

Diagnostik, Prognose und Therapie

Progressiv fibrosierende interstitielle Pneumopathien

Dr. med. Carolin Müller^a; Nicole Mattig^b, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Thomas K. Geiser^a;
Dr. med. Sabina A. Guler^a

^a Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, Bern; ^b Arztpraxis Brigerberg, Ried-Brig

Verschiedene interstitielle Pneumopathien können progressiv fibrosierend verlaufen. Progressiv fibrosierende interstitielle Pneumopathien manifestieren sich durch zunehmende Symptome, Verlust an Lungenfunktion und Progredienz der radiologischen Veränderungen. Neue Studienresultate zeigen, dass es prognostisch und therapeutisch wichtig ist, Betroffene frühzeitig zu identifizieren.

Einführung

Interstitielle Pneumopathien («interstitial lung disease» [ILD]) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die das Lungenparenchym entzündlich und fibrotisch verändern. Insgesamt sind etwa 98/100 000 Einwohner betroffen, die jährliche Inzidenz wird auf 19/100 000 Einwohner geschätzt [1]. Bei manchen ILD-Subtypen kann die Ätiologie identifiziert werden, andere sind idiopathisch [2–4] (Tab. 1).

Eine gründliche Diagnostik und Differenzierung der verschiedenen ILDs ist wichtig, da die Behandlung und Prognose der ILD-Subtypen sehr unterschiedlich sein kann [3]. Gemeinsam haben verschiedene ILD-Subtypen, dass ihr Verlauf durch eine progressive Lungenfibrose gekennzeichnet sein kann (Abb. 1). Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden unter zunehmender Dyspnoe und Leistungsintoleranz sowie einer erhöhten Mortalität.

Zu den ILD-Subtypen, die sich besonders häufig als progressiv fibrosierende ILDs manifestieren, gehören die mit Konnektivitis assoziierten ILDs, die fibrotische Hypersensitivitätspneumonitis, die Sarkoidose und die idiopathische Lungenfibrose («idiopathic pulmonary fibrosis» [IPF]) [2, 5]. Letztere ist die häufigste und schwerwiegendste idiopathische ILD und ist nahezu immer durch eine rasche Progression gekennzeichnet. Etwa 12% der ILD-Patientinnen und -Patienten können trotz aufwändiger Diagnostik nicht klassifiziert und einem Subtyp zugeteilt werden [6]. Auch wenn die Prognose etwas besser ist als bei der IPF [7], haben doch ca. 30% der Patientinnen und Patienten mit einer unklassifizierbaren ILD einen progressiven Phänotyp [8]. Gerade bei der ätiologisch unklassifizierbaren ILD kann eine Einteilung nach Krankheitsverhalten prognostisch und therapeutisch hilfreich sein.

In diesem Übersichtsartikel beschreiben wir progressiv fibrosierende ILDs und diskutieren die diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Konsequenzen dieses Konzepts.

Pathogenese und Definition der progressiv fibrosierenden ILDs

Einzelne ILD-Subtypen können sich vom klinischen Bild und den zugrunde liegenden biologischen Mechanismen überlappend präsentieren und zum Teil ein ähnlich rasch fortschreitendes Krankheitsverhalten zeigen. Diese Erkenntnis hat über die letzten Jahre zur Prägung des Begriffes «progressive fibrosing ILD» geführt. Hierunter werden Patientinnen und Patienten mit verschiedenen zugrunde liegenden ILDs zu einem rasch progressiven Phänotyp zusammengefasst. Die Definition der *progressiv fibrosierenden ILDs* kann auf viele ILD-Subtypen angewandt werden und neueste Studienresultate unterstützen die Wertigkeit dieses Konzepts [9–11].

Pathophysiologisch kommt es zu einer progressiven Fibrose des Lungenparenchyms, ausgelöst durch repetitive Verletzungen von Alveolarepithel- und Gefässendothelzellen [12, 13]. Die Aktivierung und Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten führt zur vermehrten Produktion und Akkumulation von extrazellulärer Matrix. Die Versteifung des Lungengewebes stimuliert Fibroblasten zusätzlich und die unkontrollierten Reparaturvorgänge werden selbstunterhaltend [14, 15]. Weshalb es bei manchen Patientinnen und Patienten zum raschen Progress der Fibrose kommt, ist nicht abschliessend geklärt. Wahrscheinlich führen genetische Faktoren zu einer Suszeptibilität gegenüber Umwelteinflüssen, welche die Fibrosekaskade in Gang setzen [16–19]. Grundsätzlich wird die Progredienz im einzelnen Fall entsprechend anhand von Klinik, Lungenfunktions-



Carolin Müller

Tabelle 1: Glossar interstitielle Pneumopathien.

Interstitielle Pneumopathien («interstitial lung disease» [ILD])	
Idiopathische interstitielle Pneumopathie	Idiopathische Lungenfibrose («idiopathic pulmonary fibrosis» [IPF])
	Unspezifische interstitielle Pneumopathie («nonspecific interstitial pneumonia» [NSIP])
	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Pneumopathie («respiratory bronchiolitis-ILD» [RB-ILD])
	Desquamative interstitielle Pneumopathie («desquamative interstitial pneumonia» [DIP])
	Kryptogene organisierende Pneumopathie («cryptogenic organizing pneumonia» [COP])
	Akute interstitielle Pneumopathie («acute interstitial pneumonia» [AIP])
Interstitielle Pneumopathie mit bekannter Ursache	Unklassifizierbare interstitielle Pneumopathie («unclassifiable ILD»)
	Medikamentös induzierte interstitielle Pneumopathien
	Konnektivitis-assoziierte interstitielle Pneumopathien («connective tissue disease associated ILD» [CTD-ILD])
Granulomatöse interstitielle Pneumopathie	Hypersensitivitätspneumonitis (z.T. exogen-allergische Alveolitis) («hypersensitivity pneumonitis» [HP])
	Sarkoidose
Seltene interstitielle Pneumopathie	Lymphozytäre interstitielle Pneumopathie («lymphoid interstitial pneumonia» [LIP])
	Pleuroparenchymale Fibroelastose («pleuroparenchymal fibroelastosis» [PPFE])
	Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose («pulmonary Langerhans' cell histiocytosis» [PLCH])
	Lymphangiioleiomyomatose («lymphangiioleiomyomatosis» [LAM])
	Pulmonale Alveolarproteinose («pulmonary alveolar proteinosis» [PAP])

relevante Progredienz der Fibrose besteht, wenn innerhalb von 1–2 Jahren, unter bereits etablierter medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie, eines der folgenden Kriterien zutrifft:

1. Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC) um $\geq 10\%$;
2. Abfall der FVC um $\geq 5\%$ mit zunehmenden Symptomen;
3. Abfall der FVC um $\geq 5\%$ mit Zunahme der Fibrose im Computertomogramm (CT);
4. zunehmende Symptome mit einer Zunahme der Fibrose im CT.

Als zusätzlicher lungenfunktioneller Parameter wird auch ein Abfall der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) $\geq 15\%$ innerhalb 1–2 Jahren als signifikant angesehen. In diesem Fall muss differentialdiagnostisch an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden. Neben den genannten Kriterien werden im individuellen Fall weitere Faktoren mit einbezogen. Hierzu gehören die körperliche Leistungsfähigkeit, die Oxygenation und respiratorische Exazerbationen.

Abklärungen

Ob im Einzelfall eine progressiv fibrosierende ILD vorliegt, lässt sich nur anhand des klinischen Verlaufes sagen und primär ist bei der Erstpräsentation eine sorgfältige ätiologische Abklärung der ILD wichtig. Diese ist komplex und erfolgt aufgrund der unspezifischen Symptome leider häufig erst spät im Krankheitsverlauf. Patientinnen und Patienten mit einer ILD präsentieren sich typischerweise mit Dyspnoe, zunächst nur bei Anstrengung, im Verlauf auch in Ruhe, sowie einem chronischen, oft trockenen Husten. Eine ausführliche Anamnese ist essenziell für die diagnostische Aufarbeitung und kann wichtige Hinweise auf die Ätiologie und den Subtyp der ILD liefern. Neben dem Raucherstatus sollten pneumotoxische Medikamente [20], vorangegangene Radiotherapien sowie berufsbedingte Expositionen (z.B. Asbest) erfragt werden. Auch ein systematisches Erfassen von Expositionen mit Antigenen, die eine Hypersensitivitätspneumonitis auslösen können, ist wichtig. In der Lungenauscultation findet sich oft ein feines Knisterrasseln (Sklerosiphonie). Zusätzlich können unspezifische Befunde wie Trommelschlegelfinger und extrapulmonale Manifestationen, wie zum Beispiel eine Sklerodaktylie bei Systemsklerose, vorliegen.

Die Lungenfunktionsprüfung zeigt meist eine restriktive Ventilationsstörung sowie eine Einschränkung der Diffusionskapazität. Eine Spirometrie kann Hinweise auf eine Restriktion zeigen, zum Beweis muss jedoch eine Bodyplethysmographie durchgeführt werden. Serielle Messungen, vor allem der FVC, sind zur Einschätzung der Krankheitsprogredienz zentral.

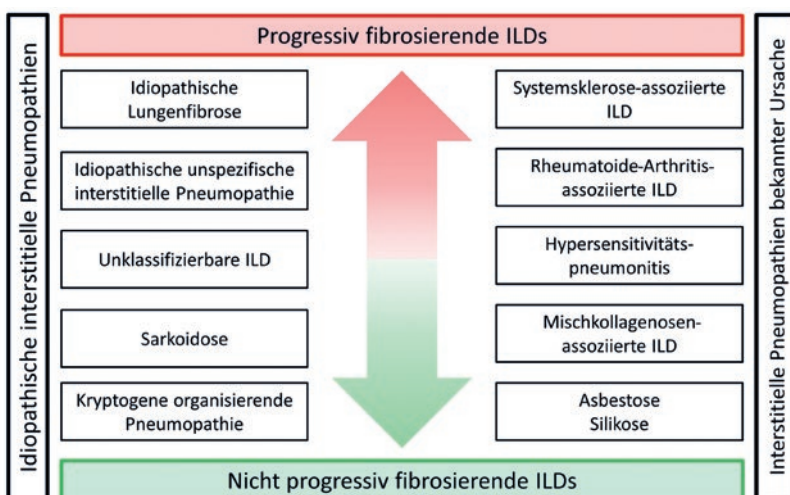


Abbildung 1: Interstitielle Pneumopathien («interstitial lung disease» [ILD]) mit hohem (rot) oder niedrigem (grün) Risiko, als progressiv fibrosierende ILD zu verlaufen.

testung und Bildgebung abgeschätzt. Eine einheitliche, allgemein anerkannte Definition für die progressiv fibrosierenden ILDs gibt es bisher nicht, wobei sich klinische Studien der folgenden Definition bedienen: Eine

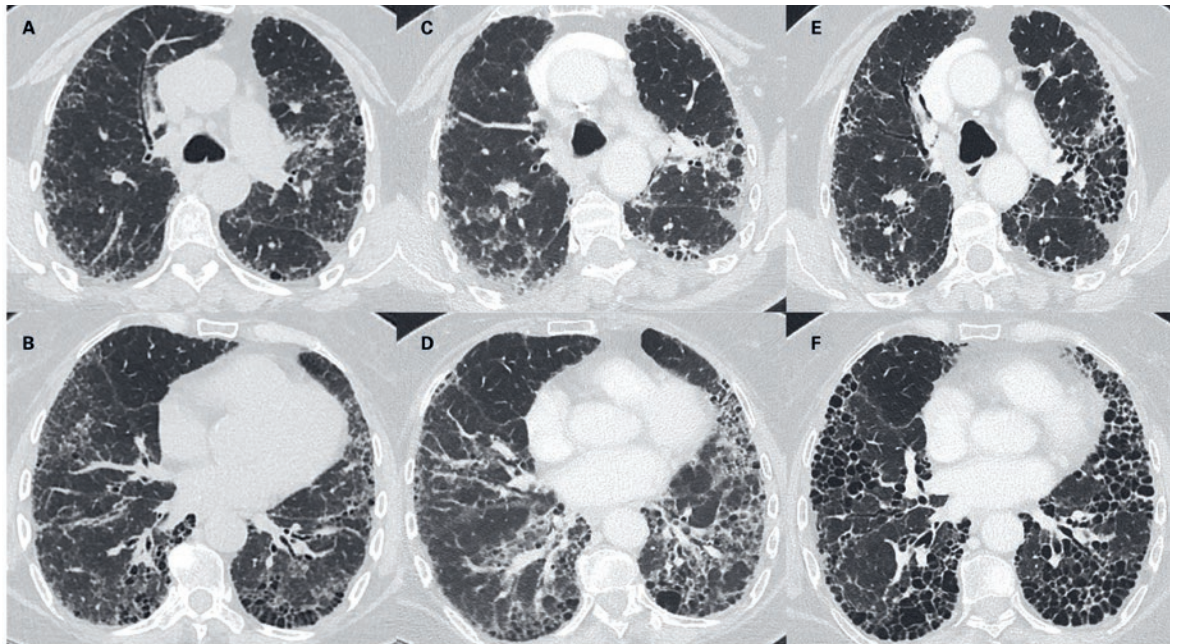


Abbildung 2: Computertomogramm des Thorax bei einer Patientin mit progressiv fibrosierender interstitieller Pneumopathie bei Rheumatoider Arthritis. Serielle apikale (A, C, E) und basale (B, D, F) axiale Bilder bei Diagnosestellung (A, B), nach 3 Jahren (C, D) und nach 5 Jahren (E, F). Es zeigt sich eine Lungenfibrose mit zunehmenden Retikulationen, Traktionsbronchiektasen und Honigwaben-Veränderungen.

Abhängig vom klinischen Kontext kann die serologische Diagnostik helfen, eine bisher nicht diagnostizierte zugrunde liegende Systemerkrankung wie eine Konnektivitis oder Vaskulitis zu finden. Die Bildgebung ist bei der Diagnose der Lungenfibrose von zentraler Bedeutung [21]. Das konventionelle Röntgenbild des Thorax kann ein verringertes Lungenvolumen und retikuläre Transparenzminderungen zeigen. Die Veränderungen sind jedoch unspezifisch und lassen keine Diagnose zu. Auch schliessen fehlende Veränderungen in der konventionellen Röntgenuntersuchung das Vorliegen einer ILD nicht aus. Mittels einer hochauflösenden Computertomographie (HRCT) können die Art und der Schweregrad der ILD differenziert werden [2, 3] (Abb. 2).

Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage ist in vielen Fällen indiziert. Sie dient dem Ausschluss von Infekten und der Suche einer malignen Genese, des Weiteren kann die Zellverteilung wertvolle Hinweise auf die zugrunde liegende ILD geben. Transbronchiale Biopsien haben vor allem bei Verdacht auf eine Sarkoidose weiterhin einen Stellenwert. Die bronchoskopische transbronchiale Kryobiopsie und die chirurgische Lungenbiopsie liefern deutlich grössere Gewebestücke, die zur ILD-Klassifikation oft zielführend sind. Der diagnostische Nutzen muss dabei gegen das periinterventionelle Risiko (u.a. Exazerbation der Grunderkrankung) abgewogen werden.

Eine multidisziplinäre Diskussion des Falles (ILD-Board) unter Einbezug von Pneumologie, Radiologie, Pathologie und gelegentlich Rheumatologie hat sich

über die letzten Jahre als Referenzstandard in der ILD-Diagnostik etabliert [22, 23].

Verlauf und Prognose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der weitere Verlauf der Erkrankung oft schwierig vorauszusagen. Risikofaktoren für eine Progredienz der Lungenfibrose sind unter anderem ein höheres Alter, männliches Geschlecht, eine bereits schwere radiologische Fibrose bei Diagnosestellung sowie eine schlechte Lungenfunktion. Insbesondere ein Abfall der Lungenfunktion ist bei verschiedenen ILDs mit einer schlechten Prognose assoziiert [24–26]. Insgesamt haben Patientinnen und Patienten mit progressiv fibrosierenden ILDs eine schlechtere Prognose und eine höhere Mortalität als solche ohne Progression [24–26]. Die IPF als Prototyp einer progressiv fibrosierenden ILD zeigt den raschesten Verlauf und hat mit einem mittleren Überleben von 2–5 Jahren die schlechteste Prognose. Der Krankheitsverlauf ist dabei unterschiedlich. Während es bei einem Teil der Betroffenen zu einem kontinuierlichen Abfall der Lungenfunktion kommt, haben andere einen schubweisen Verlauf oder rezidivierende Exazerbationen [2, 27]. Eine akute Exazerbation stellt dabei die eindrucklichste Form einer ILD-Progression dar und geht mit einer Mortalität von etwa 50% einher. Sie äussert sich mit einer plötzlichen Verschlechterung der respiratorischen Symptome und neu aufgetretenen bilateralen pulmonalen Verschattungen in der Bildgebung [28].

Therapie

Eine kurative Therapie steht, abgesehen von einer Lungentransplantation, weiterhin nicht zur Verfügung. Ziel der Behandlung ist es, die Krankheit zu stabilisieren, die bestmögliche Symptomkontrolle zu erreichen und die Funktionalität im Alltag so lange wie möglich zu erhalten. Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Massnahmen.

Ob eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden soll, muss im Einzelfall sorgfältig evaluiert werden. Dabei müssen einerseits der Schweregrad der vorliegendenILD beurteilt und der künftige Verlauf abgeschätzt werden. Andererseits muss der erwartete Therapie-nutzen unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und Präferenz der Patientin / des Patienten gegen mögliche Nebenwirkungen abgewogen werden. Ist bei Diagnosestellung die Indikation zur Einleitung einer Therapie nicht gegeben oder von der Patientin / dem Patienten nicht gewünscht, sollten kurzfristige (alle 3–6 Monate) klinische und lungenfunktionelle Verlaufskontrollen erfolgen, um eine Progredienz der Lungenerkrankung nicht zu verpassen.

Medikamentöse Therapie

Bis vor Kurzem war die Behandlung mit Antifibrotika den Patientinnen und Patienten mit IPF vorbehalten, während bei einerILD anderer Ätiologie eher mit Immunsuppressiva behandelt wurde.

Die Unterteilung derILDs in IPF versus Nicht-IPF ist bezüglich Therapiestrategie besonders wichtig, da gezeigt werden konnte, dass eine langfristige immunsuppressive Behandlung bei IPF schädlich ist [29], bei

anderen Formen derILD aber den Verlauf günstig beeinflussen kann [30, 31]. So konnte in randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit einer System-sklerose-assoziiertenILD nach einem Jahr unter Cyclophosphamid eine um 2,5% verbesserte FVC hatten und dass derselbe Effekt auch mit dem weniger toxischen Mycophenolat mofetil erreicht werden kann [31, 32]. Auch Patientinnen und Patienten mit einer fibrotischen Hypersensitivitätspneumonitis und einer Sarkoidose können von einer Immunsuppression profitieren, meist wird eine Kombinationstherapie mit einem niedrig dosierten Glukokortikoid angewandt [30, 33]. Zu beachten ist, dass diese immunsuppressiven Therapien beiILD weiterhin off-label sind.

Für die Behandlung der IPF sind in der Schweiz zwei Antifibrotika, namentlich Pirfenidon und Nintedanib, zugelassen [34–36]. Beide Medikamente beeinflussen die Migration, Differenzierung und Aktivierung von Fibroblasten, die bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Fibrose von zentraler Bedeutung sind. Zudem haben beide Medikamente auch eine antiinflammatorische Wirkung. Für Patientinnen und Patienten mit einer IPF konnte in plazebokontrollierten Studien gezeigt werden, dass der FVC-Abfall unter beiden Antifibrotika um ca. 50% verlangsamt werden konnte. Zudem ergaben Post-hoc-Analysen Hinweise auf eine Reduktion der Hospitalisationen und ein verlängertes Überleben unter Therapie [37–39].

Neueste Studien zeigen einen ähnlichen Effekt von Antifibrotika bei Nicht-IPF-ILDs. Die erste Studie, die eine Verlangsamung der Krankheitsprogredienz bei Nicht-IPF-ILD zeigen konnte, schloss 576 Patienten mit System-sklerose-assoziiertesILD ein. Auch bei diesen Patientinnen und Patienten konnte eine relative Verlangsamung des FVC-Abfalles um 44% unter Nintedanib gezeigt werden. Eine Veränderung der Lebensqualität hat die Studie nicht ergeben [40]. Nintedanib ist als erstes Medikament zur Behandlung der System-sklerose-assoziiertenILD seit Kurzem auch in der Schweiz zugelassen.

Auch für Patientinnen und Patienten mit anderenILD-Subtypen und progressivem Phänotyp konnte in kürzlich publizierten Studien gezeigt werden, dass sowohl Nintedanib als auch Pirfenidon den lungenfunktionellen Abfall um etwa 50% reduzieren. Ein relevanter positiver Einfluss auf die Lebensqualität oder die Mortalität konnte nicht beobachtet werden [9, 11]. Während Patienten in der Plazebogruppe durchschnittlich 188 ml FVC pro Jahr verloren, betrug der FVC-Verlust in der Nintedanibgruppe nur 81 ml/Jahr [9]. Noch bleibt unklar, ob der verlangsamte Lungenfunktionsverlust auch einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat, frü-

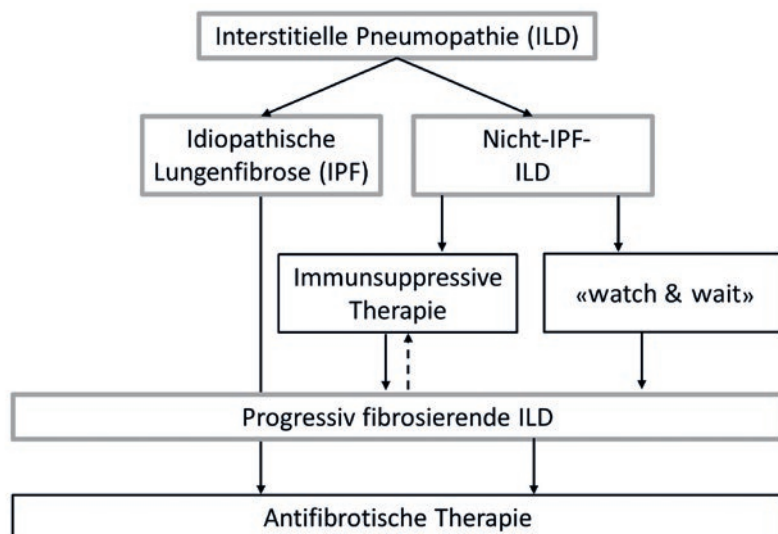


Abbildung 3: Stellenwert der immunsuppressiven und antifibrotischen Therapie bei interstitiellen Pneumopathien («interstitial lung disease» [ILD]).

here Studien deuten aber darauf hin, dass ein rascher FVC-Abfall mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [24, 25, 41, 42].

Diese Resultate unterstützen die klinische Bedeutung des ILD-Subtyp-übergreifenden Konzepts der progressiv fibrosierenden ILDs, das die Therapieentscheide zunehmend beeinflussen wird (Abb. 3).

Viele Fragen hinsichtlich des optimalen Einsatzes von Antifibrotika bei progressiv fibrosierenden ILDs bleiben noch offen. Es ist aktuell unklar, ob und in welchen Situationen eine antifibrotische Therapie einer immunsuppressiven vorzuziehen ist, wann eine bereits etablierte immunsuppressive durch eine antifibrotische Therapie ersetzt oder mit einer solchen kombiniert werden sollte. Gerade in Anbetracht dieser Unklarheiten ist eine frühzeitige Zuweisung der Betroffenen ans Zentrumspital zur individuellen Therapieevaluation und zum Einschluss in Studien sinnvoll.

Nicht medikamentöse Massnahmen

Nicht medikamentöse Massnahmen beinhalten unabhängig von der zugrunde liegenden ILD den konsequenten Rauchstopp und die Vermeidung von Expositionen, die im individuellen Fall mit der ILD assoziiert sein können. Eine pulmonale Rehabilitation verbessert bei vielen Patientinnen und Patienten die Dyspnoe und die Lebensqualität [43]. Gewisse profitieren auch von einer Heimsauerstofftherapie im Ruhezustand und bei körperlicher Belastung [44]. Die einmalige Pneumokokken- sowie die jährliche Grippeimpfung ist bei praktisch allen Patientinnen und Patienten mit ILD indiziert. Wenn jemand für eine Lungentransplantation qualifiziert, sollten frühzeitig entsprechende Abklärungen getroffen werden. Letztlich ist

auch eine palliativmedizinische Unterstützung der Betroffenen und ihrer Angehörigen oft erforderlich und sinnvoll.

Diskussion/Ausblick

Neue Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien und randomisiert kontrollierten Medikamentenstudien lassen Kliniker und Forscher vermehrt auf das Krankheitsverhalten fibrotischer ILDs und insbesondere den Phänotyp der progressiv fibrosierenden ILDs fokussieren. Diese neue Entwicklung eröffnet Patientinnen und Patienten mit Nicht-IPF-ILDs, insbesondere solchen mit unklassifizierbarer ILD, neue Behandlungsoptionen. Derzeit bleiben aber noch einige Fragen hinsichtlich Diagnostik und Therapie offen. Ein internationales Statement zur Definition der progressiv fibrosierenden ILDs ist noch ausstehend, ebenso Richtlinien, wie das neue Konzept optimal in das klinische Management integriert werden kann. Aktuell sind sowohl immunsuppressive wie auch antifibrotische Medikamente bei progressiven Nicht-IPF-ILDs meist *off-label*, und weitere Studien sind nötig, um zu etablieren, in welchen Situationen der immunsuppressive oder der antifibrotische Therapieansatz vorzuziehen ist. Auch die Sicherheit und Effektivität von Kombinationstherapien muss weiter untersucht werden. Obwohl das Konzept der progressiv fibrosierenden ILDs im klinischen Alltag an Bedeutung gewinnt, ersetzt dies keineswegs die etablierte ätiologische ILD-Klassifikation. Weiterhin ist die Typisierung der ILDs anhand ihrer Ursache der wichtigste Schritt für eine optimale Behandlung. Dabei ist die multidisziplinäre Besprechung (ILD-Board) der Referenzstandard für diagnostische und therapeutische Entscheidungen, somit werden diese komplexen Patientinnen und Patienten vorzugsweise an einem Zentrum für ILDs beurteilt.

Patientinnen und Patienten mit einer Lungenfibrose leiden wesentlich unter dem Verlust ihrer Lebensqualität. Die neuesten Erkenntnisse stimmen optimistisch, ihnen bald neue Therapieoptionen anbieten zu können, auch wenn der Weg zu einer kurativen Behandlung noch weit ist.

Verdankung

Wir danken PD Dr. med. Alexander Pöllinger, Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, für die radiologischen Abbildungen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08694>.

Korrespondenz:
Dr. med.
Sabina A. Guler, MHSc
Oberärztin
Universitätsklinik für
Pneumologie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse,
CH-3010 Bern
sabina.guler[at]insel.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Verschiedene Subtypen interstitieller Pneumopathien («interstitial lung disease» [ILD]) können sich als progressiv fibrosierende ILD manifestieren, was mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist.
- Eine sorgfältige Diagnostik und Klassifikation der ILDs ist essenziell. Besonders die Unterteilung in idiopathische Lungenfibrose (IPF) und Nicht-IPF ist bezüglich der medikamentösen Therapiestrategie und Abschätzung der Prognose wichtig.
- Die Phänotypisierung anhand des Krankheitsverhaltens ist komplementär zur ätiologischen ILD-Einteilung und kann insbesondere für Patientinnen und Patienten mit unklassifizierbarer ILD wertvoll sein.
- Erste Daten aus klinischen Studien unterstützen einen Stellenwert der antifibrotischen Medikamente bei den progressiv fibrosierenden ILDs.
- Aufgrund der diagnostischen und therapeutischen Unsicherheit sollten Patienten mit progressiv fibrosierenden ILDs durch ein multidisziplinäres Spezialistenteam beurteilt werden.