milde Komponente einer organisierenden Pneumonie können gelegentlich in Lungenbiopsien mit UIP-Muster vorkommen.

Tabelle 3: Kombination von HRCT und chirurgischer Lungenbiopsie für die Diagnose der IPF (eine multidisziplinäre Diskussion ist erforderlich) (adaptiert nach [1])

HRCT-Muster	Histologisches-Muster (sofern eine Biopsie gemacht wurde)	Diagnose IPF?
UIP	UIP	Ja
	wahrscheinliche UIP	Ja
	mögliche UIP	Ja
	nicht klassifizierbare Fibrose ¹	Ja
	keine UIP	Nein
Mögliche UIP	UIP	Ja
	wahrscheinliche UIP	Ja
	mögliche UIP	Wahrscheinlich
	nicht klassifizierbare Fibrose ¹	Wahrscheinlich
	keine UIP	Nein
Unvereinbar mit UIP	UIP	Möglich
	wahrscheinliche UIP	Nein
	mögliche UIP	Nein
	nicht klassifizierbare Fibrose ¹	Nein
	keine UIP	Nein

¹Nicht klassifizierbare Fibrose: Manchmal können Biopsien ein Fibrosemuster aufweisen, welches nicht den Kriterien eines UIP-Musters oder einer anderen idiopathischen interstitiellen Pneumonie entspricht. Diese Biopsien werden als „nicht klassifizierbare Fibrose“ bezeichnet.

von einer Biopsie Abstand zu nehmen, da die Diagnose IPF als gesichert gelten kann!

In dieser Hinsicht unterscheiden sich die aktuellen Empfehlungen [1, 2] ganz essentiell von der davor gültigen Version [14], die bei fehlender Histologie noch vier Major- und vier Minor-Kriterien angeführt hatte, die für die valide Diagnosestellung alle – bis auf ein Minor-Kriterium – vorliegen mussten.

Fehlt das „honeycombing“, ist das HRCT-Muster als mögliche UIP zu werten und eine chirurgische Lungenbiopsie ist zur Diagnosesicherung erforderlich.

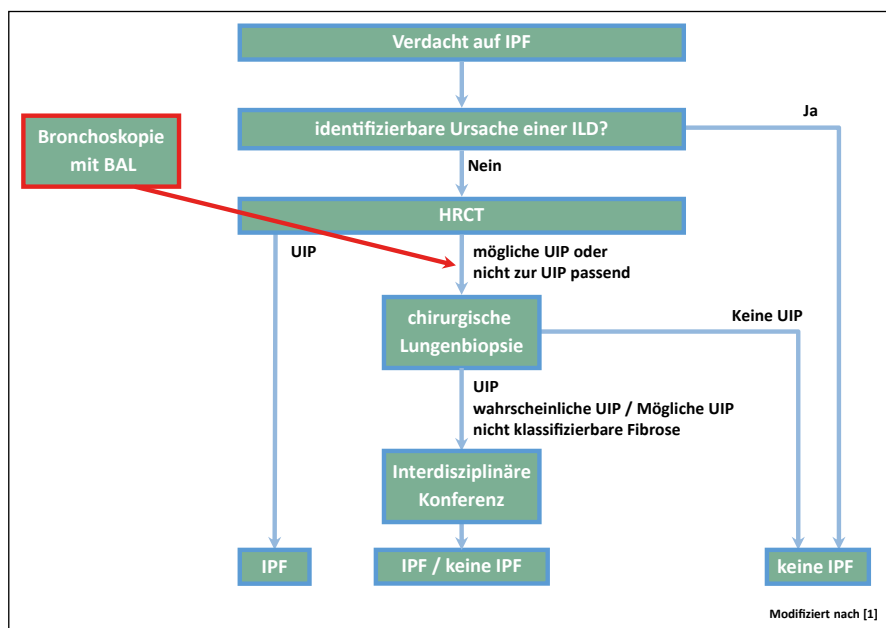
Tabelle 4: Erkrankungen mit dem histologischen Muster einer UIP (adaptiert nach [13])**UIP-Muster**

- Familiäre IPF
- Sporadische / nicht-familiäre IPF
- Kollagenose
- Chronische EAA
- Asbestose
- Hermansky-Pudlak-Syndrom
- Medikamentös-toxische Pneumopathie
- Fibrosierende NSIP
- (Strahlenpneumonitis)
- Endstadium aller fibrosierenden Erkrankungen??

3. Histopathologisches UIP-Muster

Kennzeichnend und wichtigstes diagnostisches Kriterium ist das heterogene Bild bei geringer Vergrößerung in der Mikroskopie. Es finden sich fibrotische Areale mit narbigen und honigwabenförmigen Veränderungen neben Arealen mit weniger verändertem oder normalem Parenchym. Auch in der Histologie sind die Veränderungen basal und subpleural bzw. paraseptal am stärksten ausgeprägt. Eine eventuelle Entzündung ist meist geringgradig ausgeprägt in Form eines fleckförmigen, interstitiellen Infiltrats bestehend aus Lymphozyten und Plasmazellen, verbunden mit einer Hyperplasie von Pneumozyten Typ II und des Bronchiolenepithels. Die Fibrosezonen bestehen aus dichtem Kollagen, in dem regelmäßig verstreute, konvexe, subepitheliale Herde proliferierender Fibroblasten und Myofibroblasten (sog. Fibroblastenherde – „fibroblast-foci“) zu finden sind. Die Honigwaben sind häufig von Bronchiolenepithel ausgekleidet, mit Schleim und Entzündungszellen gefüllt und bestehen aus zystischen fibrotischen Lufträumen.

Wenn das histopathologische Vollbild einer UIP vorliegt (Tabelle 2), gilt bei entsprechender Radiologie die Diagnose einer IPF als gesichert bzw. als wahrscheinlich (Tabelle 3), sofern andere Erkrankungen zuvor ausgeschlossen wurden, die histologisch ebenfalls ein UIP-Muster aufweisen können (Tabelle 4).

**Abbildung 1:** Diagnostischer Algorithmus der IPF (mod. nach [1])**Stellenwert der Bronchoskopie**

In den Empfehlungen aus 2002 [13] lautet eines der vier „Major-Criteria“ für die Diagnosestellung einer IPF – wenn keine chirurgische Biopsie verfügbar ist –, dass das Ergebnis einer transbronchialen Biopsie oder broncho-alveolären Lavage (BAL) keine Merkmale aufweist, die eine andere Erkrankung aus dem Formenkreis der ILD wahrscheinlicher machen. Die aktuellen Empfehlungen der ATS/ERS [1] sprechen sich allerdings gegen eine transbronchiale Lungenbiopsie und gegen die Durchführung einer BAL aus. Die deutschen Leitlinien kommentieren diese Empfehlung differenzierter: „Das Risiko der BAL ist gering und die Kosten der Untersuchung sind moderat, der Zugewinn an therapierelevanten Informationen

kann jedoch erheblich sein [14]. Daher wird in Europa die BAL in den meisten Zentren routinemäßig bei fast allen Patienten in der ILD-Diagnostik durchgeführt, auch bei solchen mit Verdacht auf IPF. Zur Abgrenzung von Differenzialdiagnosen sollte bei Verdacht auf IPF die BAL durchgeführt werden (schwache Empfehlung, geringe Evidenz).“ [2]

Eine Zusammenfassung des aktuell empfohlenen Algorithmus unter Berücksichtigung der BAL ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

■ Verlauf

Der Spontanverlauf der IPF ist gekennzeichnet durch eine progrediente Verschlechterung der objektiv gemessenen Lungenfunktion und subjektiv empfundenen Belastungsfähigkeit. Der durchschnittliche Verlust der FVC (forcierte Vitalkapazität) beträgt 150–200 ml pro Jahr. Der Tod tritt meist durch respiratorisches Versagen oder komorbiditätsbedingte Komplikationen ein. Derzeit wird ein medianes Überleben von 2–3 Jahren ab der Diagnosestellung angenommen. Damit ist die Prognose der IPF im Schnitt deutlich schlechter als bei vielen malignen Erkrankungen. Einige Faktoren im Verlauf der Erkrankung sind mit einer erhöhten Mortalität verknüpft (Tabelle 5).

Einer Studie zufolge ist ein 5–10 %iger Abfall der FVC binnen 24 Wochen mit einem mehr als zweifach erhöhten, ein mehr als 10 %iger Abfall mit einem achtfach erhöhten Mortalitätsrisiko innerhalb des nächsten Jahres verbunden [15]. Gegenwärtiges Therapieziel ist es daher unter anderem, den jährlichen Verlust der FVC möglichst gering zu halten.

Es sind unterschiedliche Verlaufsformen der Erkrankung bekannt, wobei zum Zeitpunkt der Diagnose der individuelle Spontanverlauf im Einzelfall nicht vorhersagbar ist (Abbildung 2). Bei den meisten Patienten wird ein langsames Fortschreiten der Erkrankung über mehrere Jahre beobachtet, einige wenige bleiben über einen längeren Zeitraum sogar stabil, während sich bei wieder anderen eine rasche Verschlechterung einstellt.

Zu einem individuell nicht vorhersagbaren Zeitpunkt der Erkrankung kommt es bei vielen Patienten zu einer nicht anderweitig erklärbaren Zunahme der Dyspnoe innerhalb kurzer Zeit (vier Wochen), verbunden mit einer Verschlechterung oder schweren Beeinträchtigung des Gasaustausches bis zur Hypoxämie. Neu aufgetretene alveoläre Infiltrate und das Fehlen einer alternativen Erklärung wie Infektionen, Lungenembolie, Pneumothorax oder Herzinsuffizienz ergänzen die Merkmale einer „akuten Exazerbation“. Sie kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf der IPF auftreten und ist in einigen Fällen auch der Grund für die Erstdiagnose. Meist ist die akute Exazerbation begleitet von einer Aggravierung des unproduktiven Hustens, manchmal tritt auch Fieber auf. Eine Häufung akuter Exazerbationen mit akuter respiratorischer Dekompensation wurde als Folge thoraxchirurgischer

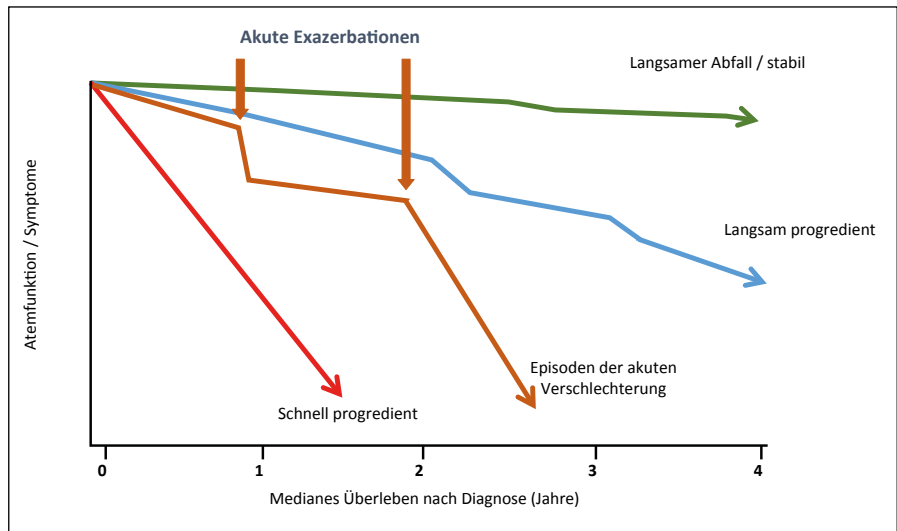


Abbildung 2: Spontanverläufe der IPF (mod. nach [Kim DS et al., Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285–92])

Tabelle 5: Ausgewählte Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (adaptiert nach [2])

Ausgangsbefunde

- Schweregrad der Dyspnoe
- Diffusionskapazität im Single-Breath-Verfahren (DLCO) < 40 % des Sollwertes
- Abfall der transkutanen O₂-Sättigung ≤ 88 % während des 6-Minuten-Gehtests
- Ausmaß der Honigwabebildung in der hoch-auflösenden CT
- Pulmonale Hypertonie

Verlaufsbeefunde

- Zunahme der Dyspnoe
- Abfall der FVC ≥ 10 % (absolut)
- Abfall der DLCO ≥ 15 % (absolut)
- Zunahme der Fibrose in der HRCT

Eingriffe beschrieben, die unter anderem auch zur Diagnose-sicherung der IPF durchgeführt wurden. Auch nach Durchführung einer BAL soll die Exazerbationsrate erhöht sein. Das ist ein weiterer Grund für die zunehmende Zurückhaltung bei invasiven Eingriffen im Rahmen der Diagnostik einer IPF, obwohl letztlich nicht geklärt ist, ob es sich dabei um echte akute Exazerbationen oder um Komplikationen der jeweiligen Eingriffe handelt. Histologische Proben, die im Rahmen einer akuten Exazerbation entnommen wurden, zeigen meist das Muster eines akuten oder organisierenden diffusen Alveolarschadens (diffuse alveolar damage, DAD) oder – weniger häufig – einer organisierenden Pneumonie in Zonen relativ gut erhaltenen Lungenparenchyms, fern von den am stärksten fibrotisch veränderten Regionen. Das klinisch-radiologische Bild ist passend zur DAD häufig das eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Bei der Behandlung der akuten Exazerbation werden üblicherweise Kortikoide in hoher Dosis verwendet, allerdings ohne überzeugende wissenschaftliche Evidenz.

■ Therapie

Medikamentöse Therapie

Derzeit gibt es keine kurative Therapieoption. Gegenwärtig ist daher das Therapieziel, jene Faktoren positiv zu modifizieren, die mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind (Tabelle 5).

Kortikosteroide waren als Monotherapie oder in Kombination mit anderen immunmodulierenden Medikamenten lange Zeit der Therapiestandard, insbesondere solange die IPF als primär entzündliche Erkrankung aufgefasst wurde. Klar ist mittlerweile, dass die Kortikosteroid-Monotherapie angesichts der damit verbundenen erheblichen Morbidität bei fehlendem Überlebensvorteil nicht empfohlen wird. Auch die Therapie mit einem Kortikosteroid plus Immunsuppressivum (Azathioprin oder Cyclophosphamid) erhält eine klar negative Empfehlung.

Colchicin zeigte in vitro eine Wirkung auf die Fibroblastenproliferation und die Kollagensynthese. In vivo zeigte Colchicin keinen Einfluss auf das Überleben und sollte nicht zur Behandlung der IPF eingesetzt werden.

Interferon- γ 1b besitzt immunmodulatorische und antifibrotische Eigenschaften. Daher war es ein hoffnungsvoller Kandidat für eine zielgerichtete Therapie der IPF. Eine Pilotstudie aus Österreich mit kleiner Fallzahl zeigt einen möglichen Nutzen auf [16]. Dieses Ergebnis konnte in einer Nachfolgestudie mit 330 Patienten nicht reproduziert werden [17]. Schlussendlich konnte eine großangelegte multizentrische Studie an mehr als 800 Patienten zeigen, dass die Therapie mit Interferon- γ keine Unterschiede in der Gesamtmortalität erreichen kann [18]. Interferon- γ sollte daher auch nicht zur Therapie der IPF herangezogen werden.

Bosentan ist ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (A- und B-Rezeptoren). Bei Patienten mit IPF wurden erhöhte Endothelin-Werte im Serum und der BAL sowie eine übermäßige Expression von Endothelin-Rezeptoren und ET-1 im Lungengewebe festgestellt. Es wird postuliert, dass Endothelin-1 (ET-1) neben seiner Eigenschaft als ein hochwirksamer Vasokonstriktor und Wachstumsfaktor, der an der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie beteiligt ist, auch in der Pathogenese der IPF eine Rolle spielt. Bosentan war daher ein logisches Studienmedikament, konnte allerdings keinen signifikanten Benefit demonstrieren und wird deshalb zur Therapie der IPF nicht empfohlen.

Etanercept ist ein rekombinanter, löslicher, humaner Tumornekrosefaktor-Rezeptor (TNF-Rezeptor), der an TNF bindet und seine Aktivität in vitro neutralisiert. Da eine Beteiligung von TNF an der Krankheitsentstehung der IPF sehr wahrscheinlich ist, wurde der Einfluss von Etanercept auf die Veränderung der FVC über einen Zeitraum von 48 Wochen in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt; Etanercept hat derzeit keinen Stellenwert in der Therapie der IPF.

Kombinationstherapie aus Kortikosteroid, Azathioprin und N-Acetylcystein (NAC): Für die Dreifach-Kombination aus Prednisolon plus Azathioprin plus NAC versus Prednisolon plus Azathioprin plus Placebo existiert eine qualitativ hochwertige Studie, die ein signifikant positives Ergebnis für den primären Endpunkt – Abfall der Vitalkapazität und Abfall der Diffusionskapazität über 12 Monate – erbrachte [19]. Bei dieser Studie stellte das Fehlen eines reinen Placeboarms den wesentlichsten Kritikpunkt dar, deshalb wurde eine Nachfolgestudie mit dreiarmigem Design angelegt: (1) Prednisolon plus

Azathioprin plus NAC vs. (2) NAC-Monotherapie plus Placebo vs. (3) Placebo alleine. Eine Interimsanalyse von 238 der 390 geplanten Patienten zeigte unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Nachteil: eine erhöhte Mortalität (11 % vs. 1 %), gehäufte Hospitalisierungen (29 % vs. 8 %) und vermehrt schwere Nebenwirkungen (31 % vs. 9 %), zusätzlich zeigte sich kein Effekt auf die Lungenfunktionsmesswerte [20]. Aus diesem Grunde wurde der Triple-Therapiearm gestoppt, während die beiden Arme NAC-Monotherapie vs. Placebo fortgesetzt wurden. Das Ergebnis dieser beiden weiterlaufenden Therapiearme wurde 2014 am Jahreskongress der American Thoracic Society (ATS) präsentiert und rezent im New England Journal of Medicine (NEJM) publiziert [21]. Als Ergebnis lässt sich zusammenfassen, dass NAC – entgegen den Erwartungen – keinen Einfluss auf den jährlichen Verlust der FVC hat. NAC hat daher gegenwärtig keinen Stellenwert in der Therapie der IPF.

Zwei weitere Substanzen zur Therapie der IPF wurden am ATS-Jahreskongress 2014 prominent präsentiert und im NEJM kürzlich publiziert: Zwei Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von **Nintedanib** in der Behandlung der IPF [22]: Nintedanib ist ein intrazellulärer Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor. Eine antifibrotische Wirkung soll über die Blockade verschiedener Tyrosin-Kinase-Rezeptoren erfolgen, denen eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der IPF zugeschrieben wird, wie dem „platelet-derived growth factor“ (PDGF), „fibroblast growth factor“ (FGF) und dem „vascular endothelial growth factor“ (VEGF). Es zeigte sich im Verum-Arm eine signifikante Reduktion des Verlustes der FVC nach einem Jahr, allerdings keine Besserung der Dyspnoe-Scores. Obwohl die Studie nicht gepowert war, um einen Überlebensvorteil zu demonstrieren, zeigte sich erfreulicherweise aber ein Trend zugunsten einer reduzierten Mortalitätsrate, der den reduzierten Lungenfunktionsverlust reflektierte. Nach einem beschleunigten Zulassungsverfahren der European Medicines Agency (EMA) steht Nintedanib nun für die Behandlung aller Schweregrade der IPF zur Verfügung.

Zur Behandlung der IPF war **Pirfenidon** das erste in dieser Indikation in Europa zugelassene Medikament. Für die angestrebte Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) in Amerika war eine weitere Studie erforderlich, die ebenfalls 2014 am ATS-Jahreskongress präsentiert und im NEJM publiziert wurde. Die ASCEND-Studie konnte bestätigen, dass Pirfenidon im Vergleich zu Placebo den Verlust der FVC signifikant verringert und das progressionsfreie Überleben verbessert, bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und geringerer Rate an Todesfällen [23]. Für Pirfenidon wurde deshalb ebenfalls von der FDA ein beschleunigtes Zulassungsverfahren eingeleitet. Für die Therapie von leichter bis mittelschwerer IPF wird Pirfenidon in Österreich bereits seit längerem mit Erfolg eingesetzt.

Nichtmedikamentöse Therapie

Dazu zählen die Langzeitsauerstofftherapie, die pulmonale Rehabilitation und die Transplantation. Die Frage nach einer mechanischen Beatmung bei IPF-Patienten mit respiratorischem Versagen ist problematisch und muss im Einzelfall von der Prognose abhängig gemacht werden. Konsens besteht darüber, dass eine Intubation und mechanische Beatmung dann

unterlassen werden sollten, wenn die Ursache der Beatmungspflicht in der IPF begründet ist und eine Lungentransplantation nicht in Betracht kommt; eine NIV kann erwogen werden. Tabelle 6 fasst die derzeitigen Empfehlungen zur nicht-medikamentösen Therapie und zur Behandlung von Komplikationen zusammen.

■ Relevanz für die Praxis

- **Diagnose:** Die HRCT ist essentiell für die Diagnose einer IPF und ist bei Nachweis eines UIP-Musters mit allen vier Kriterien ausreichend, sofern andere ILD-Formen klinisch ausgeschlossen werden konnten. Entsprechend den aktuellen ATS/ERS/JRS/ALAT-Empfehlungen sollte eine chirurgische Lungenbiopsie nur mehr dann durchgeführt werden, wenn in der HRCT kein definitives UIP-Muster vorliegt. Die Etablierung eines Interstitial-Lung-Disease-Boards oder zumindest die multidisziplinäre Diagnosefindung werden dringend empfohlen.
- **Therapie:** Die Triple-Therapie mit Kortison, Azathioprin und NAC ist obsolet, die Weiterführung einer bereits laufenden Therapie muss individuell evaluiert und mit dem Patienten besprochen werden; die Monotherapie mit NAC bietet keinen Benefit. Kortison wird lediglich bei der akuten Exazerbation eingesetzt, die wissenschaftliche Evidenz dafür fehlt jedoch. Pirfenidon stellt die erste verfügbare Substanz dar, mit der das Voranschreiten der Krankheitsprogression signifikant verzögert werden kann und die für die Therapie der leichten bis mittelschweren IPF zugelassen ist. Pirfenidon gilt laut einem Expertenkonsensus aus 2013 in Österreich als „Standard of Care“. Als zweite mögliche Therapieoption wurde kürzlich Nintedanib vorgestellt, die Substanz ist in dieser Indikation noch nicht zugelassen und in Österreich im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms erhältlich.

Tabelle 6: Empfehlungen zur nichtpharmakologischen Therapie der IPF und zur Behandlung von Komplikationen (adaptiert nach [2])

	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Langzeitsauerstofftherapie	stark positiv	sehr gering
Lungentransplantation	stark positiv	gering
Mechanische Beatmung (IPF-bedingt)	schwach negativ	gering
Pulmonale Rehabilitation	schwach positiv	gering
Kortikosteroide bei akuter IPF-Exazerbation	schwach positiv	sehr gering
Gezielte PH-Therapie	negativ	sehr gering
Asymptomatischer GER	keine Empfehlung	sehr gering

4. Nadrous HF, Myers JL, Decker PA et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 37–40.

5. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–5.

6. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–81.

7. Iwai K, Mori T, Yamada N et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 670–5.

8. Steele MP, Speer MC, Loyd JE et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146–52.

9. Hubbard R, Lewis S, Richards K et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284–9.

10. Hubbard R, Cooper M, Antoniuk M et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000; 355: 466–7.

11. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ et al. Herpes-virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2633–40.

12. Patti MG, Tedesco P, Golden J et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1053–6.

13. American Thoracic Society, European Respiratory Society, American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: this joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.

14. Ohshimo S, Bonella F, Cui A et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1043–7.

15. Du Bois RM, Weycker D, Albera C et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459–66.

16. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1264–9.

17. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125–33.

18. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al.; INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 222–8.

19. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.

20. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–101.

21. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-Acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.

22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.

23. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.

■ Interessenkonflikt:

Der Autor gibt an, im letzten Jahr Honorare für Vorträge und Advisory Boards von verschiedenen Firmen erhalten zu haben. Daraus ergibt sich für die Autorenschaft dieses Artikels jedoch kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidencebased guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.

2. Behr J, Günther A, Ammenwerth W, et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2013; 67: 81–111.

3. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–6.

Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen

C. M. Kähler, J. Löffler-Ragg

Kurzfassung: Eine medikamentenassoziierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankung (DILD) macht ca. 2,5–3 % aller Erkrankungen aus dem Formenkreis der diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen (DPLD) aus. Eine Vielzahl von Medikamenten können zu lungentoxischen Veränderungen führen; unter www.pneumotox.com sind bereits 800 Substanzen dokumentiert. Die Klinik ist meist unspezifisch, jedoch muss hinsichtlich Anamnese immer an eine toxische Ursache gedacht werden. Als histopathologisches Muster können alle bekannten DPLD-Formen auftreten. Als therapeutische Option steht das Ab-

setzen der Medikation und eine eventuelle systemische Steroidtherapie im Mittelpunkt.

Schlüsselwörter: DPLD, medikamentös-toxisch, UIP, COP, NSIP

Abstract: Drug-induced interstitial lung disease (DILD). In 2.5 to 3% of patients suffering from a diffuse parenchymal lung diseases (DPLD) the observed respiratory disease is drug-induced. A huge variety of drugs can lead to adverse respiratory disorders. Until now more than 800 drugs

which can induce pulmonary toxicity have been recognised. Possible agents are summarized under www.pneumotox.com. In the majority of patients clinical, radiologic and histological findings are nonspecific. However, toxic reactions should always be considered as differential diagnosis in unexplained cases. As therapeutic option discontinuation of the suspected drug is the first step followed by a systemic steroid therapy in selected patients. **J Pneumologie 2015; 3 (1): 18–23.**

Keywords: DPLD, drug-induced, UIP, COP, NSIP

■ Einleitung

Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) werden häufig im medizinischen Alltag auch als interstitielle Lungenerkrankungen bezeichnet. Sie umfassen eine Gruppe von Lungenerkrankungen von mehr als hundert verschiedenen Entitäten, die das Epithel der Lungenbläschen (Alveolarepithel), das Endothel der Lungenkapillaren, die Basalmembran sowie die perivaskulären und perilymphatischen Gewebe der Lunge befallen. DPLD können ohne erkennbare Ursache (idiopathische DPLD) auftreten oder sie finden sich assoziiert mit Systemerkrankungen wie Kollagenosen und Vaskulitiden, sowie bei granulomatösen und seltenen Lungenerkrankungen oder werden durch Medikamente oder inhalative Noxen ausgelöst.

■ Einteilung der DPLD

Die medikamentös-toxisch bedingten Formen der DPLD werden in die „Gruppe mit bekannter Ursache“ (neben Pneumokoniosen und im Rahmen von Vaskulitiden und Kollagenosen) eingeordnet. Sie werden auch unter dem Begriff „drug-induced interstitial lung disease“ (DILD) zusammengefasst. Weitere Gruppen sind folgende ([1], Abb. 1):

- Idiopathische interstitielle Pneumonitiden
 - Wesentliche IIP:
 - UIP oder idiopathische Lungenfibrose (ILF; histologisch: „usual interstitial pneumonia“, UIP)
 - NSIP („non specific interstitial pneumonia“)
 - RB-ILD („respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease“)
 - DIP („desquamative interstitial pneumonia“)

- COP („cryptogenic organizing pneumonia“)
- AIP („acute interstitial pneumonia“)
- Seltene IIP:
 - LIP („lymphocytic interstitial pneumonia“)
 - Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose
- Unklassifizierbare IIP

- Granulomatöse Lungenerkrankungen einschließlich Sarkoidose und Hypersensitivitätspneumonitis
- Andere Formen der DPLD wie im Rahmen der pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose, der eosinophilen Pneumonie und/oder einer Lymphangioliomyomatose (LAM)

■ Mögliche Ursachen einer medikamentös-toxischen DPLD

Über 2 Millionen Fälle von medikamentösen Nebenwirkungen werden jährlich in den USA dokumentiert [2–4]. Laut einer Studie von Hitchen et al. geht man in England davon aus, dass 250.000 stationäre Aufnahmen pro Jahr auf Medikamentennebenwirkungen zurückzuführen sind, was 0,9 % aller Aufnahmen entspricht [5]. Über einen Zeitraum von zirka 10 Jahren (1999 bis 2008) hat sich die jährliche Anzahl von Nebenwir-

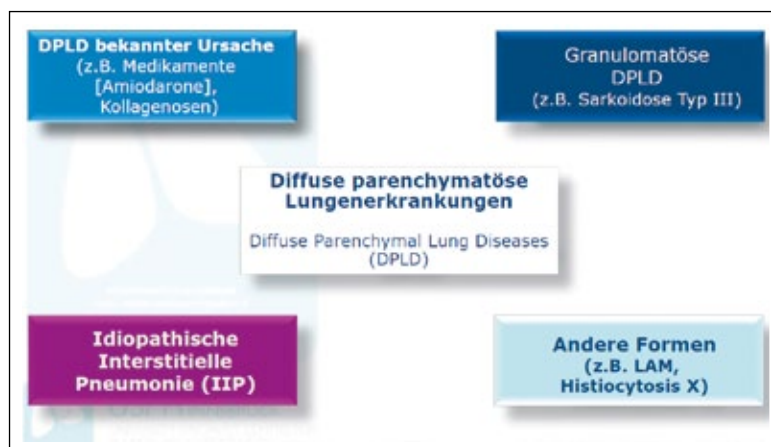


Abbildung 1: Einteilung der DPLD (mod. nach ATS/ERS International Consensus Panel; Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277).

Aus dem Schwerpunkt Pneumologie – USPH/USID, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian M. Kähler, Pneumologische Fachklinik Wangen, D-88239 Wangen/Allgäu, Am Vogelherd 14
E-mail: christian.kaehler@wz-kliniken.de

kungen um knapp 77 % gesteigert und die Mortalität im Krankenhaus um 10 % erhöht [4]. Die genaue Häufigkeit hinsichtlich einer medikamentösen Lungentoxizität liegt bisher nicht vor. Es wird jedoch geschätzt, dass insgesamt 10 Prozent aller ARDS-Fälle, 14 Prozent der schweren Asthmaanfälle und bis zu 20 Prozent aller eosinophilen Pneumonien auf Medikamente zurückzuführen sind. Eine medikamentenassoziierte DPLD (DILD) macht jedoch zirka 2,5–3 % aller DPLD aus [6,7]. Das Krankheitsbild der kryptogen organisierenden Pneumonie (COP, früher bekannt als Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie, BOOP) ist wahrscheinlich in bis zu 30 Prozent der Fälle auf Medikamente zurückzuführen.

■ www.pneumotox.com

Viele gängige Medikamente können der Lunge schaden: Ob Amiodaron, Methotrexat, Nitrofurantoin oder Gold – die Liste lässt sich beliebig ergänzen. Der französische Toxikologe Prof. Dr. Philippe Camus von der Universität Dijon hat es sich zur Lebensaufgabe gemacht, aktuelle Daten und Studien zu Nebenwirkungen aller Substanzen an der Lunge öffentlich zugänglich zu machen, um so eine schnellere Diagnose und Behandlung der oft fulminant verlaufenden pneumologischen Komplikationen zu ermöglichen. Derzeit werden über 800 Einträge von Stoffen gelistet, die pulmonale Komplikationen verursachen können. Täglich kommen Einträge hinzu und Links werden aktualisiert. Man kann über Symptome der Toxizität bei Überdosierung von Medikamenten und über die akzidentielle Einnahme von Chemikalien oder Drogen nachlesen. Aber auch Einträge zu Nebenwirkungen, wie sie auf dem Beipackzettel stehen, und deren Häufigkeit sind zu finden.

Die häufigsten Substanzen umfassen zytotoxische, kardiovaskuläre, antimikrobielle Medikamente und Biologika. Eine Auflistung findet sich in Tabelle 1.

■ Klinik und Diagnostik

Medikamentös induzierte interstitielle Lungenerkrankungen (DILD) sind für zahlreiche Medikamente wie Antibiotika, Antiarrhythmika, antiinflammatorische Medikamente, Zytostatika und zielgerichtete Therapien bekannt. Vom zeitlichen Verlauf lässt sich eine früh (Wochen bis Monate) einsetzende von einer später beginnenden (Monate bis Jahre) Toxizität unterscheiden. Die Pathomechanismen sind vielfältig und oft nicht im Detail geklärt. Sie reichen von einer direkten Toxizität des Medikaments oder seiner Metaboliten bis hin zu immunmedierten Reaktionen [9].

Klinik

Klinisch können sich medikamentös induzierte interstitielle pulmonale Veränderungen vielfältig präsentieren: mit Husten, Fieber, Luftnot bei Belastung bis hin zur respiratorischen Insuffizienz, manchmal schleichend erst Monate bis Jahre nach Beendigung der Therapie. Zudem kann sich die Schädigung der Lunge oft auch nur radiologisch oder im Lungenfunktionstest nachweisen lassen.

Diagnostische Möglichkeiten

Die Diagnose einer DILD ist häufig eine Ausschlussdiagnose. Verschiedene diagnostische Parameter helfen jedoch neben

Tabelle 1: Häufige medikamentöse Auslöser (adaptiert nach Schwaiblmair et al. [8])

Antibiotika und Fungizide

Amphotericin B
Isoniazid
Nitrofurantoin
Sulfasalazine

Anti-inflammatorische Medikamente

Aspirin
Etanercept
Gold
Methotrexat
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
Penicillamine

Biologika

Adalimumab
Alemtuzumab
Bevacizumab
Cetuximab
Rituximab
Trastuzumab
Tumor Necrosis Factor- (TNF-) Blocker
Infliximab

Kardiovaskuläre Medikamente

ACE-Hemmer
Amiodaron
Coumarinderivate
Betablocker
Flecainid
Hydrochlorothiazid
Procainamid
Statine
Tocainid

Immunsuppressiva und Chemotherapeutika

Azathioprin
BCNU
Bleomycin
Bortezomib
Busulfan
Carmustin
Chlorambucil
Cyclophosphamid
Cytarabin
Deferoxamin
Docetaxel
Doxorubicin
Erlotinib
Etoposid
Fludarabin
Flutamid
Gefitinib
Gemcitabin
Hydroxyurea
Imatinib
Interferon
Lomustin
Melfalan
Methotrexat
Methyl-CCNU
Mitomycin-C
Paclitaxel
Procarbazine
Thalidomid
Vinblastin

Verschiedene

Bromocriptin
Carbamazepin
Cabergolid
Methysergid
Penicillamin
Phenytoin
Sirolimus

Tabelle 2: BAL-Zytologie (modifiziert nach [16] und [17])

BAL-Zytologie	Häufige Differentialdiagnosen
Neutrophile Lavage	UIP ARDS Asbestose Kollagenosen und Vaskulitiden Zytotoxische DILD
Eosinophile Lavage	ABPA Churg-Strauss-Syndrom HES (med.-tox.) Eosinophile Pneumonie
Lymphozytäre Lavage	Sarkoidose Exogen-allergische Alveolitis Silikose Berylliose
Gemischtes pathologisches Zellbild	COP NSIP Kollagenosen

einer ausführlichen Anamnese, um zur Diagnose zu kommen. Insbesondere die Anamnese zu anderen möglichen Ursachen, dem Krankheitsverlauf und die Aushebung älterer Vorbefunde, im Besonderen radiologische und lungenfunktionelle Befunde, stellen die Basisdiagnostik dar.

Grundsätzlich basiert die Diagnose auf folgenden Kriterien [10–12]:

- Medikamentenexposition passend zur Manifestation abhängig von Dosis, Zeit des Beginns und Dauer der Behandlung
- Manifestation der DILD, die klinisch, histologisch oder bildgebend bereits beobachtet wurde
- Ausschluß anderer Lungenerkrankungen
- Verbesserung nach Absetzen des Medikamentes
- Selbe Erkrankungsmanifestation nach neuerlicher Exposition

Die Diagnostik stützt sich zusammenfassend auf den Nachweis eines kompatiblen klinischen, radiologischen und lungenfunktionellen Bildes mit einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang zur Exposition und wird gestützt durch die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage und gegebenenfalls durch die Ergebnisse der histologischen Untersuchung.

Bronchoskopie inkl. BAL ± transbronchiale Biopsie (TBB)

Auch die Bronchoskopie ist keine Untersuchungsmethode, die allein zur endgültigen Diagnose führen kann. Vielmehr stellt die einfache, minimal-invasive Methode einen weiteren wichtigen Teil im Puzzlespiel DILD dar [13]. Hierbei ist insbesondere die quantitative Zytologie der bronchoalveolären Lavage hilfreich. Eine lymphozytäre (> 15 %), neutrophile (> 3 %) oder eosinophile (> 2 %) Lavage stellt neben einem gemischten pathologischen Zellbild einen wichtigen Baustein in der Diagnostik dar und ergänzt das radiologische Bild [14, 15]. Die BAL-Zytologie als Hilfe in der Differentialdiagnostik ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Laboruntersuchungen

Es gibt keine spezifischen Laborparameter, die die Diagnose einer DILD beweisen würden. Allerdings können verschiede-

ne Parameter die Diagnose weiter erhärten. Klassischerweise steht hier die Bluteosinophilie im Mittelpunkt, die die Diagnose einer medikamenteninduzierten eosinophilen Pneumonie unterstützen würde. Eine Bluteosinophilie ist jedoch keinesfalls beweisend.

Auch die Bestimmung der antinukleären Antikörper, antizytoplasmatischen Antikörper und antiglomerulären Basalmembran-Antikörper sowie des ACE sollte differentialdiagnostisch erfolgen. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass sich DILD mit einem autoimmunen Muster präsentieren können. So können sich zum Beispiel Antikörper bei einer toxischen Reaktion auf Propylthiouracil (PTU) nachweisen lassen [18].

Lungenfunktion und Blutgasanalyse

Die Messung der Lungenfunktion (Bodyplethysmographie) inklusive der Diffusionskapazität (DLCO) ist eine Standarduntersuchung in der Erfassung des Schweregrades einer DILD. Die messbaren Veränderungen reichen von einer obstruktiven Ventilationsstörung (z. B. beim Auftreten einer Bronchiolitis obliterans) bis hin zu einem restriktiven Muster mit einer begleitenden Diffusionsstörung (z. B. beim Auftreten eines UIP-Musters).

Aufgrund eines Missverhältnisses in Ventilation und Perfusion der Lunge und einer reduzierten Diffusionskapazität kann sich in den Blutgasanalysen eine Hypoxämie zeigen. Eine Sauerstoffsättigungsmessung sollte bei betroffenen Patienten auch unter Belastung bestimmt werden.

Bildgebung

Im Nachweis frühzeitiger röntgenologischer Befunde in Form von diffusen retikulären oder alveolären Infiltraten ist das HRCT dem konventionellen Thoraxröntgen überlegen (Thoraxröntgen: Beispiel einer Amiodaron-induzierten DILD siehe Abbildung 2). Aber auch mit einem HRCT kann nicht auf die Ätiologie zurückgeschlossen werden. Bezüglich der möglichen Muster (wie NSIP, Hypersensitivitätspneumonitis oder COP), die beobachtet werden können, weisen wir auf den speziellen Artikel in dieser Ausgabe hin.

Die Kausalität lässt sich oft nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angeben (bewiesen = „causative“, wahrscheinlich = „probable“ und möglich = „possible“). Auch eine histologische Untersuchung ist nicht spezifisch für die zugrunde liegende medikamentöse Ursache. Der differentialdiagnostische Ausschluss von Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild ist essentiell. Bedeutsam ist es dennoch, die Pneumotoxizität früh zu erkennen und zu definieren.

Welche histopathologischen Muster können auftreten?

Die histomorphologischen Erscheinungsbilder umfassen hierbei folgende Entitäten [8]:

- Interstitielle Pneumonitiden (Muster: NSIP)
- Exogene allergische Alveolitis
- Kryptogen-organisierende Pneumonie (COP)
- Eosinophile Pneumonie
- Granulomatöse Pneumonitis
- Alveoläre Hämorrhagie
- Diffuser Alveolarschaden (DAD)

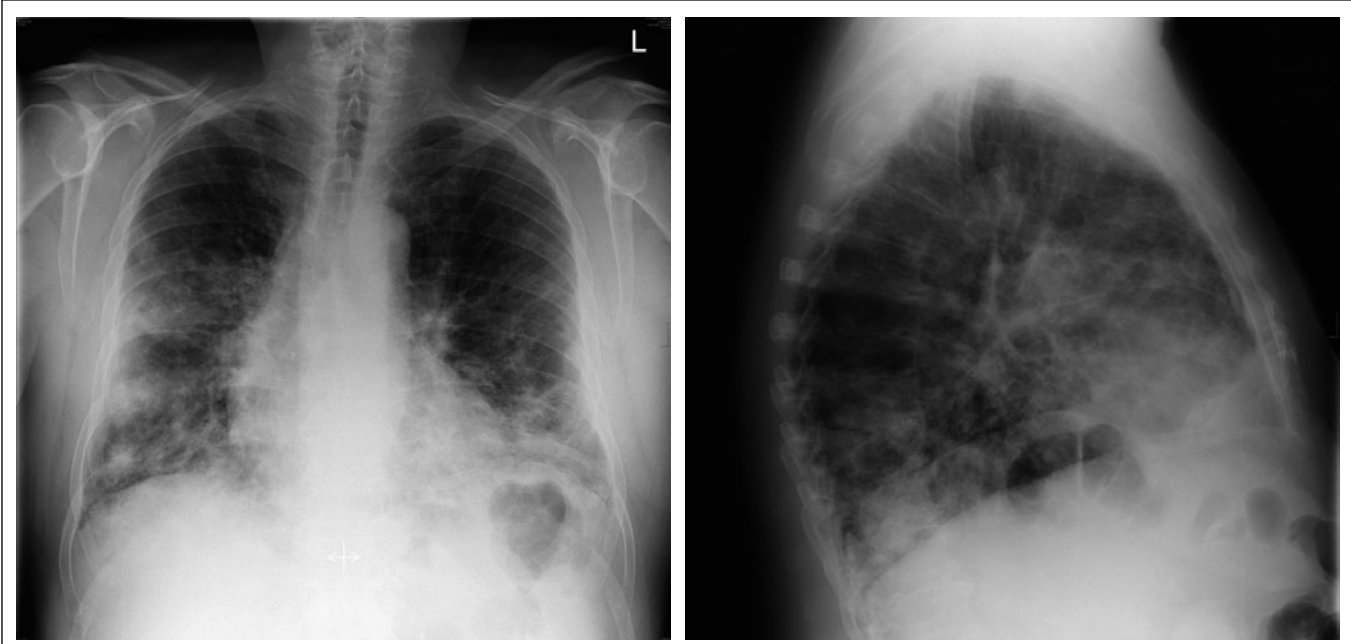


Abbildung 2: Thoraxröntgen: Beispiel einer Amiodaron-induzierten DILD

■ Besondere medikamentös-toxische DILD

Hämato-onkologische Therapien: Pulmonale Schäden bei Langzeitüberlebenden vermeiden!

Durch die Zunahme von Langzeitüberlebenden nach komplexen Krebstherapien und Kombination neuer Therapien ist Achtsamkeit bezüglich möglicher Lungentoxizität gefordert. Jede anhaltende pulmonale Symptomatik erfordert eine Abklärung mit Lungenfunktion, Bildgebung und gegebenenfalls eine Bronchoskopie inklusive BAL und Histologie. Patienten, die eine hämato-onkologische Therapie erhalten, weisen in bis zu 10 % klinische und/oder radiologische Zeichen einer DILD auf [8]. Hierbei können Substanzen in erster Linie eine akute oder subakute Pneumonitis triggern, mit oder ohne Lungenfibrose als Folge (siehe Reaktionsmuster I.a, I.b und I.g unter www.pneumotox.com; I = Interstitial lung disease).

Bleomycin als Hauptverursacher

Unter den zahlreichen Chemotherapeutika mit Lungentoxizität sind die Auswirkungen von Bleomycin am besten untersucht. Diese Substanz ist ja auch der klassische Induktor einer Lungenfibrose im Tiermodell! Die Ursache für die ausgeprägte und mitunter fatale Pneumotoxizität dieser Substanz liegt in einem Mangel an deaktivierenden Enzymen für Bleomycin in der Lunge. Dabei ist die Bleomycin-induzierte interstitielle Pneumonitis (BIP) das häufigste Bleomycin-induzierte Toxizitätsmuster. Risikofaktoren für eine BIP inkludieren die kumulative Dosis von Bleomycin (nicht höher als 270 mg bei Keimzelltumoren und 120 mg/m² bei Mb. Hodgkin) [19], eine Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika, erhöhtes Patientenalter, Rauchen, renale Einschränkung, mediastinale Strahlentherapie, die Verabreichung von Sauerstoff (wahrscheinlich über Radikalbildung), thoraxchirurgische Eingriffe, vorbestehende Parenchymerkrankungen, erniedrigtes Serumalbumin sowie der Einsatz von GM-CSF [19–21]. Die Inzidenz einer BIP reicht von 0–46 %, in Abhängigkeit von der Patientenpopulation und den Diagnosekriterien [21]. Die Mortalität einer BIP ist mit 3 % angegeben. Typischerweise

tritt die BIP bereits während der Behandlung auf, aber die Entwicklung bis zwei Jahre nach Therapieende ist bekannt [19]. Die meisten Patienten, die eine BIP erleiden, bessern sich nach Absetzen von Bleomycin. Nur ein geringer Teil mündet in eine pulmonale Fibrose [22].

Carmustin, Lomustin und Mitomycin

Nebst Bleomycin ist eine dosisabhängige Lungentoxizität auch für Carmustin und Lomustin beschrieben [23]. Eine kumulative Dosis von über 1000 mg/m² führt nach einer Latenzzeit von wenigen Tagen bis zu 5 Jahren bei 30–50 % der Patienten zu teilweise schweren, prognostisch ungünstigen Lungenveränderungen. Eine Dosis- (< 30 mg/m²) und Sauerstoffrestriktion ist auch für Mitomycin sinnvoll, welches eine Reihe von unterschiedlichen Reaktionsmustern mit Langzeitschäden auslösen kann.

Busulfan, Cyclophosphamid, Gemcitabin und Topoisomerasehemmer

Dosisunabhängig hingegen führt das Alkylantium Busulfan insbesondere bei pulmonalen Risikofaktoren zu einer direkten epithelialen Schädigung mit konsekutiver Entstehung einer Lungenfibrose bis Jahre nach der Therapie [23]. Auch Cyclophosphamid kann neben einer Akuttoxizität mit Milchglasinfiltraten eine Lungenfibrose triggern [23]. Ebenso sieht man gelegentlich bei Platin-hältigen Kombinationschemotherapien eine interstitielle Fibrose bei der Abklärung von unproduktivem Husten [23].

In Zusammenhang mit Risikofaktoren ist beispielsweise auch für Gemcitabin eine Langzeittoxizität mit irreversibler Fibrose von 0,27 % beschrieben. Häufiger tritt wenige Stunden nach Infusion eine Dyspnoe auf, Zytokin-induziert oder auf Basis eines Capillary-Leak-Syndroms (bei bis zu 10 %) [23].

Topoisomerase-I-Inhibitoren (Topotecan, Irinotecan) verursachen bei ca. 2–16 % der Patienten eine alveoläre Schädigung und nachfolgend eine Fibrose [23].

Harmlose zielgerichtete Therapien?

Von zielgerichteten Therapiekonzepten („targeted therapies“) hat man sich zunächst kaum pulmonale Nebenwirkungen erwartet. Man musste jedoch beispielsweise bei der Blockierung des EGFR-Signalweges dazulernen, dass nebst dem Tumortarget auch die physiologische EGFR-Funktion in der Lunge beeinträchtigt wird, die für die EGFR-abhängige Regeneration von Epithel notwendig ist. Bald nach der Einführung der TKIs kam es in Japan vor ca. 10 Jahren zu zahlreichen Fällen mit schwerer interstitieller Pneumonie. Sowohl unter Gefitinib als auch Erlotinib tritt eine DILD in 4–5 % der Patienten auf, die in einem Drittel der Fälle fatal ist [24]! In der westlichen Population ist das Risiko mit 0,3 % signifikant geringer. Der genaue Mechanismus und der Grund für die ethnische Herkunft als Risikofaktor ist noch nicht völlig geklärt. Ungünstig und therapierefraktär verläuft die Erkrankung vor allem bei jenen Patienten, die hierbei das Bild eines diffusen Alveolarschadens (DAD) entwickeln. Weitaus seltener beobachtet man in asiatischen Populationen eine DILD bei anderen Biologika: Cetuximab 1,2 %, Panitumumab 1,1 %, Bevacizumab 0,37 %, Bortezomib 3,77 %, Sorafenib 0,33 %, Sunitinib 0,62 %, Dasatinib 2,9 %, Gemtuzumab ozogamicin 1,6 % und Lapatinib 0,5 %.

Vergleichbare Daten gibt es für unsere Bevölkerung nicht, jedoch sind Fallberichte zu verschiedensten Biologika wie beispielsweise Rituximab publiziert worden (www.pneumotox.com).

Routinemäßiges Screening?

Multimodale Therapiekonzepte, aggressivere Therapiekombinationen, Dosisescalationen, Alter und pulmonale Vorschädigungen erhöhen generell bei einer Krebstherapie das Risiko für eine pulmonale Toxizität. Daher ist bereits der Status des Patienten vor der Chemotherapie bezüglich Wahl des Therapiekonzeptes und der Notwendigkeit einer Überwachung einer Toxizität entscheidend. Wenn es auch keine internationalen Empfehlungen gibt, erscheint dann die Kontrolle der Lungenfunktion und Diffusionskapazität sinnvoll. Wie allerdings von einem ASCO-Expertenteam nach umfassender Literaturanalyse festgehalten wurde, gibt es bisher noch keine Evidenz dafür, dass ein Screening von asymptomatischen erwachsenen Patienten in den Folgejahren nach Chemotherapie einen klinischen Benefit bringt [22]. Weitere Forschung und Studien sind notwendig, um Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, ein optimales Screening zu etablieren und dann auch entsprechend zu therapieren. Konkretere Empfehlungen zur Überwachung von Lungenschäden wurden hingegen bereits für die hämatologische Therapie von Kindern erarbeitet [25].

Nitrofurantoin: Scheinbar harmloses Prophylaktikum mit häufigen pulmonalen Reaktionen

Nitrofurantoin ist ein bakteriostatisch wirkendes Chemotherapeutikum, das bei rezidivierenden Harnwegsinfekten prophylaktisch eingesetzt wird. Allerdings sollte in Anbetracht der Nebenwirkungen die Indikation streng und zeitlich limitiert gestellt werden [26]. Lungenreaktionen zählen laut Produktinformation zu den häufigen Nebenwirkungen (1 bis 10 Behandelte von 100), in der Literatur wird die Häufigkeit allgemein mit etwa 1 % angegeben [27]. Dabei werden klinisch akute und chronische Krankheitsbilder differenziert, die mit-

unter fatal sind, wie zahlreiche „Case Reports“ dokumentieren. Akut tritt innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn, oft schon nach 8 Tagen, Fieber, Husten und Luftnot mit Nachweis pulmonaler Infiltrate auf, häufig begleitet von Hautausschlag und Arthralgien. Diese „Nitrofurantoin-Pneumonie“ geht meist auch mit einer peripheren Eosinophilie einher. Nach Absetzen von Nitrofurantoin ist diese Medikamentenreaktion reversibel, allerdings kann es bei Reexposition, selten bereits nach Ersteinnahme, binnen Stunden zu schwerer pulmonaler Symptomatik mit dem Bild eines Lungenödems kommen, wohl allergisch vermittelt. Eine chronische interstitielle Pneumonie mit Fibrosierung tritt vor allem erst bei einer Behandlungsdauer von über 6 Monaten auf und ist nur mehr teilweise reversibel. Symptomatische Patienten werden empirisch mit Kortison therapiert. Interessanterweise sind 85 % der Patienten mit Lungenfibrose Frauen [28], vermutlich weil Frauen häufiger rezidivierende Harnwegsinfekte haben und die Haupttherapiegruppe darstellen. Indikationsstellungen über 6 Monate sind daher besonders kritisch zu hinterfragen, bei Notwendigkeit einer Langzeittherapie wird eine regelmäßige Lungenkontrolle mit Lungenfunktion und Röntgen empfohlen. Das Nebenwirkungsrisiko scheint insbesondere mit eingeschränkter Nierenfunktion und höherem Alter zu korrelieren.

Amiodaron: pulmonale Akkumulation triggert Toxizität

Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron hat vielfältige Organnebenwirkungen. Die Amiodaron-induzierte pulmonale Toxizität kann sich als Alveolitis (vor allem chronisch) oder Lungenfibrose, selten als ARDS, COP, eosinophile Infiltrate oder als Pleuritis manifestieren [29]. Ein akutes Lungenversagen ist selten und tritt nahezu ausschließlich nach thoraxchirurgischen Eingriffen auf (Verstärkung der toxischen Effekte der Sauerstoffkonzentration). Aufgrund sehr schlechter Wasserlöslichkeit und kationisch-amphiphilem Charakter werden diese Substanz und ihre Metaboliten in extremen Ausmaß im Gewebe gebunden und vor allem in Endosomen und Lysosomen angereichert. Dies hat beispielsweise auch die bronchoskopisch detektierbaren Schaumzellen zur Folge und erklärt die mehrmonatige Halbwertszeit im Lungenparenchym, was bei Therapien zu berücksichtigen ist (Kortisontherapie > 1 Jahr!). Meist tritt eine Schädigung mehrere Monate bis 2 Jahre nach Therapiebeginn auf. Die Akkumulation in der Lunge führt zu Direkttoxizität oder induziert eine Hypersensitivitätsreaktion. Klinisch unspezifisch (Belastungsluftnot, Husten) zeigt sich in der Abklärung in erster Linie eine Reduktion der Diffusionskapazität, Restriktion und eine diffuse retikuläre interstitielle Lungengerüstzeichnung, wobei eine ausgeprägte Asymmetrie möglich ist. Seit Reduktion der therapeutischen Dosis (< 200 mg/d) ist die Prävalenz der Lungentoxizität auf 0,1–0,5 % rückläufig (früher 5–15 %) [30].

Verlässliche Biomarker zur Vorhersage von pulmonaler Toxizität gibt es nicht, allerdings gehen hohe kumulative Dosis, hohes Alter und vorbestehende Lungenerkrankungen mit einem erhöhten Risiko einher. Daher werden als Basisuntersuchung vor Therapiebeginn eine Lungenfunktion und ein Thoraxröntgen empfohlen. Bei pulmonalen Grunderkrankungen mit wenig pulmonaler Reserve sollten alternative Antiarrhythmika erwogen werden. In Abhängigkeit vom primären Risiko

kann nebst klinischer Kontrolle im weiteren Verlauf auch eine 3–6-monatliche Kontrolle der Lungenfunktion mit Röntgenkontrolle sinnvoll sein.

Methotrexat: Auf den Husten der Rheumapatienten hören!

Methotrexat (MTX) wurde ursprünglich als Antimetabolit für die Therapie maligner Erkrankungen entwickelt. In der Zwischenzeit wird diese Substanz aber auch häufig in der Dermatologie und Rheumatologie verwendet.

Die MTX-induzierte Pneumonitis ist keine sehr seltene Nebenwirkung nach Einnahme dieser Medikation. Nach einer Übersichtsarbeit, die alle Fälle der englischsprachigen Literatur bis 2001 untersucht hat ($n = 189$), trat eine Pneumonitis vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auf (53 % der Pat.), dagegen nur bei 8 % für die Indikation Psoriasis [31]. Patienten, die niedrig dosiertes Methotrexat erhalten, weisen eine pulmonale Toxizität mit einem Risiko von 0,5–14 % auf [31]. Es besteht keine Abhängigkeit von der kumulativen Dosis oder der Therapiedauer, eine Häufung besteht im ersten Therapiejahr. Die häufigste Manifestation ist das Bild einer subakuten Hypersensitivitätspneumonitis mit einem Verlauf über mehrere Wochen. Klinisch präsentieren sich die Patienten vorwiegend mit (Belastungs-) Dyspnoe, trockenen Husten und Fieber. Eine Bluteosinophilie wurde in ca. 30 % der Fälle beobachtet. Eine BAL ist zum Ausschluss einer infektiösen Genese hilfreich.

Bei Verdacht auf MTX-induzierte Pneumonitis muss die Therapie abgebrochen werden und eventuell eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden in Zusammenarbeit mit dem Pneumologen erfolgen [32]. Eine frühe Diagnose ist für die vollständige Resolution der Veränderungen hilfreich. Wir empfehlen vor Therapiebeginn nach Möglichkeit ein Thorax-Röntgen, eine Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung, sowie eine Blutgasanalyse.

Therapieoptionen

Eine akute pulmonale Toxizität verschwindet in der Regel innerhalb von 72 Stunden nach Absetzen des verursachenden Medikaments. Sollte die Lungenschädigung in höherem Ausmaß vorliegen und ein Absetzen der Medikation aus ärztlicher Sicht zu wenig sein, kann eine empirische systemische Steroidtherapie begleitend begonnen werden. Insbesondere Muster einer eosinophilen Pneumonie, einer Hypersensitivitätspneumonitis oder einer COP sprechen sehr gut auf Steroide an. Ein Relaps bei zu frühem Absetzen oder zu schnellem Tapering ist jedoch nicht selten und muss bedacht werden. Pulmonale Toxizitätsmuster wie eine UIP sprechen kaum bis nicht auf eine Steroidtherapie an.

Bei Bedarf wird die medikamentöse Therapie mit der Applikation von Langzeitsauerstoff ergänzt. Initiale Untersuchungen sollten eine Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung beinhalten.

Fazit für die Praxis

Pulmonale Nebenwirkungen sind für zahlreiche Medikamente bekannt und mitunter fatal. Das Wissen um mögliche Reaktionsmuster und Risikofaktoren ist essentiell, um Frühtoxizität zu erkennen und Langzeitschäden zu minimieren.

Literatur:

- Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–48.
- Spear B, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2002; 7: 201–4.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- Beijer H, de Blaey C. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24: 46–54.
- Hitchen L. Adverse drug reactions result in 250 000 UK admissions a year. *BMJ* 2006; 332: 1109.
- Coultais D, Zumwalt R, Black W, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967–72.
- Thomeer M, Costabel U, Rizzato G, et al. *Eur Respir J* 2001; 18: 114s–118s.
- Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012; 6: 63–74.
- Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012; 13: 39.
- Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwarz M, King T, Eds. *Interstitial disease*, 4th ed. BC Decker, London, 2003; 485–534.
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 479–519.
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: v1–v58.
- Meyer K. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 637–49.
- Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25–35.
- Domingo C, Roig J, Klamburg P, et al. Lavado broncoalveolar en Medicina intensiva. *Medicina Intensiva* 1988; 12: 159–66.
- Janz D, O'Neil H, Ely E. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37: 1470–4.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with haematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 458–81.
- Choi H, Merkel P, Walker A, Niles J. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of anti-myeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 405–13.
- Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617–24.
- Ngeow J, Tan IB, Kanesvaran R, et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2011; 90: 67–72.
- Sleijfer S. Pulmonary alterations during BEP? Always be aware of BIP. *Onkologie* 2007; 30: 291–2.
- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3991–4008.
- Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 53–64.
- Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol* 2012; 17: 534–41.
- Liles A, Blatt J, Morris D, et al. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 531–9.
- Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Lungenfibrose nach Nitrofurantoin. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: A-2149.
- Vahid B. Nitrofurantoin Pulmonary Toxicity. *Internet J Pulmonary Medicine* 2005; 6 (2).
- Holmberg L et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733–8.
- Camus P et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 2004; 25: 65–75.
- Schwaiblmair M et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardio* 2010; 99: 963–700.
- Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexat. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 2343–253.
- Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S95–101.

Radiologische Differentialdiagnose fibrosierender diffuser parenchymatöser Lungenerkrankungen

H. Prosch

Kurzfassung: Der Begriff „Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen“ (diffuse parenchymal lung diseases, DPLD) umfasst mehr als 200 verschiedene Erkrankungen der Lunge, die vom Lungenparenchym, dem Lungeninterstitium oder den Lungengefäßen ausgehen können und diffus das Lungenparenchym betreffen. Basierend auf der Ätiologie der Erkrankungen werden DPLD in DPLD mit bekannter Genese, idiopathische DPLD, granulomatöse DPLD und andere DPLD unterteilt. Die CT spielt über eine exakte Analyse des Erkrankungsmusters in der Einengung der Differentialdiagnose von DPLD eine wesentliche Rolle. Manche der CT-Muster haben einen so hohen Vorhersagewert, dass auf eine biopsische Abklärung verzichtet werden kann. Bei anderen Mustern können durch die CT bestimmte Erkrankungen zumindest ausgeschlossen werden, oder die Differentialdiagnose auf wenige Entitäten beschränkt werden. Voraussetzung für eine aussagekräftige CT-Befundung sind dünne CT-Schichten ($\leq 1,25$ mm) und eine entsprechende Exper-

tise des befundenden Radiologen. Durch eine gemeinsame Besprechung der wesentlichen Befunde von Patienten mit einer DPLD durch Pneumologen, Radiologen und Pathologen kann die diagnostische Sicherheit wesentlich erhöht werden. In diesem Artikel werden die CT-Merkmale der wichtigsten CT-Muster diskutiert, die bei verschiedenen DPLD gefunden werden.

Schlüsselwörter: Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (diffuse parenchymal lung diseases, DPLD), Differentialdiagnose, CT-Muster, Honeycombing

Abstract: Radiologic differential diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. The term “diffuse parenchymal lung diseases” (DPLD) comprises a group of more than 200 diseases of the lung that may arise from the lung parenchyma, the pulmonary interstitium, or the pulmonary vessels. Based on the etiology of the diseases,

DPLDs are divided into DPLD with known etiologies, idiopathic DPLDs, granulomatous DPLDs, and other DPLDs. Exact analysis of the CT pattern plays a major role in the narrowing of differential diagnosis of patients with DPLDs. Some patterns do have a very high positive predictive value, and thus, histologic confirmation is unnecessary. In other cases, CT is able to exclude certain diseases or narrows the differential diagnosis to specific entities. High-quality thin-section CT scans ($\leq 1,5$ mm) and an experienced radiologist are prerequisites for a conclusive CT diagnosis. Multidisciplinary discussions of DPLD cases with pulmonologists, radiologists, and pathologists help to increase the diagnostic accuracy even further. In this article, CT patterns of the most significant fibrosing DPLDs will be discussed. **J Pneumologie 2015; 3 (1): 24–7.**

Key-words: Diffuse parenchymal lung diseases, DPLD, differential diagnosis, CT-pattern, honeycombing

■ Einleitung

Der Begriff „Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen“ (diffuse parenchymal lung diseases, DPLD) umfasst mehr als 200 verschiedene Erkrankungen der Lunge, die vom Lungenparenchym, dem Lungeninterstitium oder den Lungengefäßen ausgehen können und diffus das Lungenparenchym betreffen. Da im Einzelfall häufig weder radiologisch noch pathologisch sicher bestimmt werden kann, von welchem Kompartiment die Erkrankung primär ausgeht, ersetzt die Bezeichnung „Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen“ zusehends die synonym verwendete Bezeichnung der „Interstitiellen Lungenerkrankungen“.

Basierend auf der Ätiologie der Erkrankungen werden DPLD in vier Gruppen unterteilt (Tabelle 1): DPLD mit bekannter Genese, DPLD mit unbekannter Genese (die sog. idiopathischen interstitiellen Pneumonitiden), granulomatöse DPLD und andere DPLD. Diese Einteilung ist in Hinsicht auf Therapie und Prävention der Erkrankungen sinnvoll, aber in Bezug auf die Diagnose der einzelnen Erkrankungen nicht hilfreich, da sich die pathologischen und radiologischen Veränderungen bei verschiedenen Erkrankungen der Lunge überschneiden. So kann sich beispielsweise eine Mitbeteiligung der Lunge im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis sowohl pathologisch als auch radiologisch mit den selben Veränderungen manifestieren, wie wir sie von der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) oder auch der Asbestose kennen. Aus diesem Grund können bei vielen DPLD weder Pathologie noch Radiologie

eine exakte Diagnose einer Erkrankung liefern, sondern nur über die Beschreibung des Reaktionsmusters der Lunge die Differentialdiagnose einengen. Zur Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung müssen pathologische und radiologische Befunde gemeinsam mit allen klinischen und laborche-

Tabelle 1: Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD)

DPLD mit bekannter Ursache

Asbestose
Kollagen-vaskuläre Erkrankungen
Medikamentös-toxische Lungenerkrankungen
Strahlenassoziiert
Diffuse pulmonale Einblutungen

Idiopathische DPLD

Chronische idiopathische Fibrosen
– Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)
– Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (INSIP)
Tabakrauch-assoziierte Fibrosen
– Respiratorische Bronchiolitis-interstitielle Lungenerkrankung (RB-ILD)
– Desquamative interstitielle Lungenerkrankung (DIP)
Akute/subakute idiopathische Lungenfibrosen
– Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)
– Akute interstitielle Pneumonie (AIP)

Granulomatöse DPLD

Sarkoidose
Exogene allergische Alveolitis (EAA)
Medikamentös-toxische Lungenerkrankungen

Andere DPLD

Langerhanszell-Histiozytose
Lymphangioleiomyomatose
Alveolarproteinose
Alveoläre Mikrolithiasis
Eosinophile Pneumonie

Aus der Universitätsklinik für Radiagnostik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Helmut Prosch, Univ. Klinik für Radiagnostik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: helmut.prosch@meduniwien.ac.at

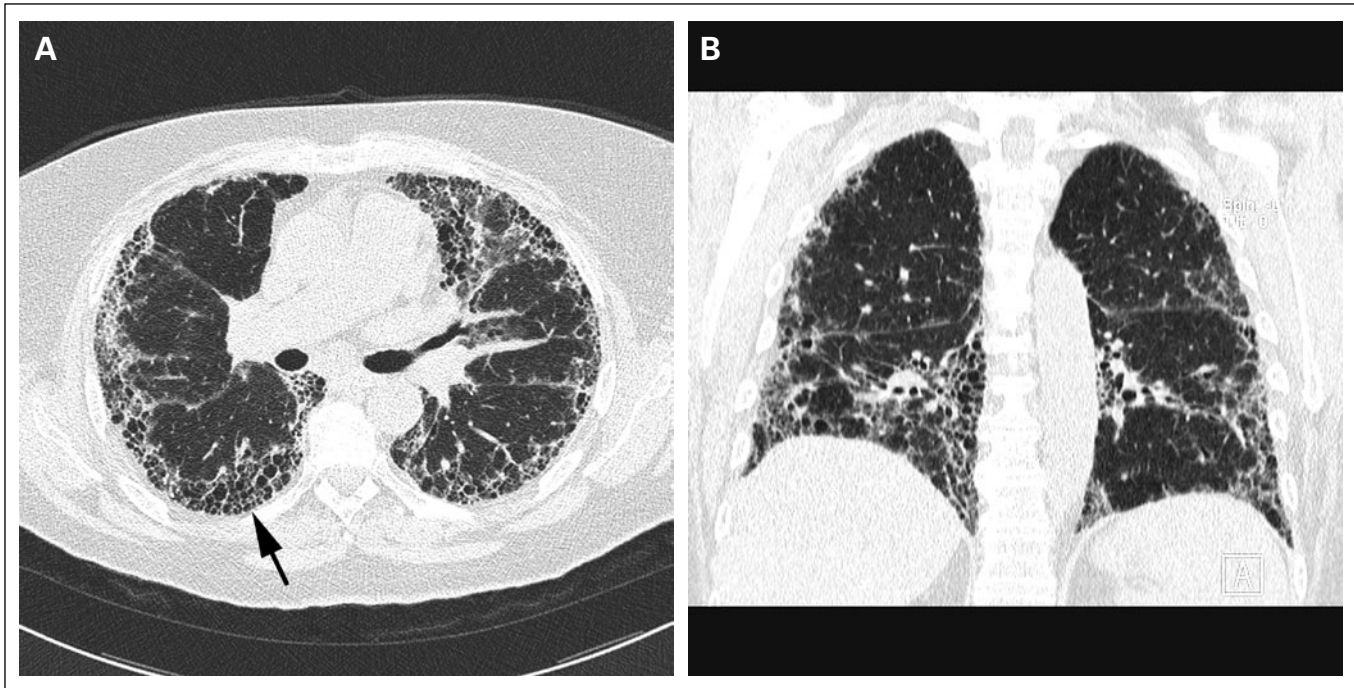


Abbildung 1: Typisches UIP-Muster. **1A:** Axiale CT auf Höhe der Unterlappen. Basale und subpleural betonte retikuläre (netzartige) Verdichtungen sowie Honeycombing (Pfeil). **1B:** Die basale Betonung der Veränderungen lässt sich am besten an den koronalen Reformationen beurteilen.

mischen Informationen interpretiert werden. Dies geschieht im Idealfall in einem sog. multidisziplinären Board, in dem Pneumologen, Rheumatologen, Radiologen und Pathologen gemeinsam die einzelnen Fälle diskutieren.

Während bei onkologischen Erkrankungen stets eine pathologische Diagnose gefordert wird, werden viele DPLD gemäß den Leitlinien nur mit Hilfe von CT-Untersuchungen und ohne histologische Verifizierung diagnostiziert. Für den im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen eingeschränkten Einsatz einer invasiven Diagnostik bei DPLD gibt es mehrere Gründe. Allen voran ist hier die Erkenntnis zu nennen, dass bei bestimmten Erkrankungsmustern wie beispielsweise dem UIP-Muster (Usual Interstitial Pneumonia) die Computertomographie (CT) einen positiven Vorhersagewert von mehr als 95 % hat und damit die CT-Diagnose eine äußerst hohe diagnostische Sicherheit aufweist. Parallel dazu ist die pathologische Befundung bei diesem Erkrankungsmuster ausgesprochen abhängig von ausreichend großen Biopsien, die nur durch eine chirurgische Biopsie gewonnen werden können. Solche chirurgische Biopsien sind aber bei vielen Patienten bedingt durch das hohe perioperative Risiko nicht durchführbar.

Die **Computertomographie (CT)** spielt eine zentrale Rolle in der Detektion, Diagnose und Differentialdiagnose von DPLD. Daneben wird die CT aber auch vermehrt zur Prognoseabschätzung und Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen. CT-Untersuchungen zur Abklärung von DPLD müssen für eine suffiziente Beurteilbarkeit mit einer Schichtdicke von 1,25 mm oder weniger durchgeführt werden, wobei diese heute meist als sogenannte Volumen-CT durchgeführt werden. Volumen-CT bieten gegenüber herkömmlichen HR-CT- (high-resolution CT-) Untersuchungen bei selber räumlicher Auflösung den Vorteil, dass das gesamte Lungenvolumen lückenlos untersucht wird und auch zusätzliche Betrachtungsebenen oder spezielle Darstellungen

wie sog. „Maximum Intensity Projections“ (MIP) berechnet werden können.

Der Radiologe hat in der Abklärung von DPLD die Aufgabe, das CT-Erkrankungsmuster genau zu beschreiben und die Differentialdiagnose einzuengen. In diesem Artikel werden die CT-Merkmale der wichtigsten CT-Muster diskutiert, die bei verschiedenen DPLD gefunden werden.

■ Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (Usual Interstitial Pneumonia, UIP)

UIP ist eine Bezeichnung für eine Form der Lungenfibrose, welche bei einer Reihe von Erkrankungen gefunden werden kann. So können sich Kollagenosen wie die rheumatoide Arthritis und die Sklerodermie, aber auch die Asbestose, mit dieser speziellen Form einer Fibrose manifestieren. Eine UIP kann aber auch eine Manifestationsform einer chronisch-exogenen allergischen Alveolitis oder Medikamententoxizität sein. Am häufigsten findet sich das UIP-Muster bei der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF), welche durch eine äußerst schlechte Prognose gekennzeichnet ist. Da seit etwa 2 Jahren eine Therapie der IPF zur Verfügung steht, hat die Diagnose der Erkrankung eine besondere Bedeutung erlangt. In der CT ist ein UIP-Muster gemäß den Kriterien der American Thoracic Society und der European Respiratory Society durch 4 Merkmale gekennzeichnet (Abbildung 1) [1]:

- eine basale und subpleurale Prädominanz der Veränderungen,
- retikuläre Verdichtungen,
- Honeycombing,
- Fehlen von Veränderungen, die nicht mit einer UIP vereinbar sind.

Treffen alle 4 dieser Merkmale zu, so liegt die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose einer UIP bei nahezu 100 %.

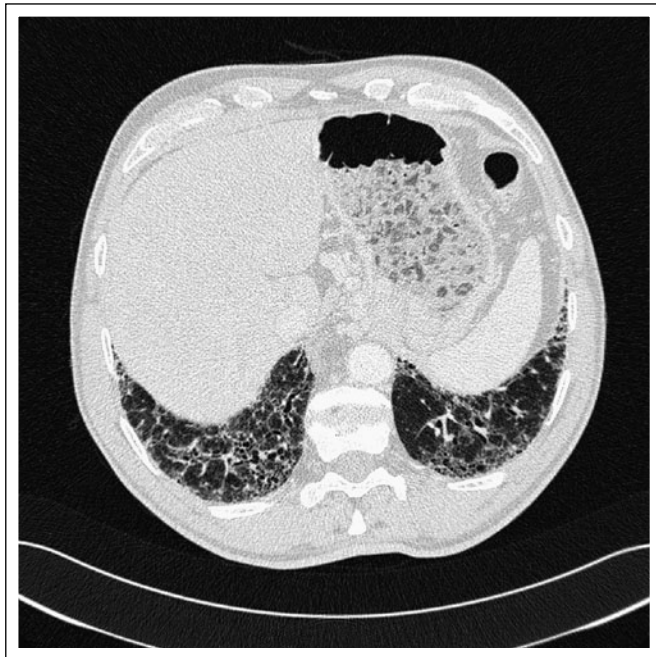


Abbildung 2: Mögliches UIP-Muster: Basal und subpleural betonte retikuläre Verdichtungen mit einzelnen Traktionsbronchiektasien ohne begleitendes Honeycombing.

Aus diesem Grund und auch auf Grund des relativ hohen perioperativen Risikos einer chirurgischen Biopsie wird gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen, Patienten mit einem in der CT typischen UIP-Muster nicht zu biopsieren. Da ein typisches UIP-Muster bei etwa 60 % der Patienten mit einer IPF gefunden wird, kann so bei den meisten IPF die Diagnose der Erkrankung ohne eine Biopsie gestellt werden.

Von einem „mögliche UIP-Muster“ sprechen wir, wenn wir bei einem Patienten zwar retikuläre Verdichtungen mit basaler und subpleuraler Prädominanz, aber kein Honeycombing und keine Veränderungen, die gegen eine UIP sprechen, finden können (Abbildung 2). Unter **Honeycombing** verstehen wir dabei subpleural lokalisierte, mehrreihig angeordnete, kleinzystische Veränderungen, die als Beweis für eine Fibrose gel-

ten [2]. Da bei einem Vorliegen eines möglichen UIP-Musters neben einer UIP auch andere DPLD in Frage kommen, sollten diese Patienten nach Möglichkeit biopsiert werden [1].

Gegen eine UIP sprechen mikronoduläre Verdichtungen, Air-Trapping, Nicht-Honeycombing-Zysten, ausgedehnte Milchglasverdichtungen, Konsolidierungen oder eine peribronchiovaskuläre Verteilung [1]. Finden sich solche Veränderungen, so schließen diese eine UIP zwar nicht vollkommen aus, machen diese Diagnose aber eher unwahrscheinlich.

■ Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (Non-specific Interstitial Pneumonia, NSIP)

Auch die NSIP ist eine fibrosierende Lungenerkrankung, die meist als pulmonale Mitbeteiligung im Rahmen einer Kollagenose auftritt. Daneben kann die NSIP aber auch idiopathisch auftreten oder sich im Rahmen einer exogen allergischen Alveolitis oder Medikamentenreaktion manifestieren.

In der CT ist die NSIP gekennzeichnet durch eine basale und periphere Prädominanz von Milchglasverdichtungen und/oder feinretikulären Verdichtungen sowie Traktionsbronchiektasien (Abbildung 3) [3]. Häufig bleibt der unmittelbare Subpleuralraum ausgespart von den Veränderungen. Selten findet sich ein Honeycombing, das initial meist nur sehr gering ausgeprägt ist.

■ Organisierende Pneumonie

Die organisierende Pneumonie (OP) ist eine nicht-infektiöse Entzündung, welche bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen wie bei Kollagenosen, chronischen eosinophilen Pneumonien, exogener allergischer Alveolitis, Infektionen oder auch als Medikamentenreaktion auftreten kann. In ihrer idiopathischen Form wird sie als kryptogen organisierende Pneumonie (COP) bezeichnet [1]. Die Symptome der OP ähneln mit chro-

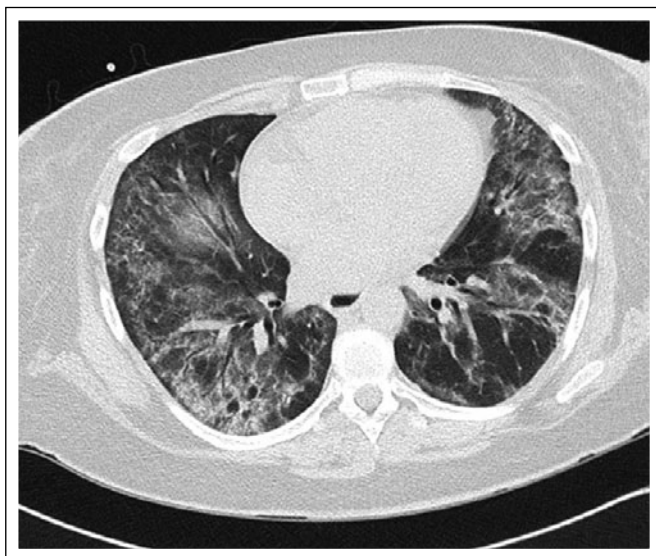


Abbildung 3: NSIP-Muster: Basal und peripher betonte Milchglasverdichtungen in beiden Lungen mit begleitenden Traktionsbronchiektasien. Relativ charakteristisch für eine NSIP ist dabei vor allem die relative Aussparung des unmittelbaren Subpleuralraumes.

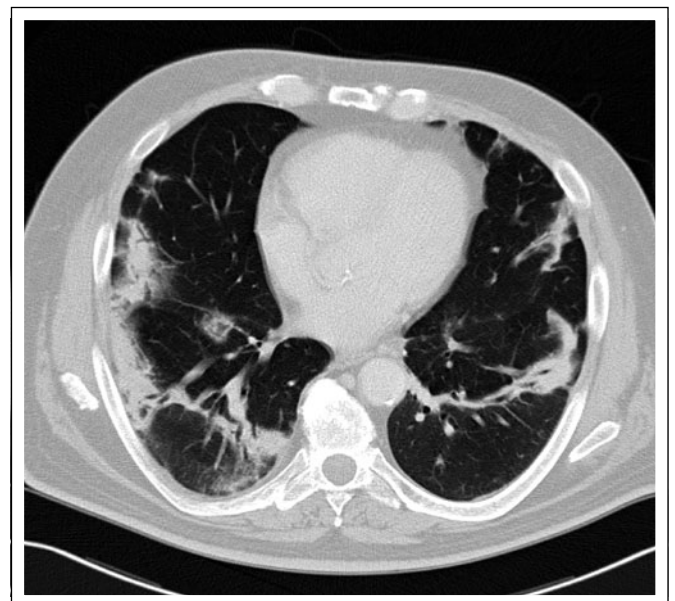


Abbildung 4: Organisierende Pneumonie: Bandförmige, subpleural und peribronchial betonte Konsolidierungen mit basaler Prädominanz.

nischen subfebrilen Temperaturen, Dyspnoe und Husten infektiösen Erkrankungen, was in vielen Fällen zu einer verzögerten Diagnose führt.

In der CT finden sich bei der OP fokale Konsolidierungen, die sowohl bandförmig oder auch nodulär sein können. Häufig zeigen die Konsolidierungen eine peribronchiale und/oder subpleurale Betonung mit basaler Prädominanz und irregulärer Begrenzung (Abbildung 4) [4]. Hinweisend auf eine organisierende Pneumonie ist vor allem das sogenannte Atollzeichen, das durch eine ringartige Konsolidierung mit zentralem Milchglas gekennzeichnet ist [4].

■ Chronische exogene allergische Alveolitis

Die chronische exogene allergische Alveolitis (EAA) ist eine fibrosierende Lungenerkrankung, welche die Folge einer immunmedierten Entzündungsreaktion der Lunge ist [5]. In der CT findet sich bei der chronischen EAA im Unterschied zu den oben genannten fibrosierenden Lungenerkrankungen eine Betonung des Lungenmittelfeldes mit einer relativen Aus-

sparung der costophrenischen Winkel (Abbildung 5). Neben Milchglasverdichtungen und retikulären Verdichtungen findet sich häufig auch ein Honeycombing. Hinweisend auf eine chronische EAA sind vor allem zentrilobuläre Milchglasverdichtungen oder Noduli, ein Mosaikmuster oder Air-Trapping. Bei manchen Patienten mit einer chronischen EAA findet sich aber auch ein UIP- oder NSIP-Muster, welches von jenem einer anderen Genese nicht zu differenzieren ist.

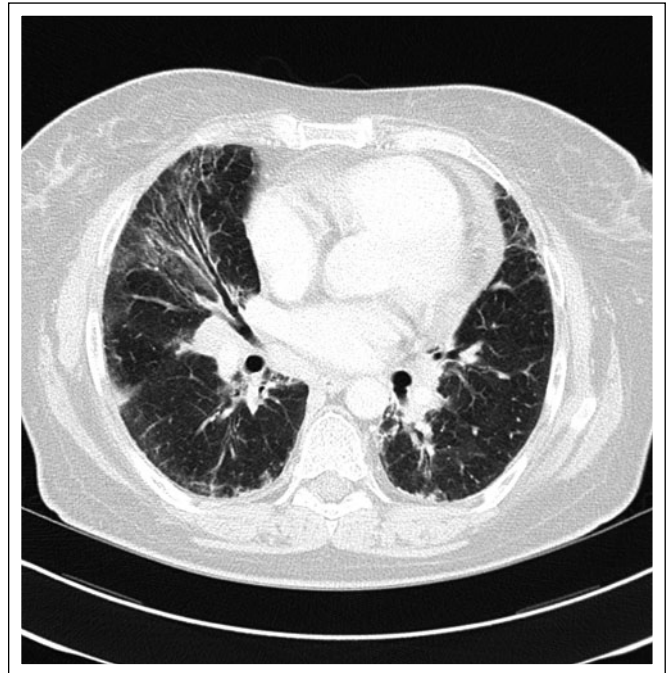


Abbildung 5: Chronische exogene allergische Alveolitis: Milchglasverdichtungen sowie retikuläre Verdichtungen mit ausgeprägten Bronchiektasien mit einer Prädominanz des Lungenmittelfeldes.

Literatur:

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
2. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
3. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–47.
4. Robertson B, Hansell D. Organizing pneumonia: a kaleidoscope of concepts and morphologies. *Eur Radiol* 2011; 21: 1–11.
5. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol* 2012; 22: 1672–9.

Für Sie gelesen

■ The Asthma COPD Overlap Syndrome (ACOS)

S. Bujarski et al. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 509.

Asthma und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD) werden traditionell als zwei verschiedene klinische Entitäten angesehen. Es gibt jedoch immer wieder Diskussionen darüber, ob Asthma und COPD zwei unterschiedliche Erscheinungsformen derselben Erkrankung oder voneinander unabhängige Erkrankungen darstellen. In der klinischen Forschung zeigte sich, dass sich die beiden Erkrankungen überlappen können, als *asthma COPD overlap syndrome* (ACOS) bezeichnet. In mehreren rezenten Publikationen wurde versucht, ACOS-Patienten näher zu definieren. Nach einer 2011 publizierten Definition [1] ist ein Asthma-COPD-Overlap-Syndrom durch eine persistierende Atemflusssubstruktion mit zusätzlichen Faktoren charakterisiert, die üblicherweise mit Asthma oder mit COPD assoziiert sind. So liegen bei Asthma eine Obstruktion des Atemflusses mit oder ohne Emphysem oder eine Diffusionskapazität (DLCO) unter 80 % und bei einer COPD mit Emphysem eine Atemflusssubstruktion mit oder ohne Allergie oder begleitender reduzierter DLCO vor.

15–20 % der COPD-Patienten leiden an ACOS, unter jenen Patienten mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung stellt dieser Anteil eine höhere Belastung des Gesundheitssystems dar [2]. Die Identifizierung von ACOS-Patienten hat signifikante klinisch-therapeutische Implikationen, insbesondere hinsichtlich der Notwendigkeit einer frühen Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden und der Vermeidung einer Monotherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren bei diesen Patienten. Die Identifizierung von ACOS-Patienten ist jedoch nicht ganz einfach: Vom Alter liegen diese Patienten zwischen jenen typischen Patientengruppen für Asthma und COPD. Die Inflammation der Luftwege erscheint mehr eosinophil als das übliche neutrophile Entzündungsmuster bei COPD-Patienten [3, 4]. Dies scheint ein wichtiger Faktor in der Differenzierung von ACOS zu sein.

Hinsichtlich der Therapie existiert bei COPD-Patienten eine Subgruppe, die gut auf inhalative Kortikosteroide anspricht – es wird vermutet, dass dies eigentlich ACOS-Patienten sind. Weiterhin wurde vorgeschlagen, die alleinige Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren bei Patienten mit ACOS zu vermeiden [5], stattdessen sollten inhalative Kortikosteroide gemeinsam mit Bronchodilatoren gegeben werden.

Seit 2014 liegen Empfehlungen zum Thema „Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)“ der Organisationen GINA (Global Initiative for Asthma) und GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) vor. Diese gemeinsam vom Scientific Committee von GINA und GOLD erstellte Empfehlung führt evidenzbasiert in 5 Schritten von der Erstdiagnostik einer chronischen Erkrankung der Atemwege über die Diagnostik eines ACOS, die Wertigkeit der Spirometrie bis hin zur Einleitung einer initialen Therapie. Schlussendlich werden Überlegungen für weitere Forschung ergänzt. Diese Empfehlung sind über die Webpages www.ginasthma.org oder www.goldcopd.org abrufbar.

Die Redaktion

Literatur:

1. Zeki AA et al. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011; 86:1926.
2. Barrecheguren M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 74–9.
3. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chronic Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 283–9.
4. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1773–7.
5. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Broncopneumol* 2012; 48: 247–57.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

Foster® 100/6 Mikrogramm/Sprühstoß, Druckgasinhalation, Lösung **Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** Jeder Sprühstoß (aus dem Dosierventil) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 84,6 Mikrogramm Beclometasondipropionat und 5,0 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08 **Anwendungsgebiete:** Asthma Foster ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (inhalatives Kortikosteroid und lang wirkender Beta-2-Agonist) angezeigt ist: • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnell wirkenden Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. COPD Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat und/oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. **Hilfsstoffe:** Norfluran (HFA-134a), Ethanol wasserfrei, Salzsäure **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten Erststellungsdatum/Änderungsdatum: 14.01.2015

Foster NEXThaler® – der innovative Trockenpul- verinhalator

In einem Review des *Expert Opinion on Drug Delivery* [1] wurden die technischen und klinischen Aspekte der aerosolbasierten Medikamentengabe in die Luftwege aufgezeigt – im Besonderen des jüngst entwickelten Foster® NEXThaler®, einem innovativen Trockenpulverinhalator.

Diese sogenannten „Dry Powder Inhalers“ (DPIs) sind in der Inhalationstherapie allgemein üblich; bis vor kurzem gab es noch keinen Inhalator, der extrafeine Partikel freisetzt [1]. Um die „Small Airways“ effektiv zu erreichen, sind Partikelgrößen von unter 2 µm nötig, die als extrafein bezeichnet werden. Foster® NEXThaler® ist der einzige Trockenpulverinhalator am Markt, der extrafeine Wirkstoffpartikel abgibt [1].

Konsistente Abgabe der vollen Dosis

Durch die innovative Technologie des Foster® NEXThaler® werden die extrafeinen Partikel beim Öffnen für die nachfolgende Inhalation dosisgenau bereitgestellt. Ab einem inspiratorischen Fluss von 35 l/min erfolgt die Dosisfreisetzung; unabhängig vom tatsächlichen Atemfluss kommt dabei immer die vollständige Wirkstoffdosis zur Inhalation. Durch das Schließen der Abdeckung wird der Mechanismus automatisch für die nächste Inhalation vorbereitet. Wird der Inhalator geöffnet, ohne zu inhalieren, bleibt die Dosis geschützt und wird nicht freigesetzt.

Dreifach-Feedback

Der Patient kann durch das dreifache Feedbacksystem kontrollieren, ob die Inhalation erfolgreich war:

- Hören: Ein „Klick“ signalisiert dem Patienten akustisch, dass die gesamte Dosis freigesetzt wurde.
- Schmecken: Der Patient nimmt einen süßen Geschmack wahr.
- Sehen: Das Dosiszählwerk zählt bei erfolgreicher Inhalation nach dem

Schließen des Inhalators um eine Dosis herunter. Der Patient sieht jederzeit, wie viele Dosen noch im System vorhanden sind.

Mit dem Foster® NEXThaler® wird eine sehr hohe Lungendeposition von ca. 56 Prozent bei Asthmapatienten erreicht [2]. In einer Vergleichsstudie mit anderen Trockenpulverinhalatoren (NEXThaler®, Turbohaler®, Diskus®) zeigte sich, dass der NEXThaler® hinsichtlich der Patientenzufriedenheit weit überlegen war (74,2 % vs. 16,7 % bzw. 9,1 %) und weniger kritische Fehler bei der Anwendung auftraten (29 % vs. 35–41 % bzw. 44–53 %) [2].

Die vorhandenen Daten ergeben, dass mit dem Foster® NEXThaler® den Patientenbedürfnissen Rechnung getragen



wird. Für eine erfolgreiche Asthmakontrolle ist unter anderem das Zusammenwirken folgender Faktoren wichtig:

- Einfache Anwendung und damit Minimierung von Bedienungsfehlern sowie Rückmeldung an den Patienten über die erfolgreich durchgeführte Inhalation.
- Konstante Dosisabgabe, um eine Über- bzw. Unterdosierung zu vermeiden.
- Kleine Wirkstoffpartikel, die in die großen und kleinen Atemwege gelangen und die gesamte Lunge therapieren.

Literatur:

1. Corradi M et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethason and formoterol to treat the large and small airways in asthma. *Expert Opinion Drug Deliv* 2014; 11: 1497–506.
2. Voshaar T, et al. Comparing usability of NEXThaler® with other inhaled corticosteroid/longacting beta2-agonist fixed combination dry powder inhalers in asthma patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 5: 363–70.

Fachkurzinformation siehe U4

Weitere Informationen:

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
A-1010 Wien, Gonzagagasse 16/16
Tel. 01/4073919-0
office.at@chiesi.com
www.chiesi.com

684/TCP/Respiratory/AT/05-2015

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR PNEUMOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, welche die Erkrankungen der Lunge und der Atemwege betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Prosch H. Die Radiologie der kleinen Atemwege bei COPD J Pneumologie 2013; 1: 15–8.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert

wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/pneumologie



Urlaub mit Asthma & COPD

Was müssen Sie bei der Vorbereitung und Planung Ihres Urlaubs beachten?

Ihre Reiseplanung

ASTHMA

Bis zu **80%** der Erwachsenen mit Asthma haben auch Allergien *

Über Asthma

COPD

COPD betrifft **über 210** Millionen Menschen weltweit *

Über COPD

Richtig Inhalieren

Ihre Reiseplanung

Warnzeichen

Peak-Flow messen

Neue Informationsplattform für COPD- und Asthmapatienten: www.mehr-luft.at

10.000 Liter Luft strömen täglich durch unsere Lunge und sorgen für einen reibungslosen Stoffwechsel. Was aber passiert, wenn die Lunge erkrankt und nicht mehr ungehindert funktioniert? In Österreich sind rund 700.000 Personen von Asthma bronchiale bzw. COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) betroffen. Ihnen bleibt im wahrsten Sinne die Luft weg. Kurzatmigkeit, Atemnot und Einschränkungen bei täglichen Handlungsabläufen beschneiden berufliche und private Aktivitäten sowie die sozialen Kontakte des Betroffenen.

Informationslücken füllen

Um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, hat Chiesi Austria die Plattform „www.mehr-luft.at“ ins Leben gerufen. Die Website klärt über die verschiedenen Krankheitsbilder auf, zeigt Betroffenen Möglichkeiten auf, wie das Atmen wieder leichter fällt und informiert Angehörige, wie sie helfen können. Chiesi Austria möchte Informationslücken in diesem Bereich füllen; denn Aufklärung und nicht direktive Beratung in der Lebensführung sind hier hilfreich.

Lungensport, Erste Hilfe und Alltagstipps

Auf der Webseite www.mehr-luft.at erhalten Sie Informationen über die Funktionsweise der Lunge und Beschreibungen der Krankheitsbilder. Ein Schwerpunkt dieser Plattform liegt aber auch darin, über die richtige Atemtechnik und Inhalatoranwendung zu informieren. Ernährungsfragen werden ebenso behandelt wie Unterstützungsmöglichkeiten bei Selbsthilfegruppen und Rehabilitation, Entspannungsübungen, die richtige Reiseplanung sowie Mobilität im Alltag. Eines ist uns wichtig: Information kann keinen Arzt ersetzen.

Was Angehörige tun können

Nicht nur Patientenaufklärung und -unterstützung steht im Fokus, auch die Angehörigen, die nicht minder belastet sind, werden umfangreich informiert. Sie erfahren, wie sie auch als Pflegenden den Erkrankten optimal unter die Arme greifen können aber gleichzeitig auch Einiges darüber, gut auf sich selbst zu achten.

**FOSTER[®]
NEXThaler[®]**
Beclometason+Formoterol

A STAR IS BORN



EINFACH^{1,2}

öffnen - inhalieren - schließen

ZUVERLÄSSIG²

Full Dose - Alles oder Nichts

Feedbacksystem - hören - schmecken - sehen

WIRKUNGSVOLL³

hohe Lungendeposition von ~56%*
therapiert die gesamte Lunge



Fachkurzinformation: FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis Pulver zur Inhalation; **Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 100 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 81,9 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08; **Anwendungsgebiete:** FOSTER NEXThaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur „bedarfswise“ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. FOSTER NEXThaler wird bei Erwachsenen angewendet. **Hinweis:** Es gibt keine relevanten klinischen Daten von FOSTER NEXThaler zur Behandlung akuter Asthmaanfälle. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat; **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien; Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten; Erstellungsdatum/Änderungsdatum: 31.07.2014

