

## Idiopathische Lungenfibrose

# Neue Diagnose-Empfehlungen

**Eine aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose wurde im Rahmen des diesjährigen Kongresses der European Respiratory Society (ERS) präsentiert. Sie bringt im Vergleich zu ihrem Vorgängerdokument eine Erweiterung der Diagnosekriterien.**

Die Verfügbarkeit zugelassener Therapien hat offenbar zu einem deutlich angestiegenen Interesse an der idiopathischen Lungenfibrose im Speziellen und den interstitiellen Lungenkrankungen im Allgemeinen geführt. Fanden Sitzungen zur IPF im Rahmen pneumologischer Kongresse noch vor wenigen Jahren vor sehr überschaubarer Zuhörerschaft statt, so präsentierte Ganesh Raghu die gemeinsame IPF-Diagnoseleitlinie der ERS und weiterer pneumologischer Fachgesellschaften vor überfüllter Halle.

Dabei unterscheidet sich das Dokument von seiner Vorgängerversion aus dem Jahr 2011 vor allem in Details – die jedoch entscheidenden Einfluss darauf haben können, bei welchen Patienten die Indikation zur medikamentösen Therapie gestellt werden kann. Nach wie vor gilt: Eine IPF-Diagnose kann gestellt werden, wenn die Lunge (bei entsprechender Klinik) das Bild einer «Usual Interstitial Pneumonia» (UIP) zeigt und keine alternativen Erklärungen für den Zustand der Lunge vorhanden sind. Die UIP wiederum kann anhand der hochauflösenden Computertomografie und/oder der Histopathologie befundet werden. Dies ist in der Praxis keineswegs immer trivial. Insbesondere stellt sich die Frage, wie bei Patienten vorgegangen werden soll, bei denen die Hinweise auf eine UIP nicht eindeutig sind. Die neue Leitlinie kennt in der Frage nach dem Vorhandensein einer UIP nun vier dia-

gnostische Kategorien: die (sichere) UIP, wahrscheinliche («probable») UIP, unbestimmt («indeterminate») im Hinblick auf UIP und alternative Diagnose. Die ältere Terminologie, die zwischen «possible» und «probable» UIP unterschied, wurde verlassen.

Die Anweisungen der Leitlinie für die Diagnose der IPF wurden von der Arbeitsgruppe nach einem PICO-Verfahren erarbeitet, bei dem relevante Fragen rund um die IPF-Diagnostik gestellt und anhand der verfügbaren Evidenz abgearbeitet wurden.

### Wichtig für die Diagnose: das klinische Bild

Raghu: «Was ist IPF heute? IPF ist eine spezifische Form einer chronischen, progredienten, fibrosierenden interstitiellen Pneumonie unbekannter Ursache. Typische IPF-Patienten sind männlich, älter als 60 Jahre und Raucher oder ehemalige Raucher, wobei viele Betroffene bereits vor Jahren oder sogar Jahrzehnten mit dem Rauchen aufgehört haben. Die Patienten zeigen schleichend zunehmenden Husten und Belastungsdyspnoe sowie das charakteristische Knisterrasseln in der Auskultation und Hinweise auf Fibrosierung in den basalen Lungenabschnitten.» In seltenen Fällen kommt es auch zur Erstpräsentation eines schwerkranken Patienten im Zustand einer akuten Exazerbation. Auch familiäre Formen pulmonaler Fibrose sind bekannt. Die Betroffenen erkranken oft bereits im jüngeren Alter ab zirka 40 Jahren. Das klinische Bild entspricht dem der typischen IPF-Patienten.

Neben dem passenden klinischen Bild («appropriate clinical setting») ist auch das Fehlen alternativer Erklärungen essenziell für die IPF-Diagnose. Ausgeschlossen werden müssen unter anderem (rheumatische) Bindegewbserkrankungen sowie eine Schädigung der Lunge durch Exposition gegenüber toxischen Substanzen. Aus diesem Grund empfiehlt die Leitlinie auch zunächst eine gründliche Anamnese hinsichtlich Schadstoffexposition zu Hause oder am Arbeitsplatz sowie im Hinblick auf Medikamenteneinnahme in der Vergangenheit. Auch eine Abklärung mittels serologischer Tests im Hinblick auf entzündliche rheumatische Erkrankungen oder Bindegewbserkrankungen (z.B. Nachweis von ANA und ANCA) sollte in Zusammenarbeit mit Rheumatologen durchgeführt werden.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Eine idiopathische Lungenfibrose liegt vor, wenn bei passender Klinik das Bild einer Usual Interstitial Pneumonia (UIP) vorliegt und keine alternativen Erklärungen für die Erkrankung der Lunge gefunden werden.
- ▶ In eindeutigen Fällen kann die UIP allein anhand der Bildgebung diagnostiziert werden.
- ▶ Ist die Bildgebung nicht eindeutig, empfiehlt die neue Leitlinie eine chirurgische Lungenbiopsie. Diese Empfehlung ist angesichts der mit einer offenen Biopsie verbundenen Risiken teilweise umstritten.

IPF-Diagnose – basierend auf HRCT und Biopsie					
Verdacht auf IPF		Histopathologie-Befund			
		UIP	Wahrscheinlich UIP	Unbestimmt UIP	Andere Diagnose
HRCT-Befund	UIP	IPF	IPF	IPF	Keine IPF
	Wahrscheinlich UIP	IPF	IPF	IPF möglich	Keine IPF
	Unbestimmt UIP	IPF	IPF möglich	unbestimmt	Keine IPF
	Andere Diagnose	IPF möglich	Keine IPF	Keine IPF	Keine IPF

Quelle: Raghu G et al. (1)

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so ist eine UIP in der Bildgebung gleichbedeutend mit einer IPF-Diagnose. Nur wenn die HRCT keinen eindeutigen Befund zulässt, kommt die Lungenbiopsie ins Spiel – wobei anzumerken ist, dass es in der Diagnostik der IPF nicht um eine bronchoskopische, sondern um eine offene (chirurgische) Biopsie geht. Diese wird von der Leitlinie bei wahrscheinlicher UIP, unbestimmt im Hinblick auf UIP und alternativer Diagnose, empfohlen. Raghu betont allerdings, dass es sich dabei um eine eingeschränkte («conditional») Empfehlung auf Basis schwacher Evidenz handelt. Im Gegensatz dazu besteht eine starke Evidenz gegen die Biopsie bei Patienten mit eindeutiger UIP in der HRCT.

#### Diskussion um Nutzen und Risiko der Biopsie

In diesem Punkt führten die Empfehlungen der Leitlinie zu intensiven Diskussionen, da in einem kürzlich publizierten Papier der Fleischner Society keine Biopsie gefordert wird, wenn eine wahrscheinliche UIP vorhanden ist und das klinische Bild einer IPF entspricht (2). Mehrere Experten unterstrichen im Rahmen der Diskussion und des gesamten Kongresses, dass es sich bei der Empfehlung der Leitlinie um eine «conditional positive recommendation» handelt, die auch als «Kann-Empfehlung» gedeutet werden könne. Hintergrund dieser Zweifel an der Leitlinienempfehlung ist die nicht zu unterschätzende Morbidität und Mortalität der chirurgischen Lungenbiopsie – insbesondere in einer schwer lungenkranken Population. Prof. Athol Wells aus London (GB) unterstrich in diesem Zusammenhang, dass Patienten über die Risiken einer chirurgischen Biopsie aufgeklärt werden müssen. So liegt die Mortalität des Eingriffs in Studien immerhin bei 1,7 Prozent (3), und man müsse, so Wells, in der älteren und kranken IPF-Population von einem noch höheren Risiko ausgehen. Teile man dies dem Patienten ehrlich mit, werde man wenige Einwilligungen in den Eingriff bekommen – insbesondere wenn die Möglichkeit besteht, auch ohne biopsische Bestätigung der Diagnose zu behandeln. Die eingeschränkten Empfehlungen der Leitlinie seien, so Wells, als eine Art Hintertüre zur Individualisierung zu verstehen, zumal das von der Task Force gewählte GRADE-System explizite Empfehlungen zur Individualisierung nicht zulasse. Hinsichtlich der als sichere Alternative zur chirurgischen

Biopsie propagierten transbronchialen Kryobiopsie hat sich die Leitlinie für einen salomonischen Standpunkt entschieden: Zentren, die auf diesem Gebiet Erfahrung haben, können weiterhin Kryobiopsien durchführen. Zentren, die keine Kryobiopsien durchführen, sollen nicht damit beginnen, da die Datenlage zu möglichen Risiken dünn ist.

#### Diagnose-Erleichterung: Der Begriff der UIP wird weiter gefasst

Auch hinsichtlich der Muster («patterns») in CT und Histologie, die für das Vorhandensein einer UIP sprechen, unterscheidet sich die Leitlinie in Details von ihrem Vorgängerdokument aus dem Jahr 2011. Nach wie vor bedeutet das Vorhandensein eines Honigwabenmusters («honeycombing») die definitive Diagnose einer UIP. Dieses kann, muss jedoch nicht, periphere Traktionsbronchiektasen oder Bronchioloektasen inkludieren. Ein retikuläres Muster mit peripheren Traktionsbronchiektasen oder Bronchioloektasen spricht alleine schon für eine wahrscheinliche UIP. Die Veränderungen im HRCT fallen vor allem subpleural und basal auf und zeigen oft ein heterogenes Bild. Durch das Einbeziehen der Traktionsbronchiektasen wird die Diagnose einer wahrscheinlichen UIP deutlich erleichtert.

Hintergrund für diese Erweiterung der Kriterien sind Daten aus den beiden INPULSIS-Studien, in denen Patienten, die im HRCT eine mögliche UIP mit Traktionsbronchiektasen zeigten, ohne Biopsie die Arbeitsdiagnose IPF erhalten hatten. Weder in den Placebo- noch in den Verumarmen unterschieden sich diese Patienten von Patienten mit definitiver UIP (4). Stellt man die beschriebenen Muster in Histopathologie und Bildgebung gegenüber, so ergibt sich eine Tabelle mit den daraus folgenden Diagnosen. Allerdings liefert die Leitlinie keine Anhaltspunkte, ab welcher Wahrscheinlichkeit einer IPF eine antifibrotische Therapie indiziert ist. ▲

Reno Barth

Quelle: ERS 2018, Sessions «Guidelines session: Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis: new guidelines. Results of the ATS-ERS Guidelines on Idiopathic pulmonary fibrosis» am 17. September und «State of the art session: Interstitial lung diseases» am 18. September 2018 in Paris.

## Referenzen:

1. Raghu G et al.: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198( 5): e44–e68.
2. Lynch DA et al.: Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 138–153.
3. Hutchinson JP et al.: In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(10): 1161–1167.
4. Raghu G et al.: Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(1): 78–85.