

S1-Leitlinie Interdisziplinäre Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter

Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases

Autorinnen/Autoren

Michael Kreuter^{1,2,17}, Jürgen Behr^{3,17}, Francesco Bonella⁴, Ulrich Costabel⁴, Alexander Gerber⁵, Okka W. Hamer⁶, Claus Peter Heussel^{7,17}, Danny Jonigk^{8,17}, Andreas Krause⁹, Dirk Koschel¹⁰, Gabriela Leuschner^{3,17}, Philipp Markart^{11,17}, Dennis Nowak¹², Michael Pfeifer¹³, Antje Prasse^{14,17}, Julia Wälscher⁴, Hauke Winter^{15,17}, Hans-Joachim Kabitz¹⁶

Institute

- 1 Universitäres Lungenzentrum Mainz, Abteilungen für Pneumologie, ZfT, Universitätsmedizin Mainz und Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, Marienhaus Klinikum Mainz
- 2 Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg und Klinik für Pneumologie, Klinikum Ludwigsburg
- 3 Medizinische Klinik und Poliklinik V, LMU Klinikum der Universität München
- 4 Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrländklinik, Universitätsmedizin Essen
- 5 Rheumazentrum Halensee, Berlin und Institut für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin, Goetheuniversität Frankfurt am Main
- 6 Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg und Abteilung für Radiologie, Klinik Donaustauf, Donaustauf
- 7 Diagnostische und interventionelle Radiologie, Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg
- 8 Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover und Institut für Pathologie, RWTH Universitätsklinikum Aachen
- 9 Abteilung für Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Immanuel Krankenhaus Berlin
- 10 Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Lungenzentrum, Coswig und Bereich Pneumologie der Medizinischen Klinik, Carl Gustav Carus Universitätsklinik, Dresden
- 11 Medizinische Klinik V, Campus Fulda, Universitätsmedizin Marburg und Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Gießen
- 12 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU Klinikum, München
- 13 Klinik für Pneumologie und konservative Intensivmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
- 14 Klinik für Pneumologie und Infektionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover und Abteilung für Fibroseforschung, Fraunhofer ITEM
- 15 Abteilung für Thoraxchirurgie, Thoraxklinik, Universität Heidelberg, Heidelberg
- 16 II. Medizinische Klinik, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Konstanz, GLKN, Konstanz
- 17 Deutsches Zentrum für Lungenforschung

online publiziert 28.3.2023

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 269–302

DOI 10.1055/a-2017-8971

ISSN 0934-8387

© 2023, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Michael Kreuter, Universitäres Lungenzentrum Mainz, Abteilungen für Pneumologie, ZfT, Universitätsmedizin Mainz und Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, Marienhaus Klinikum Mainz, An der Goldgrube 11, 55131 Mainz, Deutschland
 michael.kreuter@unimedizin-mainz.de
 michael.kreuter@marienhaus.de

Fragebogen ILD, Abb. S1, ILD-Board-Protokoll u. Arztbrief Zusatzmaterial online unter:
<https://doi.org/10.1055/a-2017-8971>

ZUSAMMENFASSUNG

Die Beurteilung von Patienten mit v. a. einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) umfasst die Beurteilung klinischer, radiologischer und oft histopathologischer Daten. Da bislang noch keine dezidierten Empfehlungen für die Evaluation bei Verdacht auf eine ILD in Deutschland existierten, war es Ziel dieses interdisziplinären Konsensusstatements, eine praktische Orientierungshilfe für den klinischen Alltag

in Bezug auf die interdisziplinäre Diagnostik derILDs geben. Dazu gehören die umfassende klinisch-pneumologische und in vielen Fällen auch eine rheumatologische Beurteilung, radiologische Diagnostik sowie Probenentnahme zur histopathologischen Evaluation sowie die abschließende Diskussion im multidisziplinären Team.

ABSTRACT

The evaluation of a patient with interstitial lung disease (ILD) includes assessment of clinical, radiological, and often

histopathological data. As there were no specific recommendations to guide the evaluation of patients under the suspicion of anILD within the German practice landscape, this position statement from an interdisciplinary panel ofILD experts provides guidance related to the diagnostic modalities which should be used in the evaluation ofILD. This includes clinical assessment rheumatological evaluation, radiological examinations, histopathologic sampling and the need for a final discussion in a multidisciplinary team.

Leitlinienreport

Geltungsbereich und Zweck

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind eine heterogene Gruppe komplexer, oft chronischer Lungenerkrankungen, deren Diagnostik interdisziplinär erfolgt. Allerdings ist die Diagnostik bislang nicht standardisiert. Ziel dieses Konsensuspapiers ist es daher, eine Leitschiene für die Diagnostik derILDs unter Beteiligung aller Fachdisziplinen zu geben, und es richtet sich v. a. an Pneumolog:innen aber auch an andere Berufsgruppen, die mit der Diagnostik und Therapie von interstitiellen Lungenerkrankungen betraut sind.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Konsensuspapierkoordination: Prof. Dr. Michael Kreuter, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg und Klinik für Pneumologie, Klinikum Ludwigsburg

Das Konsensuspapier wurde durch die Mitarbeit der folgenden Fachgesellschaften erarbeitet und konsentiert: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) unter Mitbeteiligung der YoungDGP, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutsches Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) und mit den folgenden Patient:innen-Selbsthilfegruppen abgestimmt: LAM Selbsthilfe, Sarkoidose Netzwerk e.V., Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e.V., Lungenfibrose e.V. und der Rheumaliga.

Methodologische Exaktheit

Die Leitlinie wurde von der Leitliniengruppe nach intensiver Literaturrecherche (pubmed, Medline) auf dem Wege der Konsensbildung innerhalb der Gruppe erstellt. Bei allen Aussagen kann von einer einstimmigen Verabschiedung innerhalb der Leitliniengruppe ausgegangen werden.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet und wird sowohl auf der Leila Pro App als auch in der Fachzeitschrift „Pneumologie“ in deutscher Fassung veröffentlicht.

Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Leitlinie wurde durch ehrenamtliche Arbeit der Beteiligten erstellt und nicht extern finanziert.

Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte wurden über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ erhoben. Keiner der Autoren gab einen Interessenkonflikt finanzieller Art in Zusammenhang mit der erstellten Leitlinie an. Als geringer Konflikt wären Berater- bzw. Gutachtertätigkeiten, bezahlte Vorträge und Schulungen sowie Autorenschaften, als moderate Konflikte die Mitarbeit in Wissenschaftlichen Beiräten sowie Forschungsvorhaben und klinische Studien mit einem Bezug zu Leitlinienthemen bewertet worden.

Alle Autoren erklärten zu Beginn der Arbeit an dieser Leitlinie wie auch zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie diese lediglich anhand objektiver wissenschaftlicher Tatsachen sowie klinischer Erfahrung erstellt zu haben. Dies wurde durch gegenseitige Kontrolle innerhalb der Leitliniengruppe verifiziert.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis zum 01.01.2028 gültig und wird dann durch eine aktualisierte Version ersetzt.

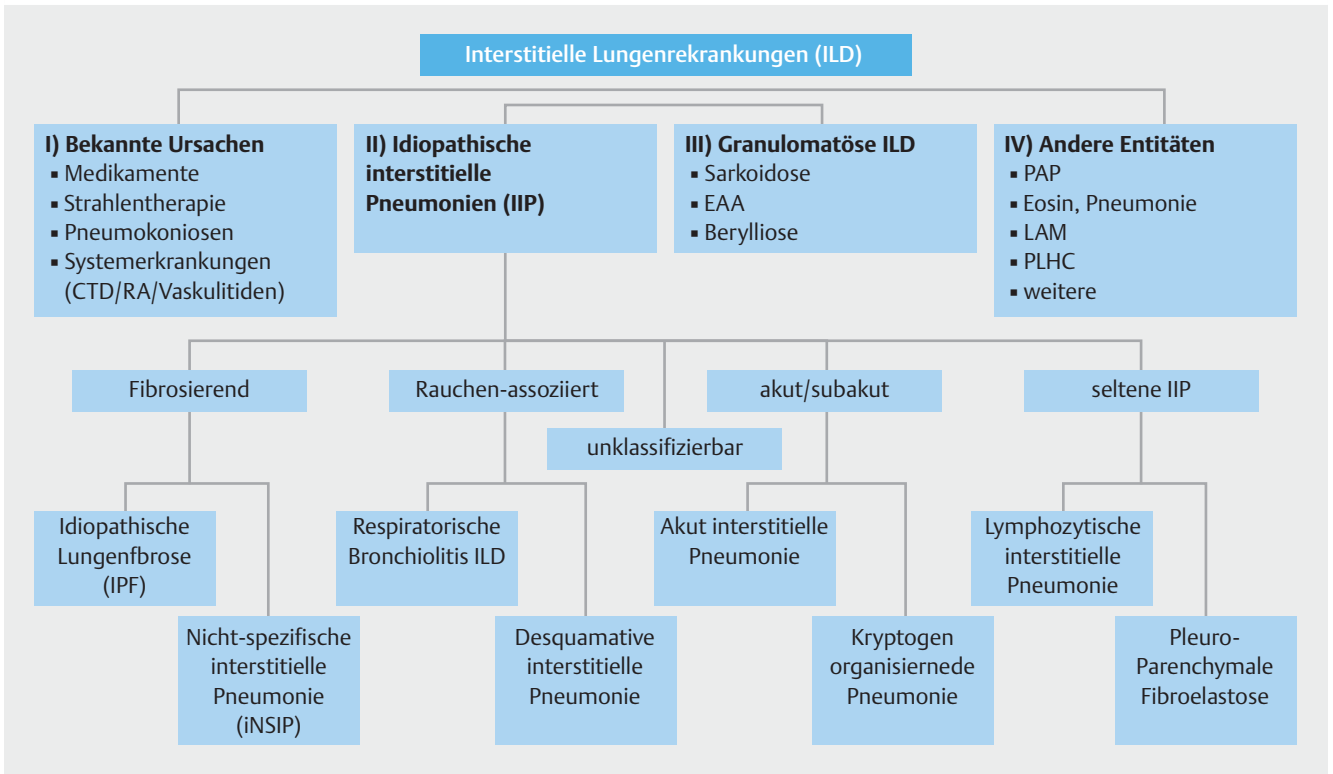
Danksagung

Wir danken Herrn Dr. Oqueka, Universitätsklinikum Hamburg, und Frau Prof. Dr. Riemekasten, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für Anregungen denILD-Fragebogen betreffend und Frau Dr. Beate Rehbock, Berlin, für die Unterstützung bei der Erstellung der HRCT-Kriterien bei Pneumokoniosen.

Einführung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen, die das Interstitium und oder die Alveolen und/oder die Bronchioli betreffen können und sich durch spezifische klinische, radiologische und histopathologische Kriterien voneinander unterscheiden. Unterteilt werden dieILDs in 4 Gruppen (► **Abb. 1**).

Die 1. Gruppe umfasst solche mit bekannten Ursachen, z. B. Medikamenten assoziierteILDs, Mitbeteiligungen bei Erkran-



► **Abb. 1** Einteilung ILD. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028> [rerif]

kungen aus dem rheumatischen Formenkreis sowie Pneumokoniosen. Die 2. Gruppe umfasst die Gruppe der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. Dazu zählen fibrosierende ILDs, wie die idiopathische Lungenfibrose (IPF), die die häufigste der idiopathischen Formen darstellt, und die idiopathische nicht-spezifische Pneumonie (iNSIP). Auch Rauchen-assoziierte (respiratorische BronchiolitisILD und desquamative interstitielle Pneumonie), akut/subakute (z. B. die kryptogen organisierende Pneumonie; COP) und seltene Formen (wie z. B. die Pleuroparenchymale Fibroelastose; PPFE) gehören dazu. Granulomatöse interstitielle Lungenerkrankungen definieren die 3. Gruppe. Hierzu zählen die Sarkoidose, die exogen allergische Alveolitis (EAA) und die Berylliose. Die 4. Gruppe subsumiert weitere, teils sehr seltene Formen wie die eosinophile Pneumonie, die Lymphangioleiomyomatose (LAM), die pulmonale Langerhanszell-Histiozytose und andere.

Die Diagnostik der ILD ist komplex und umfasst klinische, radiologische und histopathologische Aspekte, die abschließend multidisziplinär diskutiert werden müssen (► **Abb. 2**).

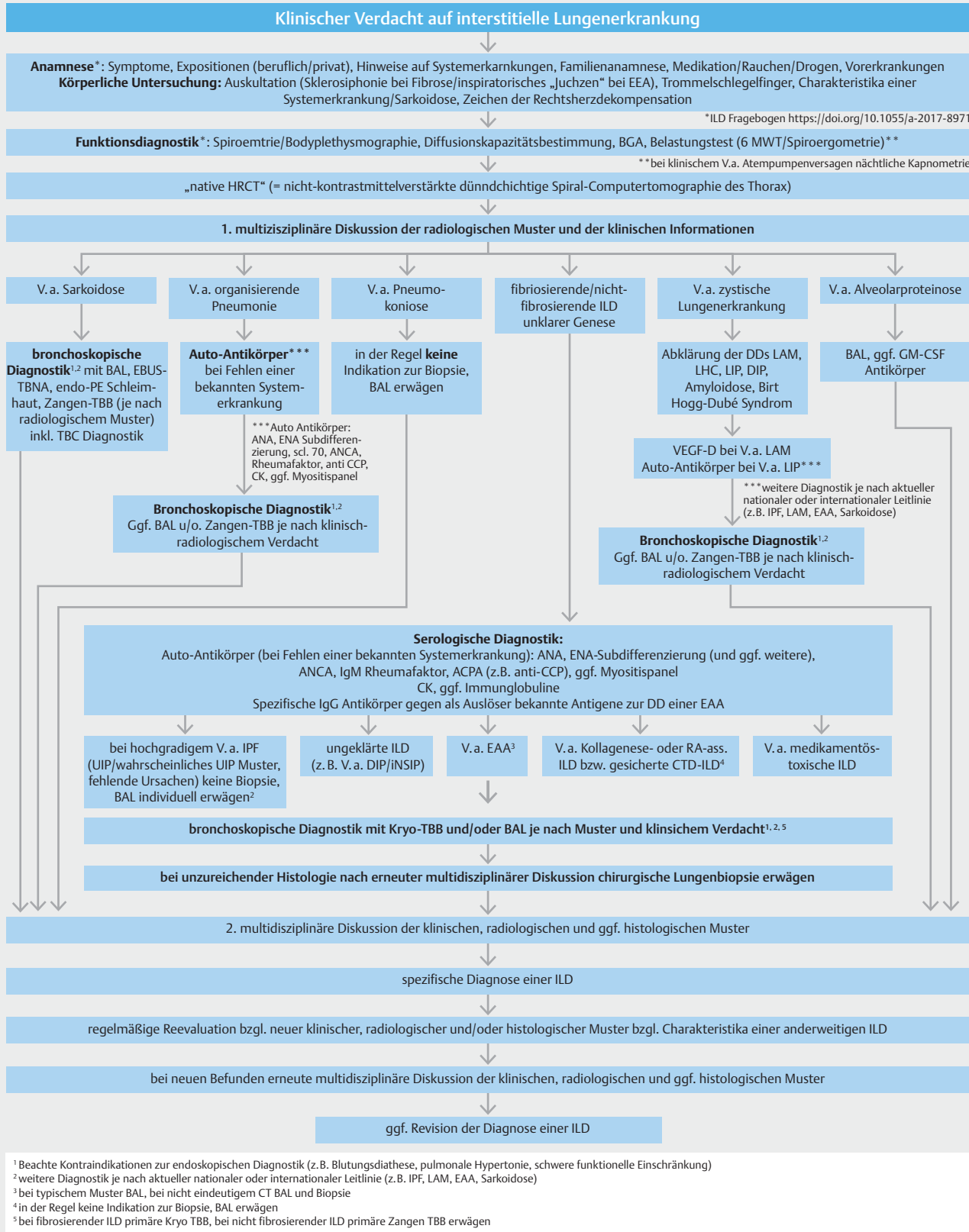
Ziel dieses interdisziplinären Konsensuspapiers, an dem auch Vertretungen der Patient:innen mitgewirkt haben, ist es, eine strukturierte Übersicht über die Diagnostik und das Monitoring der ILDs (► **Abb. 3**) im Erwachsenenalter zu geben und im ärztlichen Alltag Hilfestellung in der Behandlung von ILD-Patient:innen zu leisten.

Die Algorithmen zur ILD-Diagnostik und dem ILD-Monitoring können auch interaktiv in der LEILA Pro App durchgeführt werden (siehe ► **Abb. 4**).

Anamnese und körperliche Untersuchung

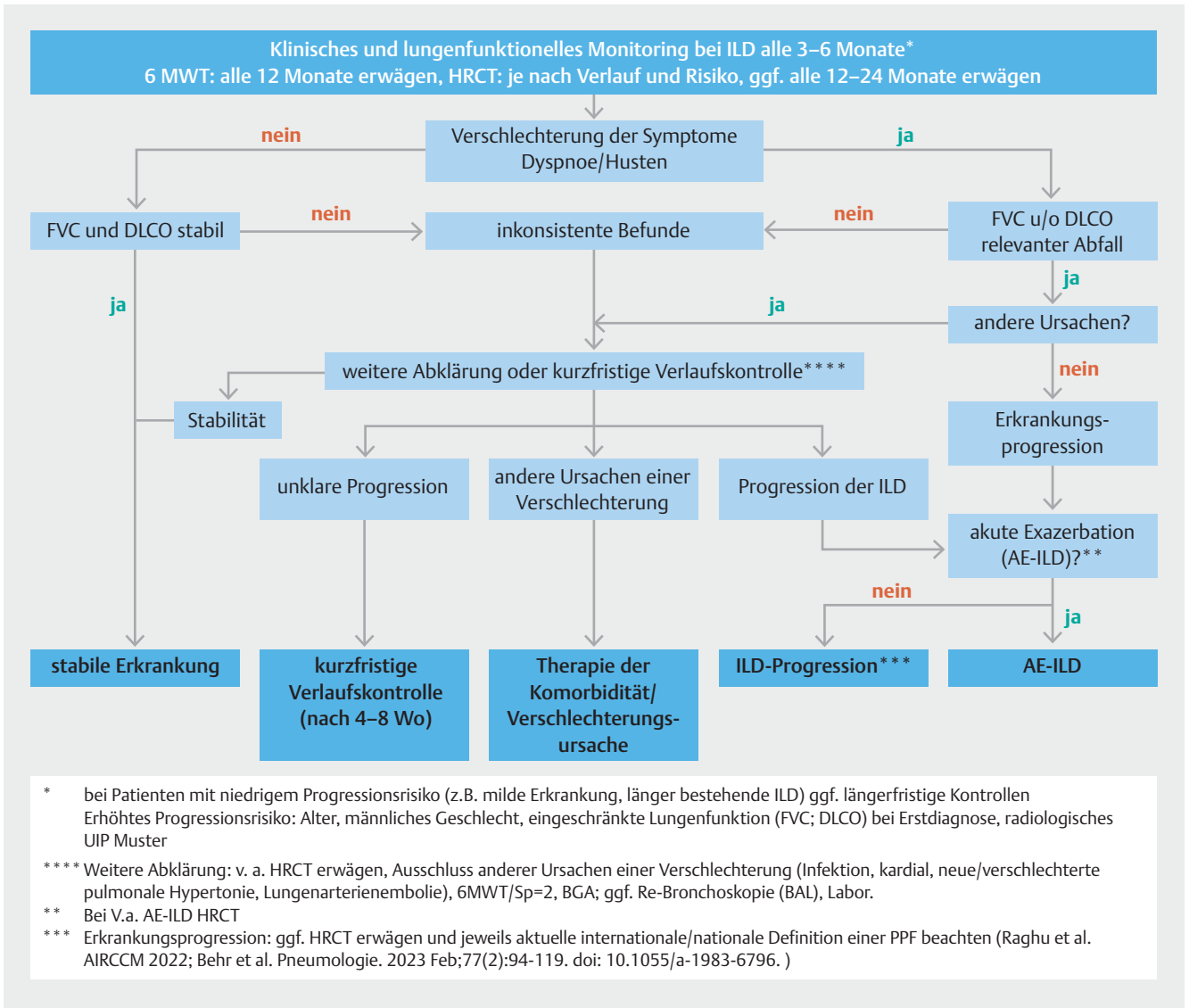
Eine ausführliche und umfassende Anamnese stellt einen der wichtigsten Aspekte in der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen dar. Sie umfasst nicht nur akute Beschwerden, sondern auch medizinische Vorgeschichte mit umfangreichen verschiedenen Aspekten wie Expositionen (beruflich wie privat), Medikamentenanamnese, Vorerkrankungen, Familienanamnese sowie klinischen Hinweisen auf eine Systemerkrankung. Um die Anamnese zu standardisieren und alle wesentlichen Aspekte zu berücksichtigen, steht ein standardisierter Fragebogen auf Deutsch zur Verfügung (siehe **Supplement**: Fragebogen ILD).

Die klinische Untersuchung umfasst sowohl eine ausführliche pulmonale als auch extrathorakale Untersuchung. Ein inspiratorisches Knisterrasseln (Sklerosiphonie), v. a. in den basalen Lungenabschnitten, stellt in der Lungenauskultation einen Hinweis auf eine Lungenfibrose dar, während ein inspiratorisches „Juchzen“ auf eine begleitende Bronchiolitis wie z. B. bei exogen allergischer Alveolitis hinweisen kann. In der extrathorakalen Untersuchung müssen sorgfältig Hinweise auf Systemerkrankungen (z. B. Raynaud-Phänomen, Exanthem, Erythema nodosum, „Mechanikerhände“, Arthritis, usw.) gesucht, Lymphknotenstationen palpieren (z. B. bei V. a. Sarkoidose) und auf Charakteristika seltener ILDs geachtet werden (z. B. frühes Grauerwerden der Haare als Hinweis auf eine Telomeropathie, Albinismus als Hinweis auf ein Hermansky-Pudlack-Syndrom u. a.).



► **Abb. 2** Flussdiagramm zur ILD-Diagnostik. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028> [rerif]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



► **Abb. 3** ILD-Monitoring. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028> [rerif]



► **Abb. 4** Die Algorithmen zur ILD-Diagnostik und dem ILD-Monitoring können auch interaktiv in der LEILA Pro App durchgeführt werden.

Rheumatologische Aspekte der ILD-Diagnostik

Interstitielle Lungenerkrankungen treten im Rahmen der meisten entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen auf und tragen bei den betroffenen Patient:innen erheblich zu Morbidität und Mortalität bei [1]. Am häufigsten mit einer ILD assoziiert sind Kollagenosen (insbesondere die systemische Sklerose), die rheumatoide Arthritis und verschiedene Formen der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM), zu denen auch die Antisyntetase-Syndrome gerechnet werden [2]. Der Manifestationszeitpunkt einer ILD im Rahmen einer rheumatischen Grunderkrankung ist höchst variabel. Sie kann sowohl die erste und sogar für lange Zeit die einzige Manifestation der rheumatischen Grunderkrankung sein, aber auch klinisch unauffällig verlaufen oder sich erst in einem späten Krankheitsstadium manifestieren [3]. ► **Tab. 1** gibt einen Überblick über die am häufigsten mit einer ILD assoziierten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sowie die jeweiligen üblichen pulmonalen Reaktionsmuster, typische klinische Symptome und immun-

► **Tab. 1** Mögliche einer ILD zugrundeliegende rheumatische Systemerkrankungen, typische ILD-Muster, serologische und klinische Hinweise zur Diagnose.

Rheumatische Erkrankung	ILD-Muster	Häufigste klinische Hinweise	Serologische Hinweise
Systemische Sklerose (dcSSc + lcSSc)	NSIP, UIP, OP, DAD, DAH	puffy Fingers, Sklerodermiforme Hautveränderungen, Raynaud-Phänomen, Dysphagie, Calcinosis, Arthritiden	ANA, Anti-SCL-70, Anti-PM-SCL75, Anti-PM-SCL-100, Anti-RNA-Polymerase 3, Anti-Centromer-AK
Rheumatoide Arthritis	UIP, NSIP, OP, Bronchiolitis/ Bronchiektasie, Rundherde (Rheumaknoten)	(symmetrische) Polyarthritis kleiner und mittelgroßer Gelenke, Rheumaknoten	RF, ACPA/CCP-AK
Idiopathische inflammatorische Myopathien	NSIP/OP-overlap, NSIP, OP, UIP, DAD	proximal betonte Muskelschwäche, „Mechanikerhände“, Gottron'sche Papeln, Raynaud-Phänomen, Dysphagie, Arthritiden	erhöhte CK, Anti-Synthetase-AK (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, ZO), Anti-Mi-2, Anti-Ku, Anti-MDA5, Anti-Ro-52, Anti-PM-SCL,
ANCA-assoziierte Vaskulitis	DAH, UIP, Rundherde/Raumforderungen (ggf. einschmelzend)	Entzündungen der oberen/unteren Atemwege, Glomerulonephritis, Mononeuritis	ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
SLE	Pneumonitis/DAD, UIP, NSIP, OP	Schmetterlingserythem, diskoide Hautveränderungen, Photosensitivität, Alopezie, Arthralgien/Arthritiden, Myalgien, orale Ulzera, Serositis, Glomerulonephritis	ANA, ds-DNA-AK, Anti-SM-AK, Nukleosomen-AK, Komplementverbrauch (C3 + C4)
Sjögren-Syndrom	NSIP, UIP, LIP, OP, Bronchiolitis	orale und okkuläre Sicca-Symptomatik, Schwellungen der Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen	ANA, Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La, RF Hypergammaglobulinämie,
MCTD	UIP, NSIP, LIP	Polyarthritiden/Polyarthralgien, Raynaud-Phänomen, puffy Fingers, Sklerodaktylie	ANA, Anti-U1-snRNP-AK

► **Tab. 2** Empfohlene serologische Autoimmundiagnostik im Fall einer vermuteten zugrundeliegenden rheumatischen Erkrankung.

Autoimmunserologie			
V. a. RA	V. a. Kollagenose	V. a. Vaskulitis	V. a. Myositis
IgM-Rheumafaktoren, ACPA	ANA, wenn positiv: ENA, bei homogenem Muster (AC-1) dsDNA-Ak*	MPO-/p-ANCA; PR3-/c-ANCA	Myositis-Blot** (cave: oftmals keine ANA, zytoplasmatisches Muster)
* empfohlenes ENA-Profil: Antikörper gegen U1-snRNP, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, Scl-70, CENP-B, Jo-1. ** empfohlenes Myositis-Profil: Antikörper gegen Ro-52, Jo-1, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, PM-Scl-75, PM-Scl100, Ku, Mi-2, zudem anti-MDA-5.			

serologische Befunde. Im Falle einer klinisch vermuteten der ILD zugrundeliegenden rheumatischen Grunderkrankung empfehlen wir eine Autoimmundiagnostik wie in ► **Tab. 2** dargestellt. Zur Abklärung einer ILD unklarer Ursache schlagen wir in Analogie zu den Empfehlungen der deutschen Leitlinie der Diagnostik der IPF [4] ein serologisches Screening vor, welches die folgenden Parameter umfasst: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinkinase (CK), antinukleäre Antikörper (ANA) (bei positiver ANA-Bestimmung von Antikörpern gegen extrahierbare nukleäre Antigene; ENA), IgM-Rheumafaktoren, Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA, z.B. anti-CCP). Bei einem radiologisch wahrscheinlichen oder definitiven UIP-Muster empfehlen wir zudem die Bestimmung von Myeloperoxidase (MPO)-spezifischen ANCA (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper). Zudem sollte die Veranlassung eines sog. Myositis Panels (► **Tab. 2**) individuell erwogen werden.

In jedem Falle sollte bei V.a. eine rheumatische Grunderkrankung der ILD und zur Interpretation immunserologischer Befunde ein:e Rheumatolog:in hinzugezogen werden.

Systemische Sklerose (SSc)

Patient:innen mit systemischer Sklerose zeigen in bis zu 50% der Fälle eine ILD, meist mit radiologischem NSIP-Muster [5], seltener werden auch UIP- und OP-Muster beschrieben [5–8]. In mehr als der Hälfte der Fälle verläuft die ILD chronisch progressiv [6]. Sie ist eine der führenden Todesursachen dieser Erkrankung [9]. Betroffen von einer ILD sind vorwiegend Patient:innen mit der diffusen kutanen Verlaufsform (dcSSc), die typischerweise mit einer Hautbeteiligung proximal der Ellenbogen oder Kniegelenke einhergeht und einen Risikofaktor für die Entwicklung einer ILD darstellt. Jedoch können auch Patient:innen mit der limitierten kutanen Verlaufsform (lcSSc) eine ILD entwickeln und sogar solche ohne jegliche Hautbeteiligung (sine Scleroderma) [1, 10]. Weitere Risikofaktoren für

eine Lungenbeteiligung sind neben der diffusen kutanen Verlaufsform Anti-Topoisomerase-I-Antikörper (Anti-SCL-70) sowie männliches Geschlecht, afroamerikanische Ethnie und eine intestinale Beteiligung [11–13]. Verdächtige klinische Symptome, die an eine systemische Sklerose denken lassen sollten, sind: Schwellungen, Verdickungen oder Verhärtungen der Haut an Fingern, Händen, Rumpf oder Gesicht, ein neu aufgetretenes Raynaud-Phänomen oder neu aufgetretene Schluckstörungen einschließlich Reflux-Ösophagitis [14, 15]. Da eine pulmonale Hypertonie bei SSc (auch unabhängig von einer ILD) in ca. 20% beobachtet wird, sollte dieser Aspekt in der Diagnostik berücksichtigt werden.

Rheumatoide Arthritis (RA)

Eine klinisch manifeste ILD findet sich bei ca. 5–10% der RA-Patient:innen [16, 17]. Das häufigste radiologische Muster der RA-ILD ist mit ca. 60% die UIP [17]; jedoch werden auch NSIP und seltener die organisierende Pneumonie sowie Bronchiolitiden, Bronchopathie und Bronchiektasie beschrieben [1, 16–21]. Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer RA-ILD sind männliches Geschlecht, Nachweis von Rheumafaktoren, Nachweis von ACPA (z. B. anti-CCP-AK) [22], Vorliegen einer MUC5B-Mutation und ein aktueller oder ehemaliger Raucher:innen-Status [19, 23, 24]. Zu den klassischen klinischen Symptomen, die bei ILD-Patient:innen immer an eine zugrundeliegende RA denken lassen sollten, gehören Morgensteifigkeit der Gelenke mit Besserung im Tagesverlauf und eine Polyarthrit der Handgelenke und der proximalen kleinen Finger- und Zehngelenke.

Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM)

Die in Studien berichtete Häufigkeit einer klinisch apparenten ILD im Rahmen einer IIM liegt, je nach Subtyp, zwischen 30% bis ca. 75% [25–27]. Es handelt sich bei den IIM um eine heterogene Gruppe seltener Autoimmunerkrankungen, für die eine entzündliche Beteiligung der Skelettmuskulatur namensgebend ist. Neben der hohen Prävalenz einer ILD ist das charakteristische Auftreten Myositis-assoziiierter Antikörper (MAA) bzw. Myositis-spezifischer Antikörper (MSA) eine Gemeinsamkeit der IIM. Handelsübliche Myositis-Blots erfassen inzwischen die wichtigsten MAA und MSA. Die häufigsten Formen der IIM sind die Dermatomyositis und die Overlap-Myositis. Zu letzterer werden auch die Antisynthetase-Syndrome mit besonders häufiger Lungenbeteiligung gezählt [28]. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen *melanoma differentiation-associated* Gene-5 (MDA-5-AK) ist mit einem seltenen, oftmals a- oder hypomyopathisch verlaufenden Krankheitsbild assoziiert, bei dem fast immer eine ILD auftritt, die oft rasch progredient verläuft [29]. Ein Mischbild aus NSIP und organisierender Pneumonie ist das führende radiologische Muster der IIM-assoziierten ILD, gefolgt von NSIP, organisierender Pneumonie, UIP und seltener DAD [1, 3]. Folgende klinische Symptome bei ILD-Patient:innen sollten immer an eine zugrundeliegende IIM denken lassen: Schwäche der (proximalen) Muskulatur, Schluckstörungen, Hauteffloreszenzen, wie ödematöse Erytheme der Augenhäuter, erythematöse Plaques auf den Strecksehnen der Hände (Gottron'sche Papeln) und rissige, trockene Haut an der radia-

len Seite der Zeigefinger und an den Fingerspitzen („Mechaniker Hände“).

ANCA-assoziierte Vaskulitis

Die Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) betrifft prädominant kleine Gefäße und beinhaltet die mikroskopische Polyangiitis (MPA), die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) sowie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Bei den AAV handelt es sich um seltene Erkrankungen. Typische bzw. wegweisende Symptome sind ein pulmo-renales Syndrom, Glomerulonephritis, chronische destruktive Erkrankung des oberen Respirationstrakts, chronische Sinusitis, chronische Otitis, Subglottis-Stenose, pulmonale Rundherde, alveoläre Hämorrhagie bei pulmonaler Kapillaritis, Hautvaskulitis mit Zeichen einer Systemerkrankung, retroorbitales Granulom, Skleritis, Episkleritis, Mononeuritis multiplex und/oder periphere Neuropathie [30, 31].

Die ANCA-Diagnostik sollte nach den aktuellen internationalen Konsensus-Empfehlungen von 2017 in Form von Proteinase-3 (PR3)- und Myeloperoxidase (MPO)-spezifischen Immunoassays als First-Line-Test erfolgen. Wie bei allen immunologischen Tests ist auch für die Spezifität des ANCA-Nachweises die klinische Prätestwahrscheinlichkeit, d. h. der begründete klinische Verdacht, entscheidend. Zu beachten ist andererseits, dass nicht bei allen Patient:innen mit AAV ANCA nachweisbar sind, insbesondere bei lokalisierten Formen können diese bei etwa der Hälfte fehlen [32].

Die bekanntesten pulmonalen Manifestationen dieser Vaskulitisgruppe sind granulomatöse Veränderungen (v. a. bei GPA und EGPA). Des Weiteren kann der häufig lebensbedrohliche diffuse alveoläre Schaden mit alveolärer Hämorrhagie bei Vaskulitis der Lungengefäße auftreten [33]. Jedoch wird speziell bei der mit Myeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA) assoziierten MPA in ca. 15% der Patient:innen auch eine (zunächst isolierte) ILD mit UIP-Muster beschrieben, bei Proteinase-3-ANCA (PR3-ANCA)-assoziierten Vaskulitiden hingegen kaum [34–36]. Der „2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis“ empfiehlt daher neben der Erfassung der oben genannten klinischen Leitsymptome auch eine antigenspezifische ANCA-Diagnostik u. a. bei „idiopathischer“ interstitieller Pneumonie [37].

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Im Gegensatz zum häufig gesehenen Pleuraerguss, der bei ca. 30% der SLE-Patient:innen im Laufe ihrer Erkrankung nachweisbar wird [38, 39], treten ILDs im Rahmen des SLE nur selten auf und werden bei 1–15% beschrieben. Sie zeigen die radiologischen Muster einer UIP, NSIP oder organisierenden Pneumonie und sind im Vergleich zu anderen Organmanifestationen bezüglich Morbidität und Mortalität meist weniger relevant [39, 40]. Gefürchtet ist jedoch die seltene und lebensbedrohliche, i. d. R. mit einer schweren respiratorischen Insuffizienz einhergehende Lupus-Pneumonitis im Sinne einer Immunkomplex-Vaskulitis der alveolären Kapillaren. Sie kann zu diffuser alveolärer Hämorrhagie (DAH) und diffusem alveolärem Schaden führen [41] und tritt bei 1–3% im Krankheitsverlauf auf [42]. Verdächtig auf einen einer ILD zugrundeliegenden SLE sind

Arthralgien/Arthritiden, Myalgien, orale Aphthen, Schmetterlingserytheme, discoide Hautveränderungen, Photosensitivität, Alopezie oder Serositis. In der Labordiagnostik finden sich ANA, Antikörper gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), Nukleosomen oder das Sm-Antigen sowie ein Komplementverbrauch (C3, C4) [43].

Sjögren-Syndrom

Beim Sjögren-Syndrom werden klinisch manifesteILDs in ca. 10–20% der Fälle beschrieben. Die auftretenden radiologischen Muster sind der Häufigkeit nach NSIP, UIP, LIP und organisierende Pneumonie [44]. Klinisch inapparenteILDs werden mit ca. 40–60% noch deutlich häufiger gefunden [45]. Auffällig viele Patient:innen mit Sjögren-Syndrom leiden auch an Husten, welcher neben derILD auf eine Xerotrachea und/oder folliculäre Bronchiolitiden zurückgeführt wird [46]. Letztere sind, wie auch zystische Veränderungen der Lunge, charakteristische Manifestationen der lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP). Die LIP tritt unter denILDs beim Sjögren-Syndrom z. B. im Vergleich zur NISP mit 15% seltener auf und hat [47,48] eine Sonderstellung, da sie bei anderen CTDs außer der Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) nicht vorkommt. Bei Nachweis einer LIP sollte daher immer an ein möglicherweise zugrundeliegendes Sjögren-Syndrom gedacht werden. Weitere für ein Sjögren-Syndrom verdächtige Symptome und Befunde sind: orale und okkuläre Sicca-Symptomatik, Schwellungen der Ohr- und Unterkieferspeicheldrüsen, Nachweis von Anti-Ro/SS-A-, Anti-La/SS-B-Antikörpern.

Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)

Die Mischkollagenose ist eine Art Überlappungssyndrom, da sie klinisch Manifestationen von mindestens zwei rheumatischen Erkrankungen aufweist, wie der SSc, des SLE, der RA, der IIM oder des Sjögren-Syndroms. Der obligate Nachweis von anti-U1-snRNP-AK charakterisiert die MCTD als eigenständiges Krankheitsbild [49]. Weitere Autoantikörper können nachweisbar sein. Verschiedene epidemiologische Studien berichten von einer Häufigkeit einer MCTD-assoziiertenILD zwischen 18% [50], 52% [51] und 78% [52]. Die häufigsten beschriebenen radiologischen Muster sind hierbei UIP und NSIP [53], seltener auch LIP [1]. In einer der größten MCTD-Kohorten mit 280 Patient:innen wurden 2013 die häufigsten klinischen Symptome beschrieben, die bei einer Mischkollagenose neu auftreten: Polyarthritiden/Polyarthralgien (65%), Raynaud-Phänomen (53%), diffus geschwollene Finger (puffy fingers) (50%) und Sklerodaktylie (35%) [54].

Arbeitsmedizinische Aspekte

BeiILDs gilt es, mittels Erhebung der Arbeitsanamnese durch Arbeitseinflüsse verursachte Krankheitsbilder zu erkennen, um ggfs. weitere schädliche Arbeitseinflüsse zu eliminieren, um die gesetzlich vorgeschriebene Berufskrankheiten-Verdachtsanzeige zu erstatten und um ggfs. die Gefährdung weiterer potenziell exponierter Personen zu reduzieren. Bei den „idiopathischen“ Lungenfibrosen in den von Blanc et al. [55] zusammengestellten Arbeiten waren Asbestose- und Silikose-Kollektive

ausgeschlossen worden, aber andere beruflicheILD-Ursachen hatten in den zugrundeliegenden Publikationen diagnostisch nicht zu anderen Einordnungen geführt. Bei dem überraschend hohen Anteil beruflicher Risikofaktoren bei derIPF sind zwei Möglichkeiten denkbar: Entweder sind Pneumokoniosen teilweise nicht erkannt worden, oder/und die berufliche Exposition gegenüber Dampf/Gas/Staub/Rauch stellt einen Trigger für die Entstehung einerIPF dar, ohne dass eine Pneumokoniose im klassischen Sinne vorliegt. Dann stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß dies durch chronische Exposition oder durch etwaige Expositionsspitzen verursacht worden sein kann.

Bei der exogen-allergischen Alveolitis liegt der Anteil Arbeits-attributabler Ursachen bei 19% [55].

Ein wichtiges Anamnese-Hilfsmittel ist der Patient:innen-Fragebogen zur Erfassung der Ursachen derILD (siehe **Supplement** FragebogenILD). Wichtig erscheint es, die radiologischen Verfahren zur bildlichen Darstellung, Unterscheidung und Verlaufsbeurteilung möglichst weitgehend zu vereinheitlichen. Hier sei auf die ausführlicheren radiologischen Ausführungen in Müller-Lisse [56] und Nowak et al. [57] verwiesen. Vergleichbar mit der International Labour Organisation (ILO)-Klassifikation bei der konventionellen Radiografie gibt es auch für die dünn-schichtige Volumen-CT in Niedrigdosis-Technik eine seit 2004 international verwendete Klassifikation zur Kodierung der Befunde an Lunge und Pleura sowie an den übrigen abgebildeten anatomischen Strukturen des Thorax, die ICOERD („International Classification of Occupational and Environmental Respiratory Diseases“). Mit der ICOERD sollen die Forderungen der Erkrankten und der Unfallversicherungsträger erfüllt werden, im Entscheidungsfall auf reproduzierbare und vergleichbare Befunde zurückgreifen zu können [58, 59].

Sowohl die Begriffe der ILO-Klassifikation als auch die der ICOERD-Klassifikation beruhen auf den einschlägigen Begriffsbildungen der Fleischner-Society, sodass eine international durchgängige Terminologie für die Thorax-Bildgebung geschaffen worden ist [60], welche inzwischen auch in die deutsche Sprache übersetzt wurde [61]. ► **Tab. 3** gibt einen Überblick über die wesentlichsten radiologischen HRCT-Befunde bei Pneumokoniosen.

Anorganische Pneumokoniosen, die hierzulande relevant sind, finden sich tabellarisch mit Bezug zur jeweiligen BK-Nummer in ► **Tab. 4**. Auch wenn viele der Expositionen altbekannt und durch arbeitstechnische Vorkehrungen vermeidbar sind, nehmen bspw. Asbestosen weltweit zu [62]. Silikosen durch das Sandstrahlen von Jeans und das Schleifen und Schneiden künstlicher Quarz-basierter Küchenplatten sind in den letzten Jahren in neuen Szenarien wieder aufgetreten [63].

Unter den arbeitsbedingten organischen Pneumokoniosen ist vorrangig die exogen-allergische Alveolitis (EAA) zu nennen. Die Diagnosekriterien von Quirce et al. [64], deutschsprachig zitiert bei Koschel et al. [65], haben die älteren deutschen Diagnosekriterien [66] (wegen ihrer besseren Differenzierung) weitgehend abgelöst, sie sind in ► **Tab. 5** aufgeführt.

Arbeitsbedingte Auslöser einer Alveolarproteinose sind vorrangig Quarz, aber auch Indium-Zinnoxid und andere Arbeitsstoffe [67].

► **Tab. 3** HRCT-Morphologie der anorganischen Pneumokoniosen. Quelle: Hamer/Rehbock (2023) HRCT der Lunge. Springer, Heidelberg

HRCT-Zeichen	Verteilung
Silikose	
Unkomplizierte und akzelerierte chronische Silikose	
Noduli (kleiner 1,5 mm bis zu 10 mm Diameter, weichteildicht, je höher der Quarzstaubanteil umso dichter und schärfer begrenzt sind die Knötchen, partiell oder komplett verkalkt, koaleszierend)	zentrilobulär und perilymphatisch dorsale Ober- und Mittelfelder betont
Lymphadenopathie mit oder ohne Verkalkungen (am häufigsten nodulär und eierschalenförmig)	mediastinal und bihilär
Komplizierte chronische Silikose (= progressive massive Fibrose)	
Konsolidierungen > 1 cm Diameter (= silikotische Schwielen), partiell verkalkt	dorsal Ober- und Mittelfelder betont
Vikariierendes Emphysem	peripher der Schwielen
Lymphadenopathie mit oder ohne Verkalkungen (am häufigsten nodulär und eierschalenförmig)	mediastinal und bihilär
Asbestose	
Pleura	
umschriebene Pleuraverdickungen (= Pleuraplaques), Verkalkung möglich	Pleura costalis: anterior und anterolateral in Ober- und Mittelfeldern; paravertebral und dosolateral in Mittel- und Unterfeldern. Diaphragmal: Zentrum tendineum, mediastinal: parakardial. Selten an den Lappenspalten
diffuse Pleuraverdickung, Verkalkungen möglich	Betonung Unter- und Mittelfelder dorso-basal mit oder ohne Einbeziehung der kostophrenischen Rezessus
Pleuraerguss	
pulmonale Begleitbefunde: Parenchymband und Rundatelektase	Kontakt zu verdicktem Pleuraabschnitt
Lungenparenchym = Asbestose	
„Frühfibrose“: subpleurale peribronchioläre Mikronoduli	dominant dorsobasal
später: kurvilineare Verdichtungen	parallel zur Pleura, bevorzugt dorso- und laterobasal
irreguläre Retikulation Traktionsbronchiektasen Honigwaben	betont in den Unterfeldern, dorsobasal, subpleural
Siderose	
unscharf berandete Milchglas-Noduli bis 3 mm	zentrilobulär, perihilär betont oder diffus
bei Expositionskenz reversibel	
Siderofibrose	
Retikulationen, Traktionsbronchiektasen, Honigwaben	Unterlappen
Milchglastrübung	DIP-analog: subpleural und basal
Hohe und langjährige Exposition Schweißrauche und -gase unter eingeschränkter Belüftung	
Talkose	
Noduli	zentrilobulär, subpleural
Milchglas, Konsolidierungen/Raumforderungen mit erhöhter Dichte	
verdickte interlobuläre Septen	
lineare Verdichtungen	subpleural
Air trapping	
Talkum ist mit Asbest und Quarzstaub kontaminiert: daher zusätzlich quarzstaub- und asbestassoziierte Veränderungen möglich	

► Tab. 3 (Fortsetzung)

HRCT-Zeichen	Verteilung
Berylliose HRCT-Muster identisch zu Sarkoidose; differenzialdiagnostische Klärung über Nachweis der Beryllium-Sensibilisierung (positiver Lymphozytenproliferatontest) möglich	
Aluminose	
Frühe Phase	
Milchglasnoduli (Größe 2–5 mm), scharf oder unscharf berandet	zentrilobulär, Oberlappen
Späte Phase	
Milchglasnoduli (Größe 2–5 mm), scharf oder unscharf berandet	zentrilobulär, diffus
Retikulationen, Traktionsbrochiektasen, Honigwaben	Oberlappen
Bullöses Emphysem	subpleural
erhöhte Dichte mediastinaler Lymphknoten	
Kann Ähnlichkeit zu Silikose, Sarkoidose, NSIP oder UIP aufweisen. Biomarker: hohe Al-Konzentrationen in Plasma und Urin	
Hartmetall-Pneumokoniose	
Frühe Phase	
Noduli	zentrilobulär, selten perilymphatisch
Milchglas, selten Konsolidierungen	diffus oder fleckig
Späte Phase	
Retikulationen	Unterkappen
Traktionsbronchiektasen	
Honigwaben	
Lymphadenopathie	
Kann Ähnlichkeit zu Sarkoidose, EAA, NSIP oder UIP aufweisen	

An neueren international publizierten ILDs seien hier nur die Popcorn-Lunge und die Beflockungslunge erwähnt. Bei der Popcorn-Lunge handelt es sich um eine Bronchiolitis obliterans, ausgelöst durch Aromastoffe wie Diacetyl (2,3-Butadion) und 2,3-Pentandion in der Herstellung von Popcorn, Aromastoffen und in der Kaffeeherstellung [68]. Die Beflockungslunge ist eine interstitielle Pneumonie mit nodulären peribronchovaskulären interstitiellen Infiltraten mit lymphozytärer und eosinophiler Bronchiolitis, ausgelöst durch geschnittene Kunstseidefasern [69]. Rückfragen bei den Unfallversicherungsträgern ergaben, dass aufgrund technisch anderer Herstellungsverfahren solche Krankheitsbilder hierzulande nicht zu erwarten seien.

Allergologische Aspekte inkl. EAA-Serologie

In der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen kann unter dem differenzialdiagnostischen Aspekt einer exogen-allergischen Alveolitis (EAA) die Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern (slgG-Ak) wichtig sein, welche bei entsprechendem klinischen Verdacht einen hohen prädiktiven Vorhersagewert aufweisen (OR 5,3) [70]. In der Differenzierung zu anderen ILDs wird allerdings für den Nachweis von slgG-Ak nur eine Sensitivität

von 83 % und Spezifität von 68 % angegeben, in der Differenzierung zu anderen exponierten nicht-erkrankten Personen aber von 90 % bzw. 91 % und zu nicht-exponierten und nicht-erkrankten Personen sogar von 93 % bzw. 100 % [71]. Eine Allergenkarenz führt häufig innerhalb von 6–12 Monaten zu einem Abfall der Antikörperkonzentration und kann somit auch auf die Diagnose einer EAA hinweisen [72, 73]. Der fehlende Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper schließt aber eine EAA keinesfalls aus („seronegative“ EAA). V.a. bei der chronisch-fibrosierenden EAA lässt sich in bis zu 50 % der Fälle keine offensichtliche Antigenquelle feststellen, sodass hier der Nachweis bzw. die Interpretation erhöhter spezifischer IgG-Antikörper häufig schwierig ist [74]. Bei klinisch und radiologisch unauffälligen Personen mit Antigenexposition zeigt der Nachweis erhöhter slgG-Ak lediglich eine Sensibilisierung aber keine Erkrankung an und hat keine prognostische Bedeutung [75, 76].

Prinzipiell kann die Bestimmung einzelner slgG-Ak entweder zielgerichtet bei einer offensichtlichen Antigenexposition erfolgen (z. B. slgG-Ak gegen Tauben-Antigene bei Taubenhaltung) oder im Sinne eines Suchtestes bzw. Paneldiagnostik bei nicht offensichtlicher EAA bzw. Antigenexposition [77]. Es stehen allerdings verschiedene qualitative und quantitative kommer-

► **Tab. 4** Anorganische Pneumokoniosen [57].

Erkrankung (BK-Nummer)	Exposition	Klinik, allgemeine Diagnostik	Lungenfunktionsmuster	Therapie	Prognose, Komplikationen
Silikose, Bergarbeiterpneumokoniose (BK 4101), ggfs. Silikotuberkulose (BK 4102)	freie kristalline Kieselsäure (Quarz = SiO ₂) in Kohlebergbau, Steinbruch-, Keramik-, Glasindustrie, Stahl- und Eisenindustrie, Gießereien, Stollenarbeiter, Mineure	oftmals gering trotz ausgedehnter Röntgenbefunde, Bronchitis, Belastungsluftnot. Zeichen der Bronchitis und des Emphysems. selten: akute Silikose	initial normal, später Restriktion und Obstruktion	antiobstruktiv, Therapie der Komplikationen	Komplikationen durch Tuberkulose, Rechterherzbelastung, Caplan-Syndrom, Karzinome. Einschmelzung von Schwielen → Phthisis atra
Asbestose (BK 4103)	Serpentinasbest (Chrysotil) und Amphibolasbest (Krokydolith, Amosit und Anthophyllit): Fasern = Länge: Dicke ≥ 3:1. Mahlen, Vertrieb, Isolierung, Herstellung/Verwendung von Asbesttextilien, -zement, -papier, Werftindustrie etc.	Belastungsluftnot, Husten, Knisterraseln, Uhrglasnägel	Restriktion, Minderung der Lungendehnbarkeit	Therapie der Komplikationen	oft nur langsame Progredienz. typische Komplikationen: benigne Asbestpleuritis, oftmals mit Einrollatektase. Lungenkarzinom und Pleuramesotheliom nach Latenzzeiten von im Mittel 25 und 35 Jahren
Siderose (keine BK, aber § 3-Präventionsmaßnahmen für BK 4115)	Eisen beim Elektroschweißen	allenfalls Bronchitis	Normalbefund	Keine	Prognose sehr gut (reversibel nach Expositionskarenz), selten: Siderofibrose
Siderofibrose (BK 4115)	Eisen beim Elektroschweißen	Belastungsluftnot, Husten	Restriktion	Therapie der Komplikationen	heterogen bis hin zur Transplantation
Talkose	Talkstaub	Belastungsluftnot	Restriktion, Obstruktion	ggf. antiobstruktiv	eher günstig, Komplikationen ggf. durch Kontamination des Talks mit Asbest
Berylliose (BK 1110)	Herstellung von Glühkörpern, Reaktortechnik, Raumfahrt, Mahlen von Be	wie Sarkoidose. Vorangegangen mitunter toxische Be-Pneumonie. B-Lymphozytentransformationstest oft positiv	Restriktion, teilweise Obstruktion	Steroide? (nicht belegt)	Progression langsam
Aluminose (BK 4106)	Al-Pulverexposition (Pyro-Feinschliff), evtl. Schmelzen	Husten, Belastungsluftnot	Restriktion	Therapie der Komplikationen	Komplikationen: Pneumothoraces
Hartmetallfibrose (BK 4107)	nur (!) gesinterte Karbide von Wolfram, Tantal, Titan, Niob, Molybdän, Chrom und Vanadium; Kobalt und Nickel als Bindemittel	Husten, Belastungsluftnot. Bei Exposition oft Schleimhautreizung, ggf. Bronchiolitis obliterans	Restriktion	Therapie der Komplikationen	Heterogen
Thomasphosphatlunge (BK 4108)	Thomasschlacke (Stahlerzeugung), gemahlen als Thomasmehl: Düngemittel	akute Bronchitis	ggf. Obstruktion	Therapie der Komplikationen	Ausheilung der Bronchitis

ziell erhältliche Testverfahren zur Verfügung. Dabei ist eine begrenzte Anzahl von sIgG-AK gegen potenzielle Antigene einer EAA zu berücksichtigen. Meistens wird heute eine Immunoassay-Technik (EIA, FEIA oder ELISA) verwendet, die eine wesentlich höhere Sensitivität aufweist als die früher häufig durchgeführte Doppel-Immundiffusion nach Ouchterlony. Es

wird empfohlen, solche Laborverfahren zu benutzen, für welche publizierte Normwerte bzw. Cut-off-Werte vorliegen, wie z. B. für das ImmunoCAP-System [78].

► **Tab. 5** Diagnosekriterien berufsbedingter akuter und chronischer exogen-allergischer Alveolitis (aus [57, 65] und [64]).

Eine akute EAA kann diagnostiziert werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind

1. Exposition gegenüber potenzieller Antigenquelle
2. rezidivierende Symptome 4–8 h nach Exposition
3. erhöhte spezifische IgG-Antikörper
4. Nachweis einer Sklerosiphonie (Knisterrasseln) bei der Auskultation der Lunge
5. HRCT-Befund vereinbar mit einer akuten/ EAA

Fehlt eines der oben genannten Kriterien, so kann dieses durch eines der folgenden ersetzt werden

6. Lymphozytose in der BAL
7. histopathologischer Befund mit akuter EAA zu vereinbaren
8. positiver inhalativer Expositions- oder Provokationstest bzw. positiver Karentest

Eine chronische EAA kann diagnostiziert werden, wenn mindestens vier Kriterien erfüllt sind

1. Exposition gegenüber potenzieller Antigenquelle
2. a) Erhöhte spezifische IgG-Antikörper oder
b) Lymphozytose in der BAL
3. DLCOc/VA eingeschränkt und/oder PaO₂ in Ruhe und/oder bei Belastung erniedrigt
4. HRCT-Befund vereinbar mit einer chronischen EAA
5. histopathologischer Befund mit chronischer EAA zu vereinbaren
6. positiver inhalativer Expositions- oder Provokationstest bzw. positiver Karentest

Empfehlung in Analogie zur ATS-Leitlinie [71]

1. Bei Patient:innen mit einer neu diagnostizierten ILD und der Differenzialdiagnose einer akuten oder chronischen EAA sollten sIgG-Ak bestimmt werden.
2. Die Auswahl sIgG-Ak richtet sich entweder gezielt nach einer wahrscheinlichen Antigenquelle (z. B. Vogelhaltung, Landwirtschaft, Schimmelpilzexposition) oder wird als Panel-diagnostik gegen verschiedene potenzielle, typische Antigene (z. B. Vogelstäube inkl. Gänsefedern, Schimmelpilze und thermophile Aktinomyzeten) durchgeführt (► **Tab. 6**).
3. Es sollte ein Laborverfahren verwendet werden, für welches publizierte Grenzwerte existieren (z. B. ImmunoCAP-System).

Funktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik, i. d. R. durch Bodyplethysmografie, dient der Quantifizierung der Ausprägung der ILD, ist als Screening oder zur alleinigen Diagnostik bei ILD jedoch nicht ausreichend, da auch hochnormale bzw. niedrignormale Werte vorliegen können. Der intraindividuelle Vergleich ist jedoch für die Verlaufsdagnostik essenziell. In der Mehrzahl der Fälle sind ILDs mit einer restriktiven Ventilationsstörung (Verminderung der TLC, Beurteilung der [forcierten] Vitalkapazität) assoziiert. Allerdings können auch obstruktive Ventilationsstörungen vorliegen (► **Tab. 7**). Dies ist bei der Lymphangioleiomyomatose regelhaft der Fall, bei anderen ILDs seltener. Zu-

► **Tab. 6** Empfohlene EAA-Serologie (z. B. mittels ImmunoCAP der Fa. ThermoFisher Scientific Phadia).

Schimmelpilz-Antigen-Mix (Gmx6)
Thermophilie Bakterien-Antigen-Mix (Gmx7)
Gänsefedern (e70)
Wellensittich-Antigen-Mix (Ge90)
Tauben-Antigen-Mix (Ge91)
Papageien-Antigen-Mix (Ge92)

dem können auch sowohl restriktive als auch obstruktive Ventilationsstörungen vorliegen, wie z. B. bei Sarkoidose.

Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) ist häufig als erster Funktionswert bei ILD eingeschränkt. Auch hier müssen bei eingeschränkten Werten wichtige Differenzialdiagnosen bedacht werden, so z. B. ein Lungenemphysem, eine pulmonale Hypertonie oder ein anhaltender Tabakabusus. Um zwischen einer tatsächlichen Diffusionsstörung und einer lediglich verminderten Diffusion aufgrund fehlenden Lungengewebes (reduzierte Gasaustauschfläche) unterscheiden zu können, empfiehlt sich, die DLCO auch unter Einbeziehung des totalen alveolaren Volumens (VA) als DLCO/VA (Krogh Index, [KCO]) zu betrachten. Zudem sollte die DLCO auf den aktuellen Hb-Wert korrigiert werden (DLCOc/VA).

► **Tab. 7** Mögliche Differenzialdiagnosen obstruktiver Ventilationsstörungen (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) in Abgrenzung zum Vorliegen einer ILD.

Nicht-ILD-assoziierte obstruktive Ventilationsstörung	Mögliche mit ILD assoziierte obstruktive Ventilationsstörung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD ▪ Asthma ▪ Tumor der zentralen Atemwege ▪ benigne Atemwegsstenosen ▪ Tracheobronchialinstabilität ▪ Bronchiektasen/zystische Fibrose ▪ Tuberkulose/posttuberkulös ▪ Bronchiolitis ▪ Bronchiolitis obliterans nach Allo-PBSCT/LTX ▪ Bronchopulmonale Dysplasie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphangiioleiomyomatose ▪ Sarkoidose ▪ exogen allergische Alveolitis ▪ pulmonale Langerhanszell-Histiozytose ▪ Pneumokoniosen (v. a. Silikose) ▪ Syndrom der kombinierten Lungenfibrose mit Emphysem (CPFE) ▪ Vaskulitis

Der standardisierte 6-Minuten-Gehtest (6MWT) empfiehlt sich, um den Funktionsstatus (Gehstrecke) wie auch die Oxygenierung (anhand SpO₂ ggf. Blutgasanalysen) vor, während und nach Belastung zu bestimmen. Er ist daher ein wichtiger funktioneller wie auch prognostischer Faktor, der bei ILD bei Erstdiagnostik und ggf. im Verlauf durchgeführt werden sollte [79]. In Abhängigkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit und der spezifischen ILD-Diagnose kann eine Spiroergometrie sinnvoll sein (z. B. Sarkoidose DD der kardialen Manifestation).

Neben pulmonalen Einschränkungen im Sinne einer hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz sollte bei ILD-Patient:innen mit entsprechender klinischer Symptomatik (z. B. morgendliche Kopfschmerzen, ausgeprägte Müdigkeit, starke Luftnot, welche nicht durch die lungenfunktionellen Einschränkungen erklärt ist, etc.) auch eine hyperkapnische respiratorische Insuffizienz bzw. eine Atemmuskelschwäche bedacht und abgeklärt werden, da ILDs als relevante Ursache in Betracht gezogen werden müssen (Windisch et al.). Auch rheumatologisch-immunologische Grunderkrankungen können mit einer Atemmuskelschwäche assoziiert sein (z. B. Myopathien u. a.).

Das diagnostische Vorgehen bei V. a. Atemmuskelschwäche beinhaltet neben spezifischen Atemmuskelfunktionstests (z. B. P_{lmax}, Sniff-Druck, etc.) auch eine Blutgasanalyse mit Bestimmung des PaCO₂ sowie des Bikarbonat-Wertes am Tage. Das konkrete Vorgehen zur Atemmuskelfunktionsdiagnostik ist in einem State-of-the-Art Review dargelegt, welches sich aktuell in Überarbeitung zu einer S2k-Leitlinie befindet [80]. Darüber hinaus ist bei entsprechendem klinischem Verdacht auch die Durchführung einer nächtlichen mehrstündigen transkutanen CO₂-Messung ggf. mit (Poly-)Somnografie zur Frage der nächtlichen Hyperkapnie-/Atemmuskelschwäche bzw. einer schlafbezogenen Atmungsstörung indiziert. Falls eine nicht-invasive Heimbeatmung bei chronischer hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz infrage kommt, wird an dieser Stelle auf die aktuelle S2k- sowie die in Kürze erscheinende S3-Leitlinie verwiesen [80–86].

Weitere Labordiagnostik

Im Rahmen der ILD-Diagnostik kann auch eine weitere Labordiagnostik sinnvoll sein, so z. B. die Bestimmung von Immunglobulin-Subklassen, um z. B. eine common variable Immunodeficiency (CVID) erkennen zu können, die mit einer GL-ILD (granulomatös-lymphozytischen) ILD assoziiert sein kann. Auch die Bestimmung der CK (s. Myositiden) kann sinnvoll sein, um Hinweise auf eine Myositis finden zu können.

Genetische Analysen sind bisher noch nicht standardisiert und sind daher aktuell nur in Ausnahmefällen sinnvoll, wie z. B. bei V. a. ein Hermansky-Pudlak-Syndrom oder ein Birt-Hogg-Dubé-Syndrom u. a. Ob in Zukunft z. B. bei fibrosierenden ILDs wie der IPF genetische Marker sinnvoll sind, kann zur Zeit nicht sicher bestimmt werden.

Bildgebende ILD-Diagnostik

Die Bildgebung des Thorax ist für die Diagnostik einer ILD essentiell, v. a. eine Computertomografie des Thorax. Daher werden im Folgenden die technischen Besonderheiten erklärt und eine Empfehlung für die Akquisition gegeben.

Aktuell liegen vermehrt Daten zur Aktivitätsbestimmung einer ILD durch PET-CT vor, allerdings noch nicht ausreichend zur Diagnostik einer ILD. Eine Empfehlung für oder wider kann daher in der Diagnostik aktuell noch nicht gegeben werden. In der Diagnostik der Sarkoidose, v. a. der kardialen Manifestation, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist, kann ein kardiales MRT und/oder PET-CT sinnvoll sein. Hierzu wird auf entsprechende Empfehlungen der Fachgesellschaften verwiesen.

Dünnschichtiges Volumen-CT

Die CT des Thorax soll als dünnschichtiger Volumendatensatz in Spiraltechnik durchgeführt werden (früher bzw. gelegentlich als „HRCT“ bezeichnet). Die ausgespielte Schichtdicke soll 1,5 mm nicht überschreiten [87]. Eine 30%ige Schichtüberlappung ist empfehlenswert. Unabhängig von der Akquisitionsrichtung sollte die Bildsortierung immer kranio-kaudal erfolgen. Neben der axialen Orientierung sollen zusätzlich max. 1,5 mm dicke multiplanare Rekonstruktionen in sagittaler und koronarer Ebene angefertigt werden [88]. Volumendarstellungen wie Maximum-Intensity-Projections (sinnvoll bei nodulären Erkran-

kungen) oder Minimum-Intensity Projections (hilfreich bei Mosaikmuster) sind optional. Die früher übliche diskontinuierliche Datenerfassung mit Lücken zwischen den Schichten bringt große Nachteile für die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle mit sich und kann von den modernen CT-Scannern ohnehin nur noch eingeschränkt erzeugt werden. Als Standard sowohl für die Primärdiagnostik als auch für die Verlaufskontrolle bei ILD ist daher mittlerweile die oben beschriebene Technik definiert, die als „dünn-schichtiges Volumen-CT“ bezeichnet wird.

Der Datensatz solle mit zwei verschiedenen Faltungskernen nachberechnet werden. Für die Beurteilung des Lungenparenchyms solle zur Optimierung der Ortsauflösung ein kantenbetonter, hoher Kernel verwendet werden. Für die Beurteilung der Weichteile sollte zur Optimierung der Kontrastauflösung ein glättender, niedriger Kernel verwendet werden.

Die überwiegende Mehrzahl der Untersuchungen wird in Rückenlage in tiefer Endinspiration während einer Atemanhaltephase durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen sind zusätzliche Serien (s. u.) indiziert.

► **Tab. 8 a–e** geben einen Überblick über die empfohlenen technischen Parameter und Nachverarbeitungsalgorithmen.

Strahlendosis

Die Erstuntersuchung erfolgt i. d. R. in Full-dose-Technik, um durch eine optimale Bildqualität eine Diagnosestellung zu ermöglichen. Bei jungen Patient:innen (<40 Lebensjahr [89, 90]) ist bei der Erstuntersuchung ein Low-dose-Protokoll zu erwägen. Verlaufskontrollen sollen möglichst immer in Low-dose-Technik durchgeführt werden, da es meist nur noch um die Beurteilung der Dynamik einer bereits bekannten Pathologie geht. Iterative Rekonstruktionsverfahren sollen derzeit nur additiv zur Filtered Back Projection eingesetzt werden. Die Tabellen zeigen die empfohlenen Dosiseinstellungen. Die Wahl der Parameter bei der Low-dose-Technik richtet sich nach dem BMI (► **Tab. 8**). Insbesondere bei Patient:innen <40 J mit normaler Lebenserwartung kann außerhalb akuter Notfälle für die Verlaufsbeurteilung in erfahrenen Zentren eine Thorax-MR erwogen werden (► **Tab. 9**).

Zusatzserien

Jede zusätzliche CT-Serie geht mit einer Erhöhung der Strahlenbelastung einher. Aus diesem Grunde ist stets der individuelle Nutzen der Zusatzserie gegenüber dem Risiko der höheren Strahlenbelastung abzuwägen. Folgende Zusatzserien können sinnvoll sein:

- Falls der Nachweis von Air trapping (z. B. bei Abklärung einer obstruktiven Bronchiolitis bei ILD) von Bedeutung ist, soll ein ergänzender Scan in Endexpiration durchgeführt werden. Hierfür kann eine Niedrigdosis Technik verwandt werden.
- Falls eine ILD von dorsobasalen Durchlüftungsstörungen differenziert werden soll, kann eine ergänzende Untersuchung in Bauchlage durchgeführt werden. Hierbei solle das field-of-view auf die fraglichen Areale beschränkt werden.

Kontrastmittel

Für die Beurteilung einer ILD ist eine native Untersuchung nicht nur ausreichend, sondern wesentlich besser geeignet, da das Kontrastmittel im Lungenparenchym eine milchglasartige Dichteanhebung mit sich bringt, die z. B. als Exazerbation fehlinterpretiert werden kann. Wenn zusätzliche Fragestellungen abgeklärt werden müssen, die eine Kontrastmittelgabe erfordern, ist zwischen der möglichen Fehlinterpretation und der eventuell doppelten Strahlenexposition durch eine kombinierte native und KM-verstärkte Untersuchung abzuwägen. In jedem Fall ist die Begutachtung existierender Voruntersuchungen des Thorax inkl. des Röntgenthorax vor der Durchführung einer Bildgebung für die Auswahl der geeigneten CT-Technik obligat.

Differenzialdiagnosen der radiologischen Muster

Systematische CT-Analyse

Eine zielführende Analyse der CT-Bilder berücksichtigt zum einen die CT-Zeichen und zum anderen ihre Verteilung. Bezüglich der CT-Zeichen gelten die Definitionen des Glossars der Fleischner-Society [60], das 2015 ins Deutsche übertragen wurde [91]. Bezüglich der Verteilung muss einerseits die Verteilung in der Lunge (Oberfelder-Mittelfelder-Unterfelder, Peripherie-Lungenkern, peribronchovaskulär) andererseits in Bezug zum pulmonalen Lobulus (zentrilobulär-perilymphatisch-zufällig) berücksichtigt werden (Letzteres gilt insbesondere für multinoduläre Erkrankungen). Die jeweilige Konstellation aus CT-Zeichen und ihrer Verteilung mündet in der Diagnose eines CT-Musters. Es ist wichtig zu verstehen, dass diese Muster nur z. T. identisch mit der klinischen Erkrankung/der Diagnose sind (z. B. entspricht das radiologische Muster der Langerhanszell-Histiozytose der Erkrankung der Langerhanszell-Histiozytose). In der Mehrzahl der Fälle wird ein bestimmtes Muster bei verschiedenen Erkrankungen gesehen (z. B. kann das Muster der UIP bei der idiopathischen Lungenfibrose auftreten, Ausdruck eines medikamentös-toxischen Geschehens sein oder auch im Rahmen einer Kollagenose [v. a. rheumatoider Arthritis] oder Asbestose auftreten). Die Radiologie sollte sich auf die Befundung des CT-Musters beschränken. Die Zuordnung zu der eigentlichen Erkrankung ist der multidisziplinären Diskussion (MDD) vorbehalten.

Die für die jeweiligen CT-Muster (siehe **Supplement Abb. S1**) typischen Konstellationen aus CT-Zeichen und ihrer Verteilung sind der folgenden ► **Tab. 10** zu entnehmen. Es ist jeweils die klassische Manifestation aufgeführt; für eine detaillierte Aufarbeitung sind die jeweiligen derzeit gültigen Leitlinien genannt bzw. wird auf einschlägige Übersichtsartikel verwiesen. Es ist gekennzeichnet, ob die radiologische Morphologie ein „Muster“ oder eine „Erkrankung“ beschreibt.

Stellenwert der BAL in der Diagnostik der ILD

Als gering invasive Technik ist die BAL grundsätzlich indiziert bei der Mehrheit der Patient:innen mit unklarer ILD. Bestimmte HRCT-Muster in Kombination mit klinischen Konstellationen können ausreichend diagnostisch sein, sodass in diesen Fällen eine BAL von keinem Zusatznutzen ist [92]. Dies ist z. B. der Fall bei UIP-Muster und einem IPF-kompatiblen klinischen Bild

► **Tab. 8a** Dokumentation Lungenparenchym.

	Mindestanforderung	Empfehlung
Faltungskern	full-dose: Lungenkernel (scharf) low-dose: Kernel mit mittlerer Kantenbetonung	
Rekonstruktionsverfahren	Filtered Back Projection	wenn verfügbar, iterative Rekonstruktion mittlere Stufe (insbesondere bei Low-dose-Protokoll), allerdings nur additiv zu FBP
Schichtdicke axial	≤ 1,5 mm	
Überlappung der Schichten	≥ 30 %	
MPR koronar und sagittal	Schichtdicke ≤ 1,5 mm, Schichtüberlappung ≥ 30 %	Berechnung aus Rohdatensatz
MIP (optional)	Schichtdicke 5–10 mm, Schichtüberlappung ≥ 30 %	
MinIP (optional)	Schichtdicke 5–10 mm, Schichtüberlappung ≥ 30 %	
Fenstereinstellung	C: –300 bis –700 HU W: 1500–2000 HU	C: –450 HU W: 1600 HU

MPR: multiplanare Rekonstruktion; MIP: Maximum Intensity Projection; MinIP: Minimum Intensity Projection, C: Fenstermitte, W: Fensterweite
Quelle: HRCT der Lunge, Hamer/Rehbock, Springer Verlag

► **Tab. 8b** Dokumentation Weichteile.

	Mindestanforderung	Empfehlung
Faltungskern	niedrig (glättend)	
Rekonstruktionsverfahren	Filtered Back Projection	wenn verfügbar, iterative Rekonstruktion mittlere Stufe, insbesondere bei Low-dose-Protokoll
Schichtdicke axial	≤ 3 mm	zusätzlich ≤ 1,5 mm, um spätere 3D-Rekonstruktionen zu ermöglichen
Überlappung der Schichten	≥ 30 %	
MPR koronar	3 mm, Schichtüberlappung ≥ 30 %	aus Rohdatensatz
Fenstereinstellung	C: 30 bis 60 HU W: 300 bis 500 HU	C: 45 HU W: 400 HU

MPR: multiplanare Rekonstruktion; MIP: Maximum Intensity Projection; MinIP: Minimum Intensity Projection, C: Fenstermitte, W: Fensterweite
Quelle: HRCT der Lunge, Hamer/Rehbock, Springer Verlag

► **Tab. 8c** Maximaldosis: Full-dose-CT (für normalgewichtige Patient:innen).

CTDIvol	DLP	effektive Dosis*
10 mGy*	350 mGy × cm*	≤ 6,6 mSv*

gemäß Diagnostischer Referenzwerte 2016; s. www.bfs.de
CTDIvol: volumen computed tomography dose index, DLP: Dosis-Längen-Produkt,
Gy: Gray, Sv: Sievert
Quelle: HRCT der Lunge, Hamer/Rehbock, Springer Verlag
* Konversionsfaktor 0,018 mSv/mGy × cm

► **Tab. 8d** Maximaldosis: Low-dose-CT (für normalgewichtige Patient:innen).

CTDIvol	DLP	effektive Dosis*
1,7 mGy	≤60 mGy×cm	≤1,1 mSv

CTDIvol: volumen computed tomography dose index, DLP: Dosis-Längen-Produkt, Gy: Gray, Sv: Sievert
Quelle: HRCT der Lunge, Hamer/Rehbock, Springer Verlag

* Konversionsfaktor 0,018 mSv/mGy×cm

► **Tab. 8e** Low-dose-CT: Anpassung des Strom-Zeit-Produkts (mAs) an den BMI.

Habitus	BMI (kg/m ²)	mAs	CTDIvol (mGy)	DLP (mGy×cm)	effektive Dosis* (mSv)
schlank	≤21	14	≤1,2	≤43	≤0,77
normal	22–28	20	≤1,7	≤60	≤1,08
kräftig	29–34	28	≤2,4	≤85	≤1,53
sehr kräftig	>34	40	≤3,4	≤120	≤2,16

BMI: Body-Mass-Index, CTDIvol: volumen computed tomography dose index, DLP: Dosis-Längen-Produkt, Gy: Gray, mAs: Milliampere-Sekunde, Sv: Sievert
nach: Nagel HD, Hering KG, Hieckel HG et al. (2017) Protokollempfehlungen der AG DRauE zur Durchführung von Low-Dose-Volumen-HRCT-Untersuchungen der Lunge. Mitteilungen der DRG; R Fo; 189: 553–575

* Konversionsfaktor 0,018 mSv/mGy×cm

► **Tab. 9** Empfehlungen zur Thorax-CT in der Diagnostik der ILD.

Empfehlung
1. dünn-schichtige Volumen-CT in Spiraltechnik; rekonstruierte Schichtdicke maximal 1,5 mm, inspiratorischer Atemanhalten, im Normalfall nativ
2. ergänzende dünn-schichtige sagittale und koronare MPR, koronare MPR, optional MinIP oder MIP-Reformatierungen
3. Aquisitionszeit < 10 s durch hohen Pitchfaktor (1,5–2), mind. 16-Zeilen-CT mit Subsekunden-Rotationszeit
Empfehlung
ergänzende Expirationsserie oder Bauchlage je nach Fragestellung und Patientenalter

ohne Hinweise auf eine andere ILD oder bei radiologischen Zeichen einer LAM und passenden weiteren Befunden.

Die BAL-Technik sowie die Referenzwerte der Differenzialzytologie sind international nicht standardisiert [93]. Es gibt jedoch eine Reihe von Leitlinien und Empfehlungen, die für den klinischen Einsatz gültig sind [92, 94, 95].

Die BAL-Befunde sollten nie isoliert interpretiert werden, sondern im Kontext von Klinik, Laborwerten und der Bildgebung. BAL und TBB werden häufig kombiniert angewendet und können komplementäre Befunde liefern. Bei bestimmten, meist seltenen ILDs ist der BAL-Befund sehr spezifisch oder sogar pathognomonisch, sodass ohne Weiteres eine Diagnose gestellt werden kann (► **Tab. 11**). Viele dieser ILDs gehören zur Gruppe der alveolären Füllungssyndrome, bei denen die Alveolarräume mit pathologischem Material gefüllt sind, welches gut durch die BAL gewonnen werden kann [96].

Bei anderen ILDs sind die BAL-Befunde nicht diagnostisch, sie können jedoch die Differenzialdiagnose eingrenzen, immer in der Gesamtschau der klinischen Befunde und nach Diskussion im ILD-Board. Die Liste dieser Krankheiten mit einem lym-

phozytären, neutrophilen, eosinophilen oder gemischten Zellmuster ist lang (► **Tab. 12**) [97]. Bei einer Lymphozytose kann weiter differenziert werden in Krankheiten mit erhöhtem, normalem oder erniedrigtem CD4-/CD8-Quotient. Beispiele sind die Sarkoidose, bei denen 50–60% der Patient:innen einen erhöhten CD4-/CD8-Quotienten aufweisen, der Quotient kann jedoch bei 15% auch erniedrigt sein [98]. Umgekehrt ist bei der exogen allergischen Alveolitis der Quotient meistens erniedrigt oder im Normbereich, kann jedoch v. a. bei chronischer EAA auch erhöht sein [99].

Folgenden Empfehlungen schließen wir uns an:

Empfehlungen zur BAL in der nationalen Leitlinie zur Diagnostik der IPF:

Bei allen Patient:innen mit neu entdeckter ILD unklarer Ursache und klinischem Verdacht auf eine IPF soll eine BAL durchgeführt werden, wenn das HRCT kein eindeutiges UIP-Muster zeigt. Bei Vorliegen eines UIP-Musters im HRCT kann eine BAL durchgeführt werden, wenn konkrete Hinweise für eine alternative Genese der Erkrankung vorliegen [100].

► **Tab. 10** HRCT-Muster bei ILDs (siehe **Supplement Abb. S1**).

HRCT-Zeichen	Verteilung
UIP (Muster)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Honigwaben ▪ fein- und/oder grobmaschige irreguläre Retikulationen ▪ Traktionsbronchiektasen/-bronchiolektasen ▪ Milchglastrübung nur innerhalb Retikulationen oder im Verlauf neu bei Exazerbation ▪ Volumenverlust 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ basal und peripher betont ▪ heterogen
NSIP (Muster)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milchglas ▪ fein- und/oder grobmaschige irreguläre Retikulationen ▪ Traktionsbronchiektasen/-bronchiolektasen ▪ diskrete Konsolidierungen möglich ▪ später Honigwaben möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ basal betont ▪ peripher oder peribronchovaskulär betont ▪ Aussparung des subpleuralen Raums möglich ▪ homogen
Exogen allergische Alveolitis (Erkrankung)	
– nicht-fibrosierender Subtyp	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milchglastrübungen ▪ Milchglasnoduli bis 5 mm Größe ▪ Mosaikmuster (durch Air trapping oder Drei-Dichte-Zeichen) ▪ selten: Zysten ▪ selten: Konsolidierungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diffus und symmetrisch (sowohl axial als auch kraniokaudal) ▪ zentrilobulär ▪ vereinzelt, innerhalb von Milchglas
– fibrosierender Subtyp	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ fein- und/oder grobmaschige irreguläre Retikulationen ▪ Traktionsbronchiektasen/-bronchiolektasen ▪ Honigwaben möglich, jedoch nicht dominant ▪ Milchglastrübung/Milchglasnoduli ▪ Mosaikmuster (durch air trapping oder Drei-Dichte-Zeichen) ▪ selten; Zysten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fleckig unter Einbezug aller Lappen ▪ Dominanz in Oberlappen möglich ▪ anteilig peribronchovaskulär möglich ▪ relative Aussparung der dorsobasalen Rezessus möglich
OP (Muster)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konsolidierungen mit positivem Bronchopneumogramm und Milchglastrübungen, oft anteilig scharf begrenzt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unregelmäßig beidseits verteilt, Betonung der Mittel- und Unterfelder, ▪ peripher, peribronchovaskulär, perilobulär Wechselnde Lokalisationen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reversed halo (Atoll-Zeichen) 	
Sarkoidose (Erkrankung)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphadenopathie, z. T. partiell verkalkt, ggf. zunehmende Verkalkung über Zeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediastinal und bilär, meist symmetrisch
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noduli (Größe: initial als Milchglasnoduli bis spätere Konglomerate von mehreren Zentimetern Durchmesser, in fortgeschrittenerem Zustand mit innenliegenden Traktionsbronchiektasen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ perilymphatisch ▪ Betonung der zentralen Mittel- und Oberfelder
<ul style="list-style-type: none"> ▪ selten Mosaikmuster durch Air trapping 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multifokal
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konglomerate mit innenliegenden Traktionsbronchiektasen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zentral betont
<ul style="list-style-type: none"> ▪ selten Retikulationen, Honigwaben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Betonung der Mittel- und Oberfelder oder unspezifisch
RB/RB-ILD (Erkrankung)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milchglasnoduli 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zentrilobulär ▪ Oberlappen und Unterlappenspitzen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Milchglastrübung 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchialwandverdickungen 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ oft begleitend andere Zeichen des Tabakrauchabusus (Emphysem, Air trapping) 	

► Tab. 10 (Fortsetzung)

HRCT-Zeichen	Verteilung
DIP (Erkrankung)	
<ul style="list-style-type: none"> flächige Milchglastrübung kleinzystische Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> dorsobasale, subpleurale Unterlappen betont
<ul style="list-style-type: none"> selten: feinmaschige Retikulation 	<ul style="list-style-type: none"> dorsobasale, subpleurale Unterlappen betont
Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (Erkrankung)	
<ul style="list-style-type: none"> Noduli (weichteildicht, Diameter zwischen 1 und 10 mm, mit oder ohne Kavitation) 	<ul style="list-style-type: none"> zentrilobulär, peribronchiolär betont in den Ober- und Mittelfeldern Aussparung der Lungenbasis
<ul style="list-style-type: none"> Zysten (bizarr konfiguriert) 	
<ul style="list-style-type: none"> oft begleitend andere Zeichen des Tabakrauchabusus (Emphysem, Bronchialwandverdickungen, Air trapping) 	
Eosinophile Pneumonie (Erkrankung)	
Akute eosinophile Pneumonie	
<ul style="list-style-type: none"> Milchglastrübungen Konsolidierungen Verdickung der interlobulären Septen bronchiales Cuffing Pleuraergüsse 	<ul style="list-style-type: none"> uncharakteristisch
<ul style="list-style-type: none"> selten: Noduli (unscharf begrenzt) 	<ul style="list-style-type: none"> zentrilobulär
Chronische eosinophile Peumonie	
<ul style="list-style-type: none"> Konsolidierungen Milchglastrübungen 	<ul style="list-style-type: none"> betont in der Peripherie der Oberlappen Migration
DAD (Muster)	
akute exsudative Phase	
<ul style="list-style-type: none"> Milchglastrübungen, crazy paving Konsolidierungen 	<ul style="list-style-type: none"> diffus, Milchglastrübungen ventral der Konsolidierungen
subakute proliferative Phase	
<ul style="list-style-type: none"> Abnahme der Milchglastrübungen und Konsolidierungen irreguläre Retikulationen bronchiale Dilatation 	<ul style="list-style-type: none"> betont in den ventralen Lungenpartien
chronisch-fibrosierende Phase	
<ul style="list-style-type: none"> irreguläre Retikulationen Traktionsbronchiektasen Honigwaben Architekturstörung 	<ul style="list-style-type: none"> betont in den ventralen Lungenpartien
LIP (Muster)	
<ul style="list-style-type: none"> Milchglas glatte oder noduläre Verdickung der interlobulären Septen Noduli (meist milchglasdicht) Zysten (können auch einziges Zeichen sein) 	<ul style="list-style-type: none"> uncharakteristisch zentrilobulär und subpleural, betont in den Unterfeldern Perivaskulär, betont in den Unterfeldern
LAM (Erkrankung)	
<ul style="list-style-type: none"> multiple Zysten, ebmäßig rund oder ovoid, glatte, dünne Wand, Größe 2–30 mm bei tuberöser Sklerose selten Noduli (meist 1–3 mm): selten Chylothorax 	<ul style="list-style-type: none"> diffus zentrilobulär
<ul style="list-style-type: none"> begleitend selten abdominell chylöser Aszites, renale Angiomyolipome oder retroperitoneale Lymphangioliomyome 	

► **Tab. 10** (Fortsetzung)

HRCT-Zeichen	Verteilung
Alveolarproteinose (Erkrankung)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crazy paving ▪ selten: Konsolidierungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ landkartenartig, Aussparung der Lungenperipherie, der Lungenspitzen und der kostophrenischen Winkel
Pleuroparenchymale Fibroelastose (Muster)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ pleurale Verdickungen, angrenzende subpleurale Konsolidierung mit eingelagerten Traktionsbronchiektasen, angrenzend feinmaschige irreguläre Retikulationen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peripherie der Lunge, betont in den Ober- und Mittelfeldern
Hamer/Rehbock (2023) HRCT der Lunge. Springer, Heidelberg	

► **Tab. 11** Diagnostische BAL-Befunde.

BAL-Befund	Diagnose
Pneumocystis jirovecii, Pilze, CMV-transformierte Zellen	opportunistische Infektion
milchiger bzw. bräunlich-trüber Rückgewinn, PAS-positive nicht-zelluläre Korpuskel, amorpher Debris, schaumige Makrophagen	Alveolarproteinose
Hämosiderin-beladene Makrophagen, intrazytoplasmatische Erythrozytenfragmente in Makrophagen	alveoläres Hämorrhagiesyndrom
maligne Zellen solider Tumoren, Lymphom-, Leukämiezellen	Malignität
Staubpartikel in Makrophagen, Asbestkörperchen	Staubexposition/Asbestose
Lipid-beladene Makrophagen (Fettfärbung)	chronische Aspiration
Eosinophile > 25 %	eosinophile Pneumonie
positiver Lymphozyten-Transformationstest auf Beryllium	chronische Berylliose
CD1a-positive Langerhans-Zellen vermehrt	Langerhanszell-Histiozytose
atypische hyperplastische Pneumozyten	diffuser Alveolarschaden, medikamenten-induzierte Reaktion

► **Tab. 12** Differenzialzytologie der BAL und assoziierteILDs.

BAL-Differenzialzytologie	Mögliche Diagnosen
Neutrophilie (± Eosinophilie)	idiopathische pulmonale Fibrose, fibrotische nicht spezifische interstitielle Pneumonie, desquamative interstitielle Pneumonie, Kollagenosen, Asbestose, ARDS, bakterielle Pneumonie, Bronchiolitis
Eosinophilie	eosinophile Pneumonien, Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, desquamative interstitielle Pneumonie, medikamenteninduziert
Lymphozytose	Sarkoidose, exogen allergische Alveolitis, kryptogene organisierende Pneumonie, zelluläre nicht spezifische interstitielle Pneumonie, medikamenteninduziert, lymphozytäre interstitielle Pneumonie, Kollagenosen
gemischtförmig (Lymphozyten/neutrophile Granulozyten/eosinophile Granulozyten)	kryptogene organisierende Pneumonie, chronische exogen allergische Alveolitis, nicht spezifische interstitielle Pneumonie, Kollagenosen
Rauchermakrophagen	respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, desquamative interstitielle Pneumonie, Langerhanszell-Histiozytose
Schaumzellen	Amiodaron, exogen allergische Alveolitis

Empfehlungen zur BAL in der internationalen EAA-Leitlinie (ATS/JRS/ALAT):

Bei Patient:innen mit Hinweisen auf eine akute EAA ohne Fibrose im CT oder eine chronische EAA ohne Fibrose im CT soll eine BAL durchgeführt werden, bei Hinweisen auf eine chronische EAA mit Fibrose sollte eine BAL durchgeführt werden [71].

In einer Metaanalyse zur BAL-Lymphozytose bei chronischer EAA fand sich in 42 berücksichtigten Arbeiten ein gepoolter Mittelwert von 43% Lymphozytose, in der Untergruppe mit fibrosierender EAA war er ähnlich hoch mit 44%. Alle anderen ILDs hatten niedrige Prozentsätze, 10% bei IPF, 23% bei anderen IIPs, 23% bei CTT-ILDs und 31% bei Sarkoidose. Eine BAL-Lymphozytose von >20% hat eine Sensitivität von 68% und Spezifität von 73%, eine chronische EAA von einer IPF zu unterscheiden [101]. Somit hat eine deutliche BAL-Lymphozytose einen diagnostischen Zusatznutzen zur Unterscheidung einer chronischen EAA von anderen fibrotischen ILDs [102].

Bei unbestimmtem (indeterminate für) UIP-Muster im HRCT kann die BAL ebenfalls hilfreich sein. Es zeigte sich, dass bei diesen Patient:innen eine BAL-Lymphozytose von >20% bei 15% zur Änderung der Diagnose führte, in den meisten Fällen von einer IPF zur exogen allergischen Alveolitis [103].

Bei Patient:innen mit fibrotischer ILD kann eine BAL-Lymphozytose ggf. darauf hinweisen, dass die Krankheit auf anti-inflammatorische Therapie ansprechen bzw. eine günstige Prognose aufweisen wird [104–106]. Bei Patient:innen mit systemischen Autoimmunerkrankungen korreliert eine leicht- bis mittelgradige Neutrophilie eher mit fortgeschrittener fibrotischer ILD [107].

Gewinnung von Biopsiematerial in der Diagnostik der ILD

Endobronchialer Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA)

Bei unklarer mediastinaler bzw. hilärer Lymphadenopathie stellt der endobronchiale Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) heute die Methode der ersten Wahl in der Diagnostik dar. Im Gegensatz zu onkologischen Fragestellungen, bei welchen ein systematisches Lymphknoten-Staging unabdingbar ist [108], steht bei den ILD eine grundsätzliche Zytologie/Histologie-Gewinnung aus den (vergrößerten) Lymphknoten im Vordergrund. Das bronchoskopische Vorgehen unterscheidet sich im Hinblick auf die Materialgewinnung hierbei nicht von einem onkologischen Vorgehen [108]: Es sollten pro avasierter Lymphknoten-Station 2–3 repräsentative Proben gewonnen werden. Zudem sollte beachtet werden, dass teilweise auch der Endo-Ösophageale Ultraschall (EUS) mittels des EBUS-Bronchoskops einen geeigneten Zugang zu bestimmten Lymphknotenstationen darstellen kann (z. B. Stationen 2, 4 und 7).

Klassisches Indikationsgebiet für eine EBUS-TBNA bei den ILD stellt die Sarkoidose mit einer hohen diagnostischen Trefferwahrscheinlichkeit dar. Dabei müssen stets die weiteren Differenzialdiagnosen bedacht und auch dem Pathologen genannt werden (z. B. Tuberkulose, Lymphom, Lymphknoten-Metastasen etc.), ggf. empfiehlt sich auch eine mikrobiologische/mykobak-

terielle Kultur aus einem Aspirat. Eine nicht wegweisende EBUS-TBNA schließt die vermutete Verdachtsdiagnose nicht aus und erfordert ggf. ein invasiveres Vorgehen z. B. mittels Mediastinoskopie (CAVE: Narbenkeloide bei Sarkoidose).

Transbronchiale Zangenbiopsie in der Diagnostik der ILD

Die transbronchiale Zangenbiopsie (TBB) eignet sich vorzugsweise für ILDs mit zentrilobulärer Verteilung, da auch Proben von wenigen Millimetern Größe zur Diagnosebestätigung ausreichend sein können. Die ideale Zahl der Proben ist von der Verteilung der zugrundeliegenden ILD (fleckig vs. diffus) abhängig und liegt zwischen 4 und 6 Proben [109–113]. Über die diagnostische Trefferquote der TBB in Abhängigkeit der genutzten Zange (gezahnte vs. gewölbte Schneidekante) liegt nur eine begrenzte Datenlage vor. Eine prospektive Beobachtungsstudie zeigte eine höhere Trefferquote durch die Anwendung einer gezahnten Zange [111], wobei eine prospektive randomisierte Studie an 150 Patient:innen mit v. a. Sarkoidose eine ähnliche Trefferquote für beide Zangenarten aufwies. Allerdings war die Komplikationsrate mit der gezahnten Zange höher [114]. Bei einer weiteren Studie an 44 Patient:innen unterschied sich die Trefferquote je nach Zangenart nicht, jedoch war die Komplikationsrate höher mit der gewölbten Zange [115]. Obwohl der diagnostische Wert der TBB bei den fibrosierenden ILDs sehr gering ist [116], können ggf. alternative Diagnosen wie z. B. Infekte mittels Zangenbiopsat ausgeschlossen werden [109]. Die internationale [117] und deutsche Leitlinie zur Diagnostik der IPF [100], die mehr als 900 Studien hinsichtlich der diagnostischen Rolle der TBB bei ILD berücksichtigte, schloss in ihre Analyse nur Studien ein, die die diagnostische Trefferquote der TBB auf der Grundlage von interdisziplinär-basierten Entscheidungen ermittelten [118–123]). Bei der Auswertung dieser Studien zeigte sich, dass die gewonnenen Proben in mehr als drei Viertel der Fälle qualitativ ausreichend waren (78%), wobei in knapp der Hälfte (43%) der Fälle eine spezifische Diagnose gestellt werden konnte (57% blieben unklassifizierbar). Die diagnostische Trefferquote, ohne Berücksichtigung der Qualität der Proben, betrug 36%. Eine erhebliche Einschränkung dieser Studien besteht darin, dass keine Stratifizierung der Patient:innen nach HRCT-Muster durchgeführt wurde. Die vor kurzem publizierte CHILL-Studie untersuchte die diagnostische Trefferquote der sequenziell durchgeführten Zangenbiopsie, Kryobiopsie und chirurgische Lungenbiopsie (durch VATS) bei Patient:innen mit Verdacht auf fibrosierende ILD; die endgültige Diagnose basierte auf einer multidisziplinären ILD-Board-Entscheidung [124]. Die Trefferquote der TBB war sehr niedrig (12,5%) im Vergleich zur Kryobiopsie (62,5%) und VATS (94%). Die niedrige Patient:innen-Anzahl (n = 16) und die fachärztlich pathologische Auswertung durch nur eine Person sind allerdings als deutliche Limitation der Studie zu betrachten.

Zusammenfassend wird die TBB in der Diagnostik einer fibrosierenden ILD mit definitivem radiologischem UIP-Muster nicht empfohlen. Beim Vorliegen dieses Musters scheint wohl die Komplikationsrate der TBB mit 10% höher als beim Vorliegen

anderer Muster (siehe unten). Vereinzelt Prozeduren-bezogene Todesfälle wurden bei IPF nur in früheren Studien berichtet [100, 125].

Bei den sonstigen ILDs ist die Datenlage anders zu bewerten. Obwohl bei exogen allergischer Alveolitis die genaue diagnostische Aussagekraft der TBB unbekannt ist [116, 126], zeigt eine größere Studie an 155 Patient:innen mit einer mittels MDD bestätigten EAA-Diagnose, dass insgesamt 40% der Proben charakteristische Histologie-Befunde für eine EAA aufwiesen. Hinweisende Befunde, wie Granulome, Riesenzellen, entzündliche Bronchiolitis oder zelluläre-interstitielle Infiltrate, wurden bei 46% der Patient:innen mit chronischer EAA mit Fibrose im CT und 53% mit chronischer EAA aber ohne Fibrose im CT nachgewiesen [127]. Die ATS-Leitlinie 2020 zur Diagnose der EAA gibt eine schwache positive Empfehlung zur Durchführung der TBB bei nicht-fibrotischer EAA, jedoch nicht bei fibrotischer EAA [71]. Ob eine bessere Trefferquote durch die Kombination von TBB und BAL-Differentialzytologie erreicht werden kann, muss durch weitere Studien validiert werden [116, 128].

Bei Sarkoidose liegt die diagnostische Wertigkeit der TBB ohne EBUS bei 71%, mit EBUS steigt sie auf 87% [55, 129]. Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie mit Cross-Over-Design (TBB vs. TBLC) wiesen eine deutlich niedrigere Trefferquote für die durch TBB als TBLC gewonnenen Proben auf (35% vs. 59%) [130]. Wegen der niedrigen Fallzahl (n=17) müssen die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse allerdings mit Vorsicht interpretiert werden.

Bezüglich anderer seltenerer ILDs ist eine (schwache) positive Empfehlung für die Durchführung der TBB in der Leitlinie zur Diagnostik der Lymphangioliomyomatose zu finden [131]. Diese Empfehlung basiert auf insgesamt 12 Fallserien, die größte mit 109 Patient:innen aus China: Die berichtete Trefferquote betrug hier 50% [132]. Zwei Umfragen bei über 1000 Patient:innen mit LAM erwiesen eine Trefferquote von 53% bei insgesamt 63 Patient:innen, die eine TBB bekamen [133]. Man kann spekulieren, dass die Trefferquote der TBB von der Ausbreitung der zystischen Läsionen in der Lunge abhängt, wobei hierfür keine Evidenz vorliegt. Die Komplikationsrate betrug etwa 14% (Pneumothoraces: 6%). Bei zwei weiteren Fallserien war die Komplikationsrate mit 2% deutlich niedriger [134, 135]. Die Autoren der LL betonen, dass die TBB bei ausgewählten Patient:innen mit LAM durchgeführt werden sollte, nachdem das Komplikationsrisiko sorgfältig evaluiert worden ist.

Bei pulmonaler Alveolarproteinose kann eine TBB angedacht werden, wenn die Integration aller anderen Befunde (HRCT, BAL und Laborwerte) nicht weiterführend ist [136]. Eine japanische Studie an 150 Patient:innen mit Alveolarproteinose, die eine TBB und BAL erhielten, zeigte eine Trefferquote von 81% allein und 98% in Kombination mit der BAL [137]. Die Studie ergab ein Pneumothorax-Risiko in 3,5% und minimale Blutungen in 7,0% der Fälle.

Zusammenfassende Evidenz zur TBB

Bei Durchführung einer TBB zur diagnostischen Sicherung einer vermuteten idiopathischen interstitiellen Pneumonie bleiben etwa 64% der Fälle unklassifizierbar. In 36% der Fälle kann eine

spezifische Diagnose erreicht und somit eine chirurgische Biopsie vermieden werden.

Bei ILDs wie der Sarkoidose und akuter oder chronischer EAA ohne Fibrose und bei selteneren diffusen Lungenparenchymerkrankungen kann eine Diagnose in 50–90% der Fälle, abhängig von der Verteilung der Veränderungen, erreicht werden.

Eine transbronchiale Biopsie soll daher in der Diagnostik der ILD mit sicherem UIP-Muster im HRCT nicht durchgeführt werden [100], bei anderen fibrosierenden Mustern ist die Aussagekraft limitiert. Bei V. a. eine Sarkoidose wird eine TBB empfohlen.

Stellenwert der Kryobiopsie in der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen

In der Diagnostik fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) galt die chirurgische Lungenbiopsie bisher als Goldstandard zur Gewinnung von Lungengewebe. Als Alternative hat sich jedoch in den letzten Jahren die sog. transbronchiale Kryobiopsie (TBLC) etablieren können, die erstmalig im Jahr 2009 in der Diagnostik von ILDs beschrieben wurde [138]. Bei der TBLC wird eine Kryosonde über den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskops in der Lungenperipherie platziert und aktiviert. Basierend auf dem Joule-Thomson-Effekt kommt es zu einer raschen Abkühlung der Spitze der Sonde. Dabei werden, in Abhängigkeit verschiedener Faktoren (z. B. dem Flaschendruck oder der Sondengröße), Temperaturen zwischen -35°C und -50°C an der Spitze der Sonde erreicht und das umliegende Gewebe angefroren, das dann aus dem Gewebeverband gelöst und extrahiert werden kann. Durch diese Technik lassen sich je nach verwendeter Sonde und Gefrierzeit Lungengewebsbiopsate mit einem Durchmesser zwischen ca. 5–10 mm gewinnen, die im Gegensatz zu Zangenbiopsien keine Quetschartefakte aufweisen.

Erstmalig empfahlen die Mitglieder der Deutschen IPF-Leitlinie im Jahr 2021 [139] auf dem Boden der damals vorliegenden Daten die TBLC der chirurgischen Biopsie aus mehreren Gründen in der Diagnostik der IPF vorzuziehen. Einerseits, da im Verhältnis die diagnostische Aussagekraft und die Nebenwirkungsraten im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie als vergleichbar betrachtet wurden und die Kosten der TBLC geringer als die einer chirurgischen Biopsie sind. Andererseits zeigen einige Daten, dass mittels TBLC auch Patient:innen mit einer fortgeschritteneren ILD im Gegensatz zu einer chirurgischen Lungenbiopsie mit vertretbarem Risiko biopsiert werden können. V. a. bei älteren und ggf. komorbiden Patient:innen würde dies die Rate an unklassifizierbaren Fällen reduzieren.

In der Vorbereitung der aktuellsten internationalen Leitlinie zur IPF und PPF wurde eine erneute systematische Literatursuche durchgeführt [140]. Diese fasste zusammen, dass die diagnostische Aussagekraft einer TBLC 80% (95%-KI 76–83%) bei Patient:innen mit verschiedenen ILDs betrug. Komplikationen einer TBLC waren Blutungen in 30% (95%-KI 20–41%) und ein Pneumothorax in 8% (95%-KI 6–11%) der Fälle. Eine TBLC-assoziierte Mortalität, schwere Blutung, ein prolongierter Pneumothorax, akute Exazerbationen, respiratorisches Versagen und respiratorische Infekte waren sehr selten. Allerdings

war die methodologische Qualität der Evidenz aufgrund unkontrollierten Studiendesigns, nicht konsekutiver Rekrutierung und inkonsistenter Ergebnisse sehr gering.

Die Expertengruppe schließt sich diesen Überlegungen an. Dies auch unter Berücksichtigung des Aspekts, dass eine TBLC weniger invasiv als eine chirurgische Lungenbiopsie ist.

Zusammenfassung zur TBLC

Bei Patient:innen mit v. a. eine fibrosierende ILD, bei denen interdisziplinär die Indikation zu einer Lungenbiopsie gestellt wurde, soll – in Zentren mit Expertise in der Durchführung und histopathologischen Interpretation – eine transbronchiale Kryobiopsie als primäres Biopsieverfahren durchgeführt werden [117].

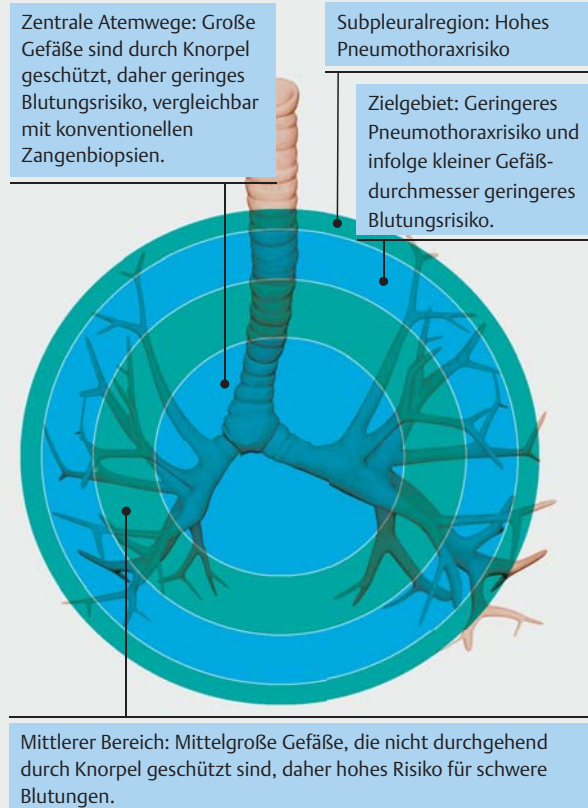
Die Leitliniengruppe empfiehlt (in Anlehnung an eine Expertenkommission [141], die Deutsche IPF-Leitlinie [100] und die Leitlinie der CHEST [142]) folgende Aspekte zur Technik und Sicherheit der transbronchialen Kryobiopsie unbedingt zu beachten (► **Abb. 5**).

Technikaspekte der TBLC

- Wir empfehlen die TBLC in Intubation in tiefer Anästhesie oder Vollnarkose durchzuführen. Diese sollte in einem auch mit Notfallequipment ausgestatteten Endoskopie- oder OP-Raum durchgeführt werden.
- Wir empfehlen für das Atemwegsmanagement entweder einen Tubus (idealerweise in Kombination mit einem Bronchusblocker/Fogarty-Katheter zur [präventiven] Blutungskontrolle) oder eine Bronchoskopie in starrer Technik. Hierbei kann ggf. auf eine Balloneinlage verzichtet werden.
- Wir empfehlen, mindestens 2 Biopsien aus mindestens 2 verschiedenen Lokalisationen (entweder Segmenten oder Lappen) 1 cm von der viszeralen Pleura entfernt zu entnehmen. Falls möglich, sollten hierbei mindestens 5 mm durchmessende Kryobiopsien gewonnen werden.
- Wir empfehlen für die TBLC eine kleinere Sonde (1,9 mm) zu verwenden.
- Wir empfehlen, die Biopsien unter Durchleuchtung durchzuführen.
- Ort und Anzahl der Biopsien sollten prä-interventionell festgelegt werden und nicht in Arealen ausgeprägter Fibrose erfolgen.
- Die Interventionen sollten in einem Zentrum, das in der Durchführung solcher Eingriffe und des Komplikationsmanagements sehr erfahren ist, durchgeführt werden.

Sicherheitsaspekte der TBLC

- Die wesentlichsten Risiken sind Pneumothorax und Blutung. In Einzelfällen wurden akute Exazerbationen und Todesfälle beschrieben.
- Kontraindikationen einer TBLC sind:
 - Blutungsdiathesen, eine fortgeführte Medikation mit Antikoagulantien, mit Thienopyridinen, anderen neuen Thrombozytenaggregationshemmern sowie eine Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen $<50 \times 10^9/L$. Eine Monotherapie mit ASS 100 mg stellt **keine** Kontraindikation zu einer TBLC dar.



► **Abb. 5** Aspekte zur Lokalisation der TBLC [100, 141]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028> [rerif]

- eine wahrscheinliche (PAPsys >40 mmHg in der transthorakalen Echokardiografie) oder nachgewiesene pulmonale Hypertonie (PAPmean >20 mmHg im Rechtsherzkatheter), da die Blutungsbereitschaft hierbei mutmaßlich erhöht ist.
- eine relevante lungenfunktionelle Einschränkung mit einer FVC $<50\%$ und/oder DLCO-SB $<30\%$ Soll.
- relevante Komorbiditäten (z. B. manifeste Herzinsuffizienz, schweres Lungenemphysem).

Chirurgische Lungenbiopsie in der Diagnostik der ILD

Die Indikation zur chirurgischen Lungenbiopsie soll interdisziplinär gestellt werden, optimalerweise in einer MDD-/ILD-Board. I.d.R. sollte eine chirurgische Biopsie nach nicht aussagekräftiger TBLC erfolgen.

Hintergrund: Im Jahr 2011 wurden erstmals gemeinsam von der ATS, ERS, JRS und ALAT offizielle Empfehlungen zur Diagnostik und dem Management der IPF veröffentlicht [143] und im Jahr 2018 [144] überarbeitet. Hier wird auf ein interdisziplinäres Team bestehend aus Spezialisten für interstitielle Lungenerkrankungen aus Pneumologie, Pathologie, Radiologie (und Thoraxchirurgie) verwiesen, in dem gemeinsam die Indikation zur chirurgischen Lungenbiopsie gestellt werden sollte.

Aus unserer Sicht soll eine Lungenbiopsie durch ein minimalinvasives Verfahren einer offenen Operation vorgezogen werden.

Hintergrund: Die chirurgische Lungenbiopsie ist seit mehr als einem halben Jahrhundert fester Bestandteil in der IL-Diagnostik und wurde seit Mitte der 1950er- und 1960er-Jahre offen über eine Thorakotomie durchgeführt [145–147]. Mitte der 1990er-Jahre zeigten Krasna et al. die sichere Anwendung der thorakoskopisch durchgeführten Lungenbiopsie durch eine atypische Keilresektion mittels Klammernahtgerät bei IL-D-Patient:innen [148]. In einer randomisiert kontrollierten Studie zeigten Miller et al. eine Nichtunterlegenheit der thorakoskopisch durchgeführten Lungenbiopsie bei 42 Patient:innen in Bezug auf postoperativen Wundschmerz, Schmerzmittelbedarf, Lungenfunktionsparameter, Drainage-Liegedauer, OP-Zeiten und Krankenhausaufenthaltsdauer [149].

Eine chirurgische Lungenbiopsie sollte aus mindestens zwei unterschiedlichen Lungenlappen an zuvor interdisziplinär festgelegter Lokalisation, basierend auf aktuellen CT-morphologisch identifizierten Veränderungen entnommen werden. Das Biopsiematerial darf dabei nicht gequetscht werden, um die Lungenarchitektur nicht zu verändern und Quetschartefakte zu verhindern. Bezirke mit ausgedehnter Fibrose sollten nicht biopsiert werden.

Hintergrund: Flint et al. hielten 1995 zunächst die Entnahme einer Lungenbiopsie aus einem zuvor radiologisch definierten Areal mit einem Durchmesser von 2 cm oder größer für ausreichend, um eine histopathologische Diagnose stellen zu können, da zwischen den einzelnen Proben pro Patient:in keine signifikanten Unterschiede gefunden werden können [150]. Auch Fibla et al. konnten im Rahmen ihrer retrospektiven Propensity Score Matching-Analyse mit 311 IL-D-Patient:innen keinen signifikanten Unterschied bei der Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Anzahl entnommener Biopsien nachweisen [151]. Khalil et al. wiesen bei Patient:innen, bei denen mehrere Lungenbiopsien entnommen wurden, eine signifikant längere Thoraxdrainagen-Verweildauer und einen längeren Krankenhausaufenthalt nach [152]. Im Gegensatz hierzu konnten Monaghan et al. [153] und Flaherty et al. [154] zeigen, dass in unterschiedlichen Lungenbiopsien aus unterschiedlichen Lungenlappen einer Patient:in unterschiedliche histopathologische Muster nachgewiesen werden können. Dies führte zu der Empfehlung zur Entnahme von mindestens zwei Lungenbiopsien aus unterschiedlichen Lungenlappen bei der 2008 publizierten Leitlinie der British Thoracic Society zur IL-Diagnostik [155] und der 2011 veröffentlichten gemeinsamen Empfehlung der ATS/ERS/JRS/ALAT [143].

Die chirurgische Lungenbiopsie ist ein sicheres Verfahren mit hoher diagnostischer Treffsicherheit.

Hintergrund: Eine Literaturrecherche im Rahmen der überarbeiteten Empfehlungen zur Diagnostik und Management der IPF [156] schloss insgesamt 26 Studien ein: Wurde die diagnostische Treffsicherheit angegeben (11 von 26 Studien), war eine definitive Diagnose in 88,2% der Fälle möglich. Die im Studien-

Pooling ermittelte Mortalität (6 aus 26 Studien eingeschlossen) wird mit 1,7% angegeben. Das perioperative Komplikationsspektrum umfasst Exacerbationen der Grunderkrankung mit 6,1% (15 aus 26 Studien) sowie leichte (7 Studien) bis schwere (4 Studien) Blutungen in 0,8% bzw. 0,2% der durchgeführten Operationen. Von einer protrahierten Lungenparenchym-Fistelung wird in 13 der 26 Studien berichtet (5,9%). Eine Infektion der Atemwege trat in 6,5% der Patient:innen (9 Studien), neuropathische Schmerzen/Postthorakotomie-Syndrom in 4,5% (1 Studie) und Wundheilungsstörungen in 3,3% der Patient:innen (4 Studien) auf. Aufgrund des Studiendesigns – es handelt sich hauptsächlich um retrospektive Fallserien intubiert durchgeführter Operationen – gehen die Autor:innen von einer schwachen Datenlage als Basis ihrer Empfehlungen aus. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen zwei Registerstudien von Hutchinson et al. zur Morbidität und Mortalität nach chirurgischer Lungenbiopsie bei ungeklärter IL-D in den USA zwischen 2000–2011 [14] sowie in England zwischen 1997–2008 [157]. In den USA konnten 32022 und in England 2820 Patient:innen analysiert werden. Die 30-Tages-Mortalität betrug in beiden Kohorten jeweils 1,7%. Als Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit konnten sowohl in den USA als auch England das männliche Geschlecht, ein fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten sowie ein offener Operationszugangsweg identifiziert werden. Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2013 von Kayatta et al. definiert die chirurgische Lungenbiopsie als Goldstandard [158]. Hier wurde die operativ gewonnene Histologie mit der präoperativen HRCT-Bildgebung verglichen. Bildmorphologisch gelang eine Diagnosestellung bei 14,6% der 194 eingeschlossenen Patient:innen, wohingegen die chirurgische Lungenbiopsie bei 88,6% der Patient:innen zu einer Diagnose führte. Als Risikofaktoren für eine erhöhte 30-Tages-Mortalität wurden ein fortgeschrittenes Alter sowie präoperative Sauerstoff- und/oder Respirator-Abhängigkeit identifiziert. Sie führten dies jedoch auf die deutlich fortgeschrittene Grunderkrankung und nicht auf die chirurgische Prozedur per se zurück. Lieberman et al. kommen in ihrer retrospektiven Analyse von 47 Patient:innen nach chirurgischer Lungenbiopsie in 13% der Fälle zu einer Änderung der präoperativ bestimmten Diagnose und zu einer Änderung des Therapieregimes bei 51,1% aufgrund des Erkenntnisgewinns der chirurgischen Lungenbiopsie.

Empfehlung: Die Möglichkeit einer chirurgischen Lungenbiopsie unter Spontanatmung (sog. „Wach-VATS“) ist zu prüfen, insbesondere bei Vorliegen einer kompromittierten Lungenfunktion oder fehlender Narkosefähigkeit und soll nur von einem erfahrenen Team aus Thoraxchirurgie und Anästhesie durchgeführt werden.

Hintergrund: Im letzten Jahrzehnt wurden zunehmend beatmungsassoziierte Lungenschäden durch die übliche Doppellumenintubation und Einlungenventilation mit positiver Druckbeatmung beschrieben. Dies führte zu einer Zunahme von Lungenoperationen unter Spontanatmung bei Patient:innen mit einer Lungengerüsterkrankung [159]. Durch Vermeiden des Ventilator-assoziierten Barotraumas der Lunge und Verzicht auf eine übliche Muskelrelaxation im Rahmen der Narkose

kann das perioperative Risiko von Patient:innen mit einer Lungengerüsterkrankung gesenkt werden [160]. Laut einer Umfrage unter Mitgliedern der Europäischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (ESTS) und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) wird die Indikation zur Operation unter Spontanatmung, insbesondere bei Vorliegen einer eingeschränkten Lungenfunktion oder einer Lungengerüsterkrankung gesehen [161, 162]. In der englischsprachigen Literatur werden verschiedene Begriffe hierfür verwendet wie NIVATS (= non-intubated video-assisted thoracic surgery), AVATS (= awake video-assisted thoracic surgery), NITS (non-intubated thoracic surgery), MACTS (= monitored anesthesia care thoracic surgery) oder ATS (= awake thoracic surgery). Pompeo et al. konnten 2013 in ihrer Studie bei 30 ILDPatient:innen in NIVATS-Technik eine Morbiditätsrate von 3,3% bei fehlender Mortalität und einer diagnostischen Treffsicherheit von 97% [163] aufzeigen. Kurihara et al. ermittelten in ihrer retrospektiven Auswertung von 44 ILDPatient:innen eine erhöhte Rate an ILDEXazerbationen nach chirurgischer Lungenbiopsie, wenn diese in Intubationsnarkose durchgeführt wurde [164]. Eine retrospektive Multizenter-Fallserie mit 112 Patient:innen ergab eine Morbiditätsrate von 7,1% bei fehlender Mortalität. Eine definitive histopathologische Diagnose konnte bei 96% der Fälle erreicht werden. Peng et al. konnten zeigen, dass auch die Kombination von NIVATS und uniportal Operation zur Biopsie der Lunge angewendet werden kann [165]. Kim et al. reviewten drei Studien zur chirurgischen Lungenbiopsie unter Spontanatmung und berichten von einer Morbiditätsrate zwischen 3,3% und 7,0% bei fehlender Mortalität [166].

Offizielle Leitlinien oder Empfehlungen, wer und wann eine Lungenoperation unter Spontanatmung durchgeführt werden kann, liegen nicht vor. Die aufgeführten Empfehlungen beruhen auf Einschätzungen von Expert:innen [167–171] und Umfragen unter erfahrenen Thoraxchirurg:innen in Europa [161], Deutschland [162] und China [172]:

(Relative) Kontraindikationen für eine chirurgische Lungenbiopsie:

- FVC < 70%, DLCO-SB < 50%
- schwieriger Atemweg
- hämodynamische Instabilität
- (Adipositas)
- Koagulopathien, relevante pulmonale Hypertonie
- neurologische Grunderkrankung mit erhöhtem Aspirationsrisiko, Anfallsleiden
- schwere Hypoxämie oder Hyperkapnie

Indikationen zur perioperativen anästhesiologischen Konversion:

- chirurgische Komplikation wie bspw. thorakoskopisch unkontrollierbare Blutung, pleurale Adhäsionen
- schwere Hypoxämie (PaO₂ < 60%), Hyperkapnie (PaCO₂ > 80 mmHg), Azidose (pH < 7,1)
- hämodynamische Instabilität
- persistierender Hustenreflex
- exzessiver mediastinale oder Zwerchfellbewegungen

- insuffiziente Lokalanästhesie
- unzureichende Atelektase/Lungenkollaps

Histopathologische Interpretation der ILDMuster

Die Histopathologie der ILDs ist ebenso wie die klinische Präsentation heterogen. Klassischerweise wurden die ILDs nach der Liebow-Klassifikation untergliedert. Diese Einteilung wurde im Verlauf kontinuierlich erweitert und nach dem aktuellen Stand der Forschung angepasst, wobei Entitäten zusammengefasst oder gänzlich entfernt sowie neue Entitäten aufgenommen wurden [173].

Histopathologische Untersuchungen

Die histologische ILD-Diagnostik fußt in erster Linie auf konventioneller Histologie mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung, einer Bindegewebsfärbung (z. B. Elastica-van-Giesson oder Masson-Trichrom) und ggf. einer PAS-Färbung. Abhängig von den darstellbaren Veränderungen (z. B. bei granulomatöser Entzündung) sollten weitere Färbungen z. B. zur Suche nach spezifischen Erregern bei granulomatösen Erkrankungen erfolgen [174].

Immunhistochemische Färbemethoden spielen in der ILDDiagnostik aktuell nur eine eingeschränkte Rolle. Eine Charakterisierung des entzündlichen Infiltrates bei ILDs z. B. in T- und B-zelluläre Komponente mit geeigneter Immunhistochemie in ausgewählten Fällen eine Hilfe in der weiteren Entscheidungsfindung sein. Je nach histologischer und klinischer Präsentation sowie radiologischem Befund kann z. B. auch eine Färbung für IgG4 erfolgen.

Im Gegensatz zu humangenetischen Untersuchungen spielen molekularpathologische Untersuchungen zurzeit in der klinischen Routinediagnostik der ILD (noch) keine Rolle. Eine molekularpathologische Aufarbeitung kann aber z. B. bei differentialdiagnostisch erwogenen Lymphomen oder bei der Frage nach spezifischen Erregern helfen.

Welche Anforderungen sollten in der ILDDiagnostik an einen histopathologischen Bericht gestellt werden?

Ein Befund zu einer Biopsie mit der Fragestellung nach ILD sollte neben der Entnahmelokalisation der Proben die Entnahmetechnik (z. B. TBB, TBLC, chirurgische Lungenbiopsie etc.) sowie Größe und Repräsentativität der Probe vor dem Hintergrund der Fragestellung beschreiben.

Da sich die klinische, radiologische und histopathologische Terminologie insbesondere bei den Schädigungsmustern überlappen, sollte, um Missverständnissen vorzubeugen, im Befund eine Trennung zwischen der Beschreibung der histologischen Veränderungen (z. B. fibroblastäre Foci, alveolareseptale Fibrose etc.) und der Zuordnung zu den jeweiligen histologischen Mustern (z. B. UIP, NSIP) erfolgen. Dies empfiehlt sich insbesondere, da nur für einige wenige Muster (z. B. UIP) klare Diagnosekriterien international etabliert sind. Wenn vorhanden, sollte die sanerkannte Terminologie zur Einordnung der Muster angewendet

det werden (z. B. UIP nach ATS/ERS und deutscher Leitlinie) [100, 125]. Die histologisch fassbaren Veränderungen sollten im Befundbericht in ein Spektrum an Differenzialdiagnosen eingeordnet werden.

Wann sollte eine referenzpathologische Untersuchung erfolgen?

Eine referenzpathologische Untersuchung sollte erfolgen, wenn die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung nicht zu dem klinischen Bild passen oder ein komplexes Bild mit unklaren oder einem Nebeneinander von mehreren Mustern beobachtet wird. Zudem sollte in Institutionen, welche selten mit IL-D-Biopsien konfrontiert werden, eine referenzpathologische Untersuchung niederschwellig erwogen werden.

Welche histologischen Muster finden sich bei spezifischen IL-Ds?

Eine Übersicht über die bei den jeweiligen IL-D zu findenden histopathologischen Muster findet sich in ► **Abb. 6** und relevante histologische Muster sind in ► **Abb. 7** dargestellt.

In den meisten Fällen können keine abschließenden Diagnosen aus den histologisch aufgreifbaren Veränderungen abgeleitet werden. Vielmehr werden diese zu Schädigungsmustern zusammengefasst, welche im klinischen Kontext wiederum für bestimmte Grunderkrankungen sprechen. In einigen Fällen erlauben spezifische histologische Veränderungen allerdings eine sichere Diagnose (z. B. Langerhanszell-Histiozytose oder LAM). In einigen Fällen wie Sarkoidose und manchmal bei der EAA können die histologischen Veränderungen sehr charakteristisch sein und erlauben nach sorgfältigem Ausschluss einer z. B. infektiösen oder medikamentös/toxischen Genese eine genauere Zuordnung.

Multidisziplinäre Diskussion der klinischen, radiologischen und histologischen Befunde

Eine sichere diagnostische Abgrenzung der einzelnen IL-D-Entitäten ist aufgrund der Vielzahl an Erkrankungsbildern mit unterschiedlicher Prognose und Therapie essentiell. Die Diagnosestellung erfordert eine Zusammenschau aller klinischen, radiologischen und ggf. pathologischen Befunde in Form einer multidisziplinären Diskussion (MDD). Die MDD/das IL-D-Board stellt den Goldstandard bei der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen dar [176, 177]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die MDD in einem Expertenzentrum die diagnostische Genauigkeit und Diagnosesicherheit („confidence“) bei IL-Ds verbessert und häufig zu Änderungen der vor der MDD festgelegten bzw. vermuteten IL-D-Diagnose und des Behandlungsregimes führt. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die MDD in einem Expertenzentrum häufig eine Diagnosestellung bei bis dato unklarer IL-D-Diagnose ermöglicht, d. h. die Anzahl unklassifizierbarer IL-Ds wird reduziert [178–183].

Die MDD/IL-D-Board kann als Präsenzveranstaltung und/oder digital, ggf. hybrid als Videokonferenz durchgeführt werden und findet üblicherweise wöchentlich, 14-tägig oder monatlich statt. Obligate Teilnehmer sind ein auf dem Gebiet des IL-Ds erfahrene Teilnehmende aus der Pneumologie, (Thorax-)Radiologie

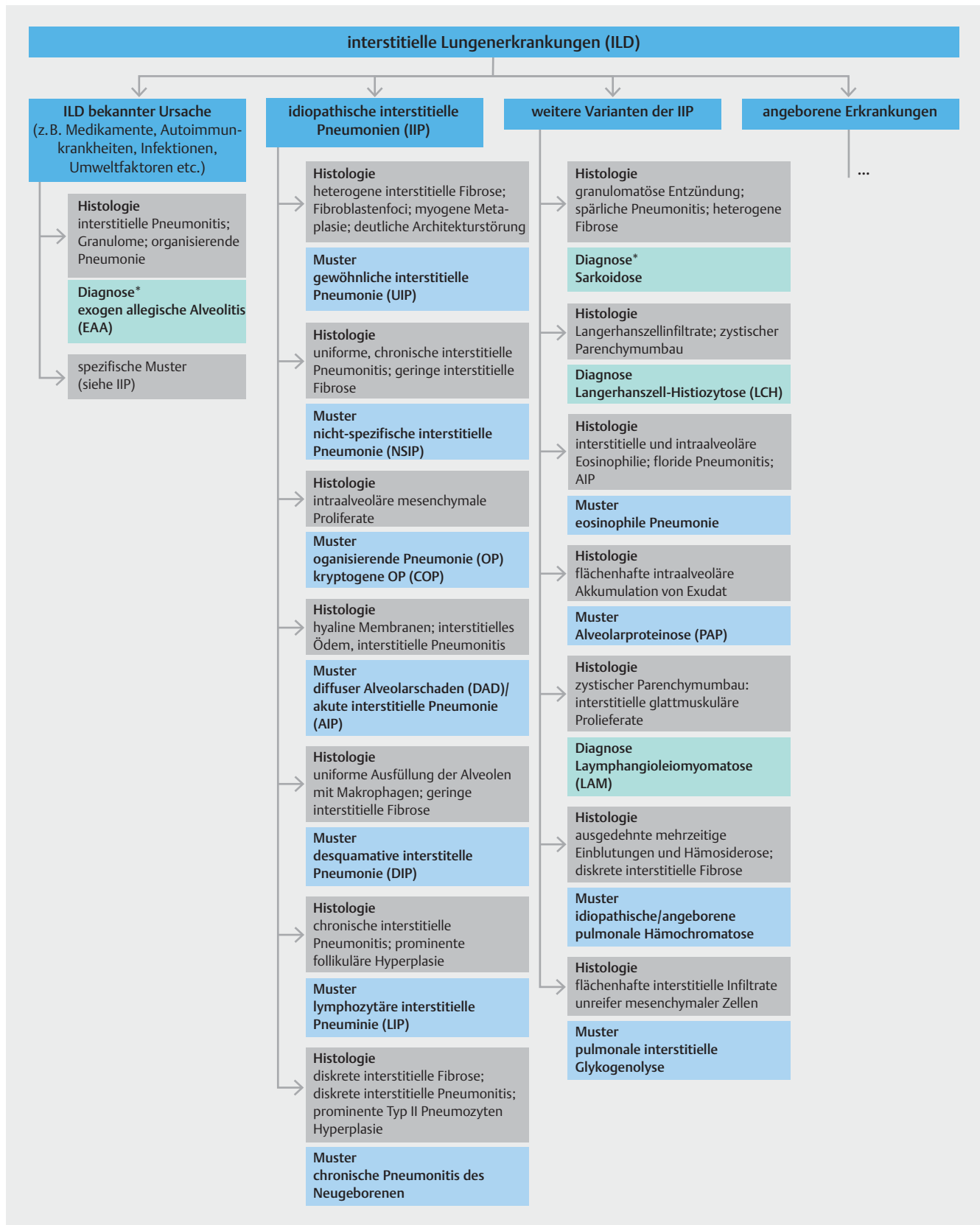
und (Thorax-)Pathologie (sofern eine Histopathologie vorliegt). Wünschenswert ist zudem eine Vertretung der Rheumatologie, in jedem Falle sollte bei V. a. eine rheumatische Grunderkrankung der IL-D und zur Interpretation immunserologischer Befunde ein:e Rheumatolog:in hinzugezogen werden. Weitere fakultative teilnehmende Disziplinen sind: Arbeitsmedizin, Thoraxchirurgie, Genetik, Palliativmedizin, spezialisierte Pflegende (sog. „IL-D-Nurses“) und wenn möglich und indiziert Expert:innen in Bezug auf eine Lungentransplantation [177]. Der Ablauf der Vorstellung eines Falles im IL-D-Board erfolgt standardisiert: Nach klinischer Vorstellung erfolgt die Präsentation/Visualisierung des HRCT und ggf. der histopathologischen Schnitte mit anschließender Diskussion und Festlegung der finalen Diagnose (sofern bereits möglich) und des weiteren diagnostischen bzw. therapeutischen Prozedere. Ggf. erfolgt eine zweite Vorstellung des Falles nach erfolgter (weiterführender) Diagnostik.

Im Folgenden sind die wichtigsten Indikationen für die Vorstellung in einem IL-D-Board zusammengefasst (siehe auch ► **Abb. 2** – IL-D-Diagnostik):

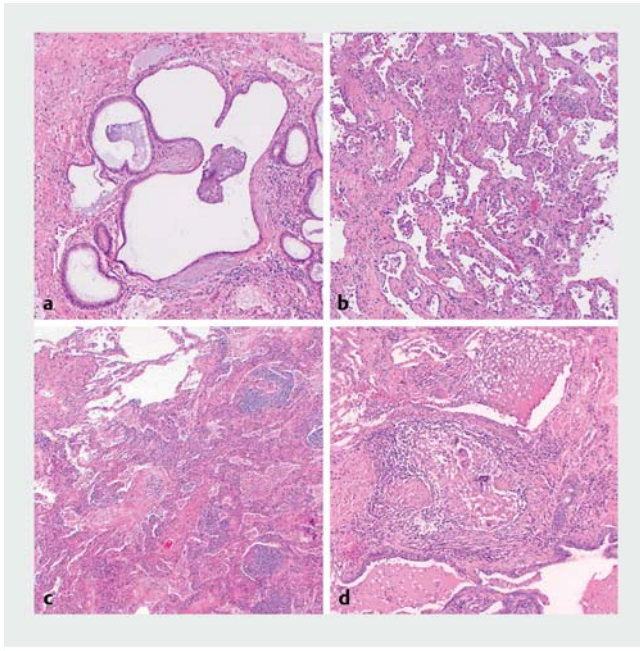
1. Nach Vorliegen aller klinischen Befunde und des HRCT zur Festlegung des weiteren Prozedere.
Anmerkung: Zu diesem Zeitpunkt soll in einem ersten IL-D-Board primär die Frage beantwortet werden, ob eine weitergehende invasive Diagnostik (BAL, Biopsie) notwendig ist oder eine konfidente Diagnose auch ohne invasive Untersuchungen gestellt werden kann.
2. Nach Eingang der invasiven Diagnostik (BAL, Lungenbiopsie) sollen die endgültige Diagnose und das weitere Prozedere in einer zweiten MDD festgelegt werden [139].
Anmerkung: Der besondere Wert der zweiten MDD zeigt sich bei Nachweis eines histopathologischen Musters, das bei verschiedenen IL-D-Formen vorkommen kann (z. B. UIP-Muster) und bei diskordanten radiologischen und pathologischen Befunden (z. B. HRCT: nicht vereinbar mit UIP; Histologie: UIP).
3. Invasive Diagnostik, insbesondere Lungenbiopsie, notwendig, aber nicht durchführbar.
Anmerkung: Ziel ist die Erstellung einer Arbeitshypothese bzgl. der wahrscheinlichsten IL-D-Entität unter Berücksichtigung von Klinik, Demografie, Raucherstatus, BAL, Krankheitsverlauf, Therapieansprache etc. Auch der Grad der diagnostischen Sicherheit der Arbeitshypothese sollte angegeben werden.
4. Re-evaluation von Patient:innen, deren longitudinaler Verlauf nicht zur ursprünglich festgelegten IL-D-Board-Diagnose passt oder bei denen neue Erkenntnisse/Untersuchungsergebnisse vorliegen.

Für jede Patient:in soll ein Protokoll zur Vorstellung im IL-D-Board und zur Ergebnisdokumentation erstellt werden. Dieses Protokoll besteht aus mehreren Abschnitten:

- Datum/Teilnehmende des IL-D-Boards
- Anamnese und Vorbefunde
Dies umfasst wie oben aufgeführt u. a. demografische Merkmale, die Symptomatik/Dynamik der Symptome,



► **Abb. 6** Übersicht über die typischen histologischen Muster bei interstitiellen Lungenerkrankungen, Quelle: [175]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028> [rerif]



► **Abb. 7** Charakteristische Muster interstitieller Lungenerkrankungen. **a** Gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP) mit Architekturstörung des Lungenparenchyms und fibroblastären Foci. **b** Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP; fibrotische Form) mit homogener alveolarseptaler Fibrose. **c** Nicht-nekrotisierende Epitheloidzellgranulome, organisierende Pneumonie und Pneumonitis bei exogen allergischer Alveolitis sowie **d** Nicht-nekrotisierende Epitheloidzellgranulome und Fibrose bei Sarkoidose. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-028> [rerif]

Raucheranamnese, Anamnese hinsichtlich bekannter Auslöser einer ILD (z. B. Medikamente, inhalative Noxen, rheumatisch-entzündliche Systemerkrankungen), Arbeitsanamnese, Familienanamnese und wichtige Vorbefunde (Lungenfunktion, Autoimmunserologie, EAA-Screening/spezifische IgG-Antikörper, BAL-Zellzahl und Zelldifferenzierung, Mikrobiologie)

- Ergebnis des ILD-Boards
HRCT-Muster; histopathologisches Muster; finale ILD-Board-Diagnose
- Festlegung des weiteren Prozedere
weitere Diagnostik erforderlich (z. B. chirurgische Biopsie, HRCT in Expiration)? Therapieempfehlung (medikamentös, nicht-medikamentös), ggf. Wiedervorstellung im ILD-Board?

Ein Vorschlag für ein derartiges ILD-Board-Protokoll ist im **Supplement** aufgeführt.

Fallstricke in der ILD-Diagnostik

Die frühzeitige, korrekte Diagnose einer ILD-Entität ist nicht nur für die Prognose und Therapie einer Patient:in entscheidend, sondern auch für die Evaluation bezüglich Studieneinschluss oder Transplantationsevaluation. Daher sollten in einem multidisziplinären Ansatz alle Befunde und Informationen gründlich

evaluiert werden (siehe Kapitel „Multidisziplinäre Diskussion der klinischen, radiologischen und histologischen Befunde“). Es gibt jedoch einige Fallstricke/Pitfalls, die die korrekte Diagnose verzögern bzw. erschweren können.

Trockener Husten und Belastungsdyspnoe (die häufigsten Symptome zu Beginn einer ILD) können initial schleichend beginnen und daher übersehen oder als altersbedingt gewertet bzw. einem Raucherstatus zugeschrieben werden [184, 185]. Bei Erstvorstellung im ILD-Zentrum können 13,7% der Patient:innen eine normale FVC (definiert als >80% Referenzwert) und 1,3% eine normale FVC und normale DLCOc/VA (ebenfalls definiert als >80% Referenzwert) aufweisen [186]. Funktionell lässt sich meist eine Restriktion nachweisen, aber auch eine obstruktive Ventilationsstörung, wie z. B. bei Patient:innen mit EAA, Sarkoidose, LAM, LHC oder Vaskulitiden. Begleiterkrankungen wie ein Lungenemphysem oder eine pulmonale Hypertonie können ebenfalls Einfluss auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsmessung nehmen. Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung sollte daher eine ILD nicht automatisch ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch muss hier jedoch immer auch an andere obstruktive Atemwegserkrankungen wie bspw. die COPD, Asthma, Tumoren, Bronchiektasen oder zystische Fibrose u. a. gedacht werden.

Eine Herausforderung stellt die Evaluierung der ILD-Entität dar. Aufgrund von Komorbiditäten, lungenfunktionellen Einschränkungen und/oder fortgeschrittenem Alter ist bei Nachweis einer ILD im HRCT bei manchen Patient:innen eine Histologiegewinnung nicht möglich. Dabei konnte gezeigt werden, dass der histopathologische Befund in der multidisziplinären Diskussion (ILD-Board) den größten Einfluss auf die finale Diagnose hat, gerade wenn der initiale klinische/radiologische Befund nicht eine IPF/UIP ist [178]. Im klinischen Alltag wird hier teilweise eine probatorische Glukokortikoide-Therapie initiiert, ohne weitere Abklärungen der ILD-Entität einzuleiten. Davon wird von den Autor:innen dieses Konsensuspapiers abgeraten. Außerhalb von ILD-Zentren kann es aufgrund von mangelnder Erfahrung sowie bei unzureichender Qualität der radiologischen und histologischen Befunde zu Verzögerungen der Erhebung relevanter Befunde kommen [185, 187]. So konnte in einer amerikanischen Studie gezeigt werden, dass die Übereinstimmung bei ILD-Diagnosen innerhalb von akademischen Zentren ($\kappa=0,55-0,71$) besser zu sein scheint als bei nicht-spezialisierten Ärzt:innen ($\kappa=0,32-0,44$) [179]. Die Vorstellung im multidisziplinären ILD-Board ist dabei essenziell. So konnte gezeigt werden, dass nach Präsentation der histologischen Befunde Radiolog:innen häufiger ihren Befund ändern als Pneumolog:innen. Außerdem nimmt die Sicherheit einer Diagnose zu, je mehr Informationen (Klinik, Radiologie, Histologie) zur Verfügung stehen [178].

Bei der Gewinnung und Interpretation der Histologie sei außerdem auf die Heterogenität der Biopsate hingewiesen. In einer Studie kam es zwischen einzelnen chirurgischen Lungenbiopsien verschiedener Lappen bei 26% zu abweichenden Diagnosen [188]. Dabei war bei einem diskordanten Muster (UIP in einem Lappen, NSIP in einem anderen Lappen) die Prognose genauso schlecht wie bei UIP in allen Lappen. V. a. die Diagnose der NSIP (und im Speziellen die Abgrenzung zur UIP) führt zu

unterschiedlichen pathologischen Befundungen [189]. Die Diskriminierung zwischen UIP und NSIP ist jedoch wichtig, da eine NSIP im Gegensatz zur UIP auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen kann. Je mehr Biopsien vorliegen, desto fundierter fällt die Beurteilung der Pathologie aus [189]. In Zukunft könnten molekulare Techniken vielleicht dabei helfen, die diagnostische Genauigkeit zu verbessern [190]. In manchen Fällen kann die Histologie jedoch nicht zur Diagnosefindung beitragen. Dies kommt v. a. vor, wenn aus der „falschen“ Region biopsiert wurde und sich entweder: 1.) Normalbefunde, 2. nicht mehr eindeutig beurteilbares „Endstadiumsgewebe“ oder 3.) nicht einer bestimmten IL-D-Form zuordenbare Befunde ergeben [185].

Bei einem UIP-Muster muss man differenzialdiagnostisch zur IPF an zahlreiche andere Erkrankungen denken wie die IL-D im Rahmen von rheumatologischen Erkrankungen, chronische EAA, Asbestose oder auch Medikamenten-induzierte IL-D (siehe www.pneumotox.de). Da sich eine EAA von einer IPF klinisch wie radiologisch ggf. nur sehr schwer unterscheiden lässt, kann es nach bereits etablierter IPF-Diagnose im Verlauf zur Umklassifizierung zu einer EAA kommen. In einer monozentrischen Studie kam es bei 43% der Patient:innen im Verlauf von 6 Jahren zu einer Änderung der Diagnose von IPF zu EAA aufgrund neuer Befunde (Exposition, chirurgische Lungenbiopsie, BAL und IgG) [191]. Eine IL-D kann außerdem das erste Manifestationsmerkmal einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung sein und beim Fehlen einer gründlichen Untersuchung kann eine zugrunde liegende autoimmune Genese auch übersehen werden [184, 192]. Da die IPF grundsätzlich bei Patient:innen unter 50 Jahren selten ist, sollte der Verdacht auf eine zugrunde liegende rheumatologische Erkrankung (v. a. bei jungen, weiblichen Patient:innen) so hoch sein, dass ggf. eine bei Erstvorstellung noch subklinische Kollagenose zugrunde liegt. Bei diesen Patient:innen sollten daher im Verlauf wiederholt serologische Tests und klinische Untersuchungen erfolgen. Auf der anderen Seite können auch bei ca. 25–30% der gesunden Erwachsenen ANA-Titer nachgewiesen werden [193], v. a. bei Frauen mit zunehmendem Alter [194, 195]. Neben Systemerkrankungen ist bei einem frühen Auftreten einer IL-D auch an eine familiäre/genetische Komponente zu denken.

Bei den serologischen Befunden ist zu beachten, dass bei über 50% der Patient:innen mit chronisch-fibrosierender EAA kein krankheitserregendes Antigen identifiziert werden kann [196]. Auf der anderen Seite können spezifische IgG-Antikörper bei 20–50% der Antigen-exponierten, asymptomatischen Personen (in niedriger Konzentration) und auch bei 1–8% der gesunden Bevölkerung ohne Exposition (in niedriger Konzentration) nachgewiesen werden [197]. Der Nachweis eines spezifischen IgG-Antikörpers sollte daher immer mit der Anamnese und somit auch der Exposition zusammenpassen. Auf der anderen Seite schließt ein fehlender IgG-Nachweis („seronegative“ EAA) eine EAA nicht aus, da u. a. eine längere Antigenkarenz von 6–12 Monaten zu einem Verschwinden der Antikörper führen kann [72, 73]. Vorsicht gilt auch bei der Interpretation von Autoantikörpern. Diese konnten bei 35% der Patient:innen mit chronischer EAA nachgewiesen werden [198].

Trotz ausführlicher Diagnostik und multidisziplinärer Evaluation bleibt bei einem Teil der Patient:innen mit IL-D die Ursache der Lungengerüstveränderung unklar. In diesen Fällen muss die Diagnose einer „unklassifizierbaren IL-D“ gestellt werden. Laut einer Meta-Analyse betrifft dies 11,9% (95%-KI 8,5–15,6%), wobei die Prävalenz unklassifizierbarer IL-Ds in Zentren mit einem interdisziplinären IL-D niedriger ist (9,5% vs. 14,5%) [199]. Dies unterstreicht den Stellenwert des multidisziplinären Austauschs.

Bei der Beurteilung und Behandlung von Patient:innen mit IL-D müssen außerdem Komorbiditäten beachtet werden, da sie einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben haben können. Dazu zählen neben respiratorischen Begleiterkrankungen wie Lungentumor, Lungenemphysem, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und pulmonale Hypertonie auch kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzerkrankung oder Thrombosen, gastrointestinale Erkrankungen wie der gastro-oesophageale Reflux, metabolische Erkrankungen wie der Diabetes mellitus oder eine Hypothyreose und psychiatrische Erkrankungen wie die Angststörung oder eine Depression [200].

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. Oqueka, Universitätsklinikum Hamburg, und Frau Prof. Dr. Riemekasten, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für Anregungen den IL-D-Fragebogen betreffend und Fr. Dr. Beate Rehbock, Berlin, für die Unterstützung bei der Erstellung der HRCT-Kriterien bei Pneumokoniosen.

Interessenkonflikt

Eine Übersicht der Interessenkonflikte findet sich im Internet unter <http://awmf.org>; AWMF-Registriernummer 020-028.

Literatur

- [1] Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest* 2017; 152: 1283–1295. doi:10.1016/j.chest.2017.05.015
- [2] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med* 2020; 383: 958–968. doi:10.1056/NEJMra2005230
- [3] Fischer A, Strek ME, Cottin V et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 182–195. doi:10.1002/art.40769
- [4] Behr J, Prasse A, Wirtz H et al. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902279. doi:10.1183/13993003.02279-2019
- [5] Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581–1586. doi:10.1164/rccm.2106012

- [6] Hoffmann-Vold AM, Allnore Y, Alves M et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 219–227. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217455
- [7] Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1258–1266. doi:10.1164/rccm.201903-0486OC
- [8] Steen VD, Conte C, Owens GR et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283–1289. doi:10.1002/art.1780370903
- [9] Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528. doi:10.1056/NEJMoa1903076
- [10] Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008; 134: 601–605. doi:10.1378/chest.08-0053
- [11] Distler O, Volkmann ER, Hoffmann-Vold AM et al. Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 1009–1017. doi:10.1080/1744666x.2020.1668269
- [12] Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 422–436. doi:10.1378/chest.13-2626
- [13] Distler O, Assassi S, Cottin V et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902026. doi:10.1183/13993003.02026-2019
- [14] Schinke S, Riemekasten G. [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)* 2019; 60: 1251–1269. doi:10.1007/s00108-019-00699-7
- [15] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- [16] Kelly CA, Saravanan V, Nisar M et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014; 53: 1676–1682. doi:10.1093/rheumatology/keu165
- [17] Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology* 2019; 58: 2031–2038. doi:10.1093/rheumatology/kez177
- [18] Gabbay E, Tarala R, Will R et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 528–535. doi:10.1164/ajrccm.156.2.9609016
- [19] Kim EJ, Collard HR, King TE et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009; 136: 1397–1405. doi:10.1378/chest.09-0444
- [20] Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest* 2014; 146: 775–785. doi:10.1378/chest.13-2388
- [21] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1583–1591. doi:10.1002/art.27405
- [22] Giles JT, Danoff SK, Sokolove J et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1487–1494. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203160
- [23] Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS et al. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 344–350. doi:10.1093/rheumatology/kew391
- [24] Duarte AC, Sousa S, Cordeiro A et al. FRI0138 Lung involvement in rheumatoid arthritis – a portuguese reality. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76: 533. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.4513
- [25] Barba T, Mainbourg S, Nasser M et al. Lung Diseases in Inflammatory Myopathies. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 255–270. doi:10.1055/s-0039-1685187
- [26] Marie I, Hatron PY, Dominique S et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3439–3447. doi:10.1002/art.30513
- [27] Marie I, Josse S, Hatron PY et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 800–808. doi:10.1002/acr.21895
- [28] Bauhammer J, Fiehn C. Antisynthetasesyndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019; 78: 645–655. doi:10.1007/s00393-019-0665-0
- [29] Chen Z, Cao M, Plana MN et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1316–1324. doi:10.1002/acr.21985
- [30] Csernok E, Hellmich B. ANCA-Diagnostik bei Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2020; 79: 669–678. doi:10.1007/s00393-020-00805-3
- [31] Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 683–692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140
- [32] Jennette JC, Falk R, Bacon P et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11. doi:10.1002/art.37715
- [33] Schirmer JH, Aries PM, de Groot K et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 77–104
- [34] Comarmond C, Crestani B, Tazi A et al. Pulmonary fibrosis in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 340–349. doi:10.1097/md.0000000000000217
- [35] Arulkumaran N, Periselman N, Gaskin G et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 2035–2043. doi:10.1093/rheumatology/ker236
- [36] Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 71–79. doi:10.1093/rheumatology/kev286
- [37] Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102618. doi:10.1016/j.autrev.2020.102618
- [38] Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 (Suppl. 02): ii4–17. doi:10.1136/thx.2010.136978
- [39] Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 227–234. doi:10.1055/s-0039-1685537
- [40] Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 249–254. doi:10.1055/s-0034-1371537

- [41] Inoue T, Kanayama Y, Ohe A et al. Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1979; 91: 30–34. doi:10.7326/0003-4819-91-1-30
- [42] Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159–166. doi:10.1136/thorax.55.2.159
- [43] Ugarte-Gil MF, González LA, Alarcón GS. Lupus: the new epidemic. *Lupus* 2019; 28: 1031–1050. doi:10.1177/0961203319860907
- [44] Flament T, Bigot A, Chaigne B et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 110–123. doi:10.1183/16000617.0011-2016
- [45] Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 255–264. doi:10.1055/s-0034-1371529
- [46] Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 309–325. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.002
- [47] Parambil JG, Myers JL, Lindell RM et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489–1495. doi:10.1378/chest.130.5.1489
- [48] Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin* 2016; 12: 201–205. doi:10.1016/j.reuma.2015.09.003
- [49] Tani C, Carli L, Vagnani S et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 46–49. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.008
- [50] Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR et al. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985–2014: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1843–1848. doi:10.1002/acr.22872
- [51] Gunnarsson R, Aaløkken TM, Molberg Ø et al. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1966–1972. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201253
- [52] Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med* 2009; 103: 854–860. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.018
- [53] Li H, Xiong Z, Liu J et al. [Manifestations of the connective tissue associated interstitial lung disease under high resolution computed tomography]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017; 42: 934–939. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.010
- [54] Hajas A, Szodoray P, Nakken B et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013; 40: 1134–1142. doi:10.3899/jrheum.121272
- [55] Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1312–1334. doi:10.1164/rccm.201904-0717ST
- [56] Müller-Lisse U. Grundlagen der Röntgendiagnostik des Thorax mit CT-Korrelation einzelner Fälle. Kapitel 1.11. Pneumologie – Lehrbuch für Atmungstherapeuten Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Berlin: 2016: 107–121
- [57] Nowak D, Ochmann U, Mueller-Lisse UG. Berufskrankheiten der Atemwege und der Lunge. *Der Internist* 2021; 62: 906–920
- [58] Hering K, Hofmann-Preiß K, Kraus T. Update: Standardisierte CT-/HRCT-Klassifikation der Bundesrepublik Deutschland für arbeits- und umweltbedingte Thoraxerkrankungen. *Der Radiologe* 2014; 54: 363–384
- [59] Hering K, Hofmann-Preiß K. Pneumokoniosen erkennen und klassifizieren. *Der Radiologe* 2014; 54: 1189–1198
- [60] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697
- [61] Wormanns D, Hamer O. Glossar thoraxradiologischer Begriffe entsprechend der Terminologie der Fleischner Society. RÖFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. Stuttgart: Thieme; 2015: 638–661
- [62] Yang M, Wang D, Gan S et al. Increasing incidence of asbestosis worldwide, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease study 2017. *Thorax* 2020; 75: 798–800
- [63] Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy* 2020; 75: 2805–2817
- [64] Quirce S, Vandenplas O, Campo P et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71: 765–779
- [65] Klimek L, Vogelberg C, Werfel T. Weißbuch Allergie in Deutschland. Heidelberg: Springer; 2018
- [66] Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M et al. Empfehlungen zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis. *Pneumologie* 2007; 61: 52–56
- [67] Kumar A, Cummings KJ. Pulmonary alveolar proteinosis secondary to occupational exposure. *Current Pulmonology Reports* 2021; 10: 30–39
- [68] Hubbs AF, Kreiss K, Cummings KJ et al. Flavorings-related lung disease: a brief review and new mechanistic data. *Toxicol Pathol* 2019; 47: 1012–1026
- [69] Kern D, Crausman R. Flock worker's lung. Uptodate; 2020: <https://uptodate.com>
- [70] Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952–958
- [71] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e36–e69
- [72] Lee T, Wraith D, Bennett C et al. Budgerigar fancier's lung: The persistence of budgerigar precipitins and the recovery of lung function after cessation of avian exposure. *Clin Allergy* 1983; 13: 197–202
- [73] McSharry C, Dye GM, Ismail T et al. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 16
- [74] Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690–699
- [75] Cormier Y, Bélanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer's lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax* 1985; 40: 138–142
- [76] Cormier Y, Letourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur Respir J* 2004; 23: 523–525
- [77] Fenoglio C-M, Reboux G, Sudre B et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2007; 29: 706–712
- [78] Raulf M, Joest M, Sander I et al. Update of reference values for IgG antibodies against typical antigens of hypersensitivity pneumonitis. *Allergo Journal International* 2019; 28: 192–203
- [79] Harari S, Wells AU, Wuyts WA et al. The 6-min walk test as a primary end-point in interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220087
- [80] Kabitz H, Windisch W. Respiratory muscle testing: state of the art. *Pneumologie* 2007; 61: 582–587

- [81] Windisch W, Dreher M, Geiseler J et al. S2k-leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. *Pneumologie* 2017; 71: 722–795
- [82] Kreuter M, Müller-Ladner U, Costabel U et al. The diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 152–162
- [83] Schiza S, Mermigkis C, Margaritopoulos GA et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and sleep disorders: no longer strangers in the night. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 327–339
- [84] Dreher M, Ekkernkamp E, Schmoor C et al. Pulmonary rehabilitation and noninvasive ventilation in patients with hypercapnic interstitial lung disease. *Respiration* 2015; 89: 208–213
- [85] Koschel D, Handzhiev S, Wiedemann B et al. Acute effects of NPPV in interstitial lung disease with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respir Med* 2010; 104: 291–295
- [86] Guler SA, Am Hur S, Stickland MK et al. Survival after inpatient or outpatient pulmonary rehabilitation in patients with fibrotic interstitial lung disease: a multicentre retrospective cohort study. *Thorax* 2022; 77: 589–595
- [87] Schegerer A, Loose R, Heuser LJ et al. Diagnostic reference levels for diagnostic and interventional X-ray procedures in Germany: update and handling. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. Stuttgart: Thieme; 2019: 739–751
- [88] Nagel H, Hering K, Hieckel H et al. Protokollempfehlungen der AG DRauE zur Durchführung von Low-Dose-Volumen-HRCT-Untersuchungen der Lunge. *Fortschr Röntgenstr* 2017; 189: 553–575
- [89] Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009; 251: 175
- [90] Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277–2284
- [91] Wormanns D, Hamer O. Glossary of terms for thoracic imaging – German version of the Fleischner Society recommendations. *Rofo* 2015; 187: 638–661
- [92] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004–1014
- [93] Hetzel J, Kreuter M, Kähler CM et al. Bronchoscopic performance of bronchoalveolar lavage in Germany – a call for standardization. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2021; 38: e2021003
- [94] Haslam PL, Baughman RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J* 1999; 14: 245–248
- [95] Costabel U. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur diagnostischen bronchoalveolaren Lavage. *Pneumologie* 1993; 47: 607–619
- [96] Costabel U, Guzman J, Bonella F et al. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 514–524
- [97] Bonella F, Ohshimo S, Bauer P et al. Bronchoalveolar lavage. *Eur Respir Mon* 2010; 48: 59–72
- [98] Costabel U, Bross K, Rühle K et al. Ia-like antigens on T-cells and their subpopulations in pulmonary sarcoidosis and in hypersensitivity pneumonitis: analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 337–342
- [99] Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 44–55
- [100] Behr J, Günther A, Costabel U. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. *Pneumologie* 2020; 74: 263–293
- [101] Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000206
- [102] Bonella F, Costabel U. The perpetual enigma of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: is it of diagnostic value? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001534
- [103] Tzilas V, Tzouveleakis A, Bouras E et al. Diagnostic value of BAL lymphocytosis in patients with indeterminate for usual interstitial pneumonia imaging pattern. *Eur Respir J* 2019; 54: 1901144
- [104] Ryu YJ, Chung MP, Han J et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2007; 101: 655–660
- [105] De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901983
- [106] Yamagata A, Arita M, Tachibana H et al. Impact of bronchoalveolar lavage lymphocytosis on the effects of anti-inflammatory therapy in idiopathic non-specific interstitial pneumonia, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, and unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Res* 2021; 22: 115
- [107] Tomassetti S, Colby TV, Wells AU et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in connective tissue diseases, to do or not to do? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021; 13. doi:10.1177/1759720X211059605
- [108] Hecker E, Gesierich W. Mediastinales Staging. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2021; 15: 513–529
- [109] Bradley B, Branley H, Egan J et al. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. 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
- [110] Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 324–329
- [111] Curley FJ, Johal JS, Burke ME et al. Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy? *Chest* 1998; 113: 1037–1041
- [112] de Boer S, Milne DG, Zeng I et al. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009; 64: 436–439
- [113] Halme M, Piilonen A, Taskinen E. Comparison of endobronchial and transbronchial biopsies with high-resolution CT (HRCT) in the diagnosis of sarcoidosis. *Apms* 2001; 109: 289–294
- [114] Sehgal IS, Bal A, Dhooria S et al. A prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of cup vs alligator forceps for performing transbronchial lung biopsy in patients with sarcoidosis. *Chest* 2016; 149: 1584–1586
- [115] Jabbararjani H, Eslaminejad A, Mohammadtaheri Z et al. The effect of cup versus alligator forceps on the results of transbronchial lung biopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2010; 17: 117–121
- [116] Chugh K, Jatwani S. Transbronchial biopsy vs. bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2022; 28: 3–8
- [117] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18–e47
- [118] Morell F, Reyes L, Doménech G et al. Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2008; 44: 185–191

- [119] Han Q, Luo Q, Chen X et al. The evaluation of clinical usefulness of transbronchoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *Clin Respir J* 2017; 11: 168–175
- [120] Sindhwani G, Shirazi N, Sodhi R et al. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without ‘idiopathic pulmonary fibrosis pattern’ on HRCT scan-Experience from a tertiary care center of North India. *Lung India* 2015; 32: 453
- [121] Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2017; 151: 389–399
- [122] Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist’s point of view. *Clin Respir J* 2016; 10: 211–216
- [123] Ramaswamy A, Homer R, Killam J et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016; 23: 14–21
- [124] Wahidi MM, Argento AC, Mahmood K et al. Comparison of Forceps, Cryoprobe, and Thoracoscopic Lung Biopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Disease – The CHILL Study. *Respiration* 2022; 101: 394–400
- [125] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68
- [126] Chami HA, Diaz-Mendoza J, Chua A et al. Transbronchial biopsy and cryobiopsy in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 148–161
- [127] Adams TN, Newton CA, Batra K et al. Utility of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Lung* 2018; 196: 617–622
- [128] Pérez ERF, Travis WD, Lynch DA et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021; 160: e97–e156
- [129] Crouser E, Maier L, Wilson K et al. on behalf of the American Thoracic Society. Assembly on Clinical Problems. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: e26
- [130] Häntschel M, Eberhardt R, Petermann C et al. Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy Compared to Transbronchial Forceps Biopsy in Patients with Sarcoidosis in a Prospective, Randomized, Multicentre Cross-Over Trial. *J Clin Med* 2021; 10: 5686
- [131] Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1337–1348
- [132] Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China. *Respir Med* 2010; 104: 1521–1526
- [133] Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR et al. Utility of transbronchial biopsy in the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. *Front Med* 2012; 6: 395–405
- [134] Rittirak W, Sompradeekul S. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided transbronchial lung biopsy in non-endobronchial lung lesion. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 68–73
- [135] Ost DE, Ernst A, Lei X et al. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the AQUIRE registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 68–77
- [136] Trapnell BC, Nakata K, Bonella F et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2019; 5: 1–17
- [137] Azuma K, Takimoto T, Kasai T et al. Diagnostic yield and safety of bronchofiberscopy for pulmonary alveolar proteinosis. *Respiratory Investigation* 2021; 59: 757–765
- [138] Babiak A, Hetzel J, Krishna G et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78: 203–208
- [139] Behr J, Günther A, Bonella F et al. S2K guideline for diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2021; 100: 238–271
- [140] Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B et al. Transbronchial lung cryobiopsy in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 1193–1202
- [141] Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018; 95: 188–200
- [142] Maldonado F, Danoff SK, Wells AU et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020; 157: 1030–1042
- [143] 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. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
- [144] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST
- [145] Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411–426. doi:10.1016/s0003-4975(10)61291-x
- [146] Burt ME, Flye MW, Webber BL et al. Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32: 146–153. doi:10.1016/s0003-4975(10)61021-1
- [147] Miller RR, Nelems B, Muller NL et al. Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 269–273. doi:10.1016/s0003-4975(10)62071-1
- [148] Krasna MJ, White CS, Aisner SC et al. The role of thoracoscopy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 348–351. doi:10.1016/0003-4975(94)00844-w
- [149] Miller JD, Urschel JD, Cox G et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1647–1650. doi:10.1016/s0003-4975(00)01913-5
- [150] Flint A, Martinez FJ, Young ML et al. Influence of sample number and biopsy site on the histologic diagnosis of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1605–1607; discussion 1607–1608. doi:10.1016/0003-4975(95)00895-0
- [151] Fibla JJ, Brunelli A, Allen MS et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2015; 51: 76–79
- [152] Khalil M, Cowen M, Chaudhry M et al. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016; 24: 788–791
- [153] Monaghan H, Wells AU, Colby TV et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125: 522–526
- [154] Flaherty KR, Travis WD, Colby TV et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722–1727
- [155] 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 (Suppl. 05): v1–v58. doi:10.1136/thx.2008.101691
- [156] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J et al. American Thoracic Society. European Respiratory Society. Japanese Respiratory Society. Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68
- [157] Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur Respir J* 2016; 48: 1453–1461. doi:10.1183/13993003.00378-2016
- [158] Kayatta MO, Ahmed S, Hammel JA et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 399–401
- [159] Tacconi F, Pompeo E. Non-intubated video-assisted thoracic surgery: where does evidence stand? *J Thorac Dis* 2016; 8: S364–S375
- [160] Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesthesia & Analgesia* 2015; 121: 302–318
- [161] Pompeo E, Sorge R, Akopov A et al. Non-intubated thoracic surgery – a survey from the European Society of Thoracic Surgeons. *Ann Transl Med* 2015; 3: 37
- [162] Galetin T, Lopez-Pastorini A, Kosse N et al. Video-assisted Thoracoscopic Surgery in Local Anaesthesia and Analgosedation – a Survey of the Members of the German Society of Thoracic Surgeons. *Zentralbl Chir* 2019; 145: 278–283
- [163] Pompeo E, Rogliani P, Cristino B et al. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 445–452
- [164] Kurihara C, Tolly B, DeWolf A et al. Thoracoscopic lung biopsy under regional anesthesia for interstitial lung disease. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45: 255–259
- [165] Peng G, Liu M, Luo Q et al. Spontaneous ventilation anesthesia combined with uniportal and tubeless thoracoscopic lung biopsy in selected patients with interstitial lung diseases. *J Thorac Dis* 2017; 9: 4494–4501
- [166] Kim TH, Cho JH. Nonintubated Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *Thorac Surg Clin* 2020; 30: 41–48
- [167] Bedetti B, Patrini D, Bertolaccini L et al. Uniportal non-intubated thoracic surgery. *J Vis Surg* 2018; 4: 18
- [168] Gonzalez-Rivas D, Bonome C, Feira E et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 721–731
- [169] Cherchi R, Grimaldi G, Pinna-Susnik M et al. Retrospective outcomes analysis of 99 consecutive uniportal awake lung biopsies: a real standard of care? *Journal of Thoracic Disease* 2020; 12: 4717
- [170] Jeon C-S, Yoon DW, Moon SM et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease: a single-center experience. *J Thorac Dis* 2018; 10: 3262
- [171] Kiss G, Castillo M. Nonintubated anesthesia in thoracic surgery: general issues. *Ann Transl Med* 2015; 3: 110
- [172] Han D, Cao Y, Wu H et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery for the treatment of lung cancer: a consensus report from Chinese Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (CSTCVS) and Chinese Association of Thoracic Surgeons (CATS). *Transl Lung Cancer Resh* 2020; 9: 971–987
- [173] Travis WD, Costabel U, Hansell DM 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: 733–748
- [174] Länger F, Stark H, Braubach P et al. Schädigungsmuster interstitieller Lungenerkrankungen. *Der Pathologe* 2018; 39: 262–271
- [175] Länger F, Stark H, Braubach P et al. Injury patterns in interstitial lung diseases. *Der Pathologe* 2018; 39: 262–271
- [176] Behr J, Günther A, Bonella F et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. *Pneumologie* 2020; 74: 263–293
- [177] Furini F, Carnevale A, Casoni GL et al. The role of the multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: systematic literature review of the current evidence and future perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6: 246
- [178] Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904–910
- [179] Flaherty KR, Andrei A-C, King TE Jr et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1054–1060
- [180] Jo HE, Glaspole IN, Levin KC et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016; 21: 1438–1444
- [181] Chaudhuri N, Spencer L, Greaves M et al. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J Clin Med* 2016; 5: 66
- [182] Biglia C, Ghaye B, Reyckler G et al. Multidisciplinary management of interstitial lung diseases: a real-life study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2019; 36: 108–115
- [183] Walsh SL, Wells AU, Desai SR et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557–565
- [184] Valeyre D. Towards a better diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 108–113. doi:10.1183/09059180.00001611
- [185] Spagnolo P, Tonelli R, Cocconcelli E et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 42. doi:10.1186/2049-6958-7-42
- [186] Nathan SD, Shlobin OA, Weir N et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140: 221–229. doi:10.1378/chest.10-2572
- [187] Valeyre D. Towards a better diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 108–113
- [188] Flaherty KR, Travis WD, Colby TV et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722–1727. doi:10.1164/ajrccm.164.9.2103074
- [189] Nicholson A, Addis B, Bharucha H et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004; 59: 500–505
- [190] Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 487–496
- [191] Morell F, Villar A, Montero MA et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 685–694. doi:10.1016/S2213-2600(13)70191-7
- [192] Park JH, Kim DS, Park IN et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705–711. doi:10.1164/rccm.200607-912OC
- [193] Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 549–559
- [194] Tan E, Feltkamp T, Smolen J et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601–1611
- [195] Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 434–444

- [196] Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA et al. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690–699. doi:10.1164/rccm.201608-1675PP
- [197] Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M et al. Guidelines for diagnosing extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group). *Pneumologie* 2007; 61: 52–56
- [198] Buendía-Roldán I, Santiago-Ruiz L, Pérez-Rubio G et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901380
- [199] Guler SA, Ellison K, Algamdi M et al. Heterogeneity in unclassifiable interstitial lung disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 854–863
- [200] Raghu G, Amatto VC, Behr J et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2015; 46: 1113–1130