

# Lungenfibrose - eine Herausforderung für Arzt und Patienten



Sebastian Gallenberger  
Pneumologie im Klinikum Bogenhausen  
Städt. Klinikum München GmbH

# Was bedeutet Lungenfibrose?

- „Fibrose“ = Vernarbung mit Schrumpfung  
= Endstadium einer fibrosierenden Erkrankung
- Die Vernarbung tritt diffus zwischen den Lungenbläschen auf und zerstört diese.
- Die vernarbten Lungenbläschen können nicht mehr an der Atmung teilnehmen d.h. Sauerstoff aufnehmen und Kohlendioxid abgeben.
- Die Bronchien sind meistens erst sekundär durch die Schrumpfung der Lunge betroffen.
- Zirka 200 verschiedene (interstitielle) Lungen-erkrankungen können zu einer Fibrose führen.

# Was verursacht eine Lungenfibrose?

## Idiopathisch:

- Interstitielle Pneumonien
- Sarkoidose

## Inhalative Ursachen:

- Anorganisch:  
Silikate, Asbest
- Organisch:  
Schimmel, Federn (EAA)

## Medikamente/Strahlen:

- Antibiotika, Herzmed.
- Zytostatika
- Bestrahlung

## Bindegewebserkrankungen:

- Sklerodermie
- Rheuma u.a.

## Infektionen:

- BOOP
- HIV

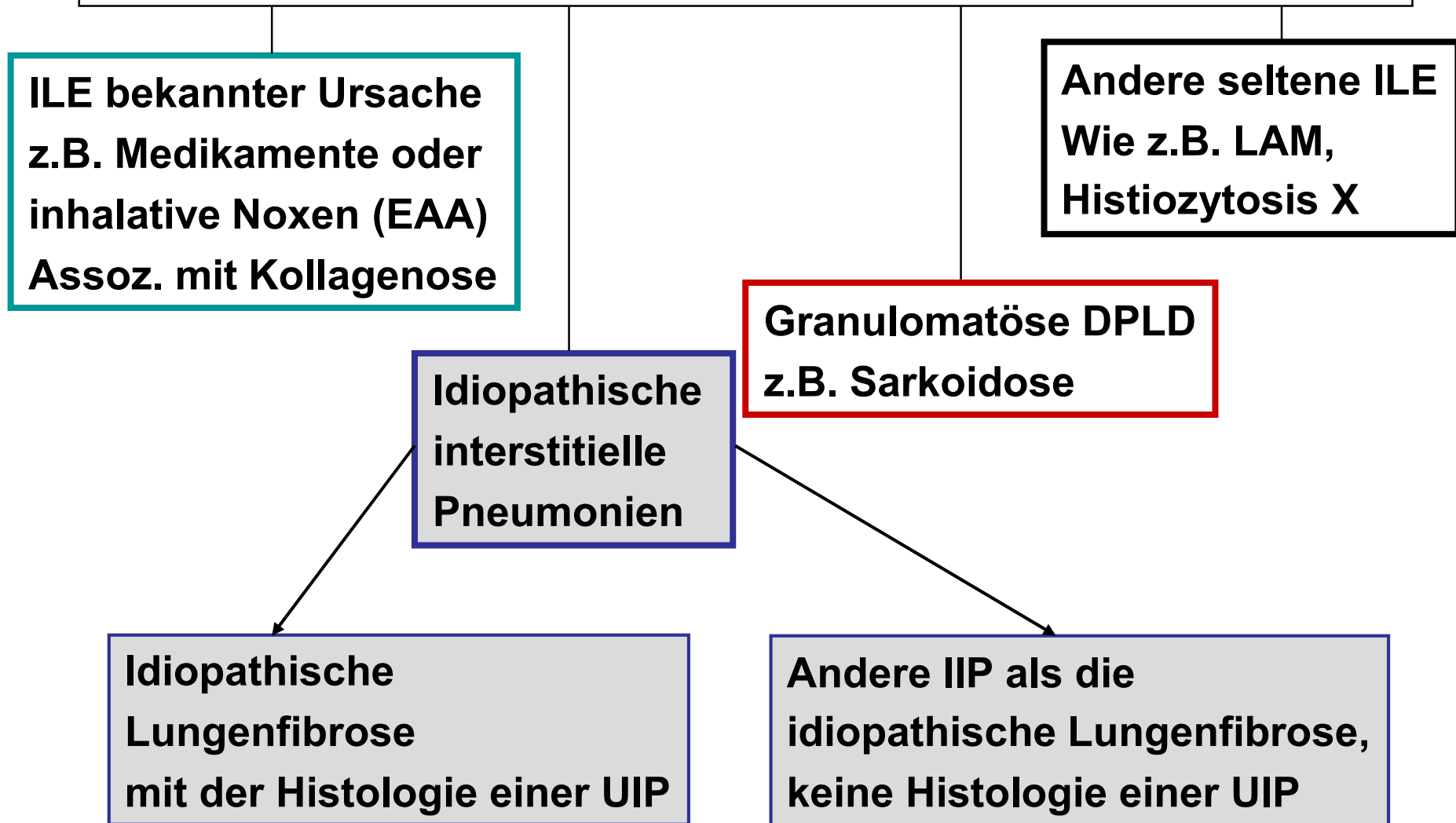
## Tumorerkrankungen:

- Lymphome

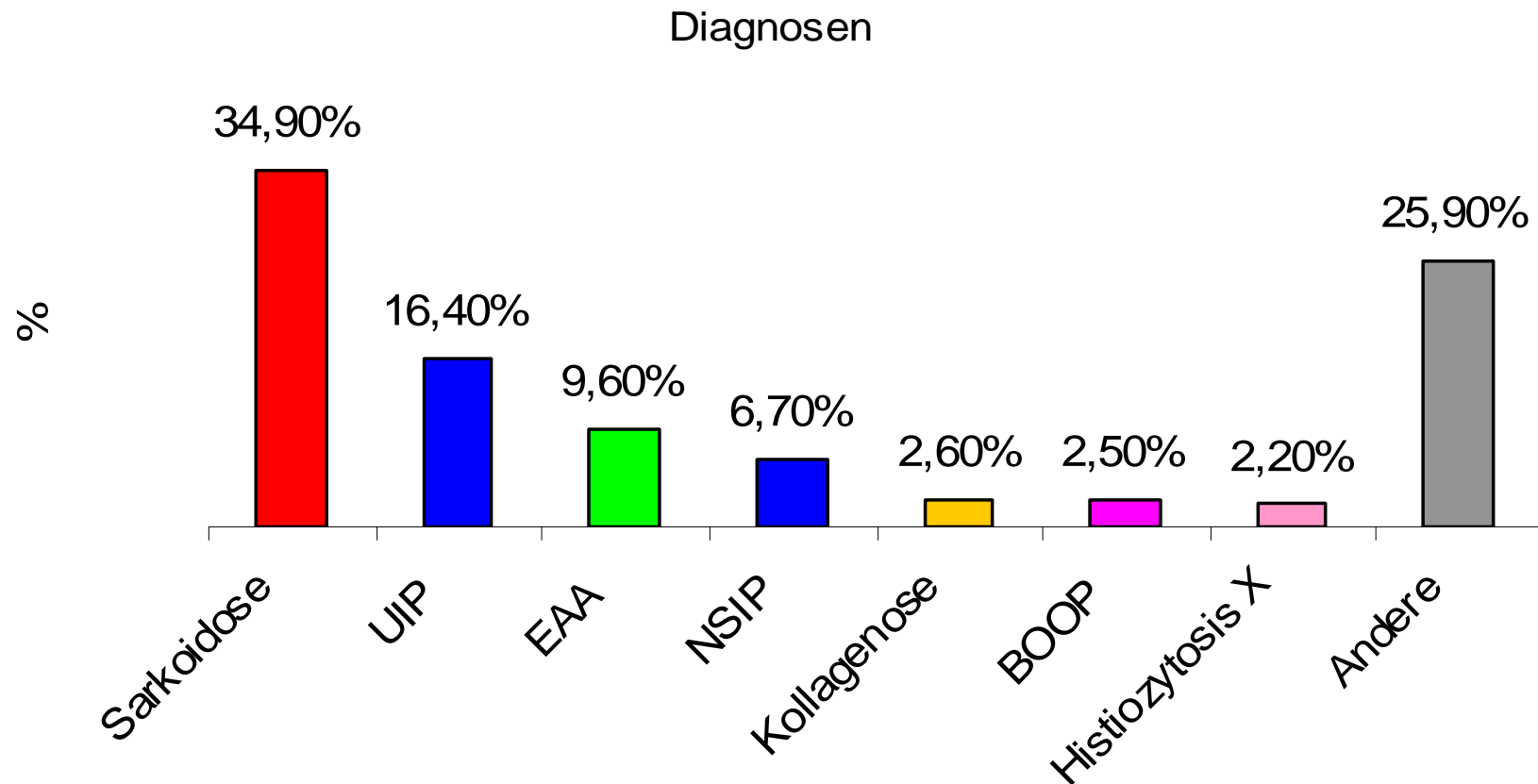
## Raritäten:

- Histiozytosis X
- Lymphangiomyomatose

**Diffuse Parenchymal Lung Disease = DPLD  
Interstitielle Lungenerkrankung = ILE**



# Verteilung interstitieller Lungenerkrankungen



*Verteilung interstitieller Lungenerkrankungen bei 685 Patienten der Kliniken Großhansdorf und Ruhlandklinik n. Welker et al. Eur Respir J 2004; 24: 1000*

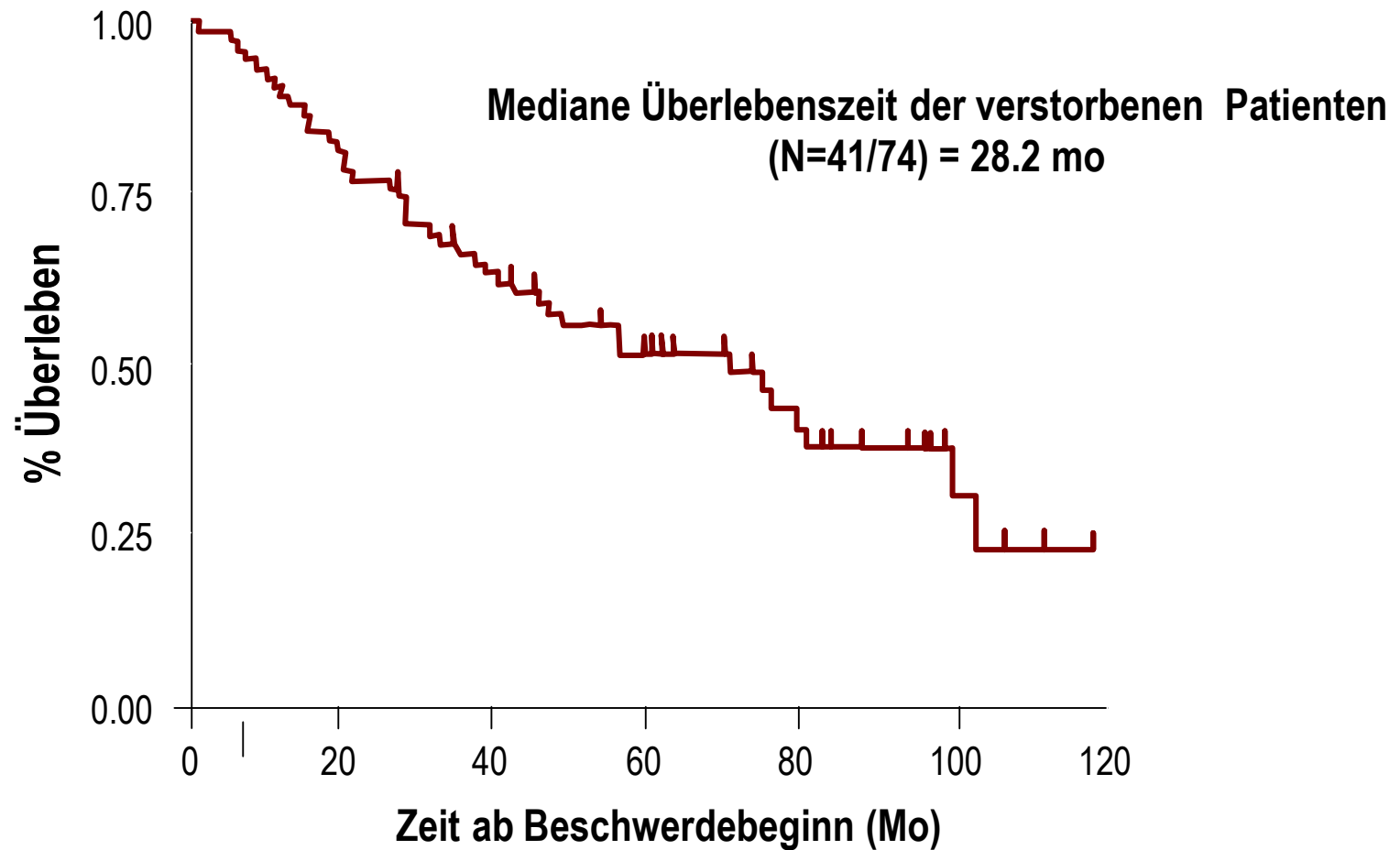
# Welche Beschwerden verursacht eine Lungenfibrose?

- Kurzatmigkeit, besonders bei Belastung
- Trockener Reizhusten, z.T. krampfartig
- Beklemmungsgefühl in der Brust, unspezifische Schmerzen in der Brust
- Leistungsabnahme und Schwächegefühl
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsabnahme, manchmal auch rasch auftretend.

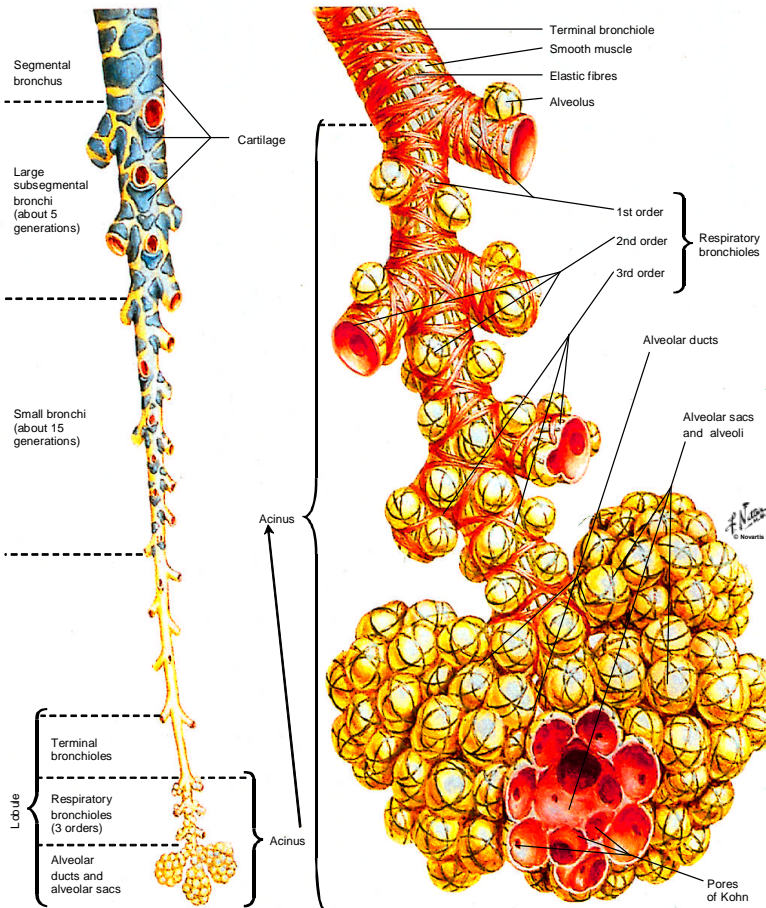
# Welche Untersuchungen braucht man zur Diagnosestellung einer Lungenfibrose?

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Lungenfunktionsdiagnostik: Spirometrie, Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität, Blutgase in Ruhe und unter Belastung; Spiroergometrie
- Röntgenbild der Lunge, Computertomographie (HRCT = hochauflösendes CT)
- Echokardiographie
- Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer PE
- Offene (=operative) Lungenbiopsie (z.B. VATS)

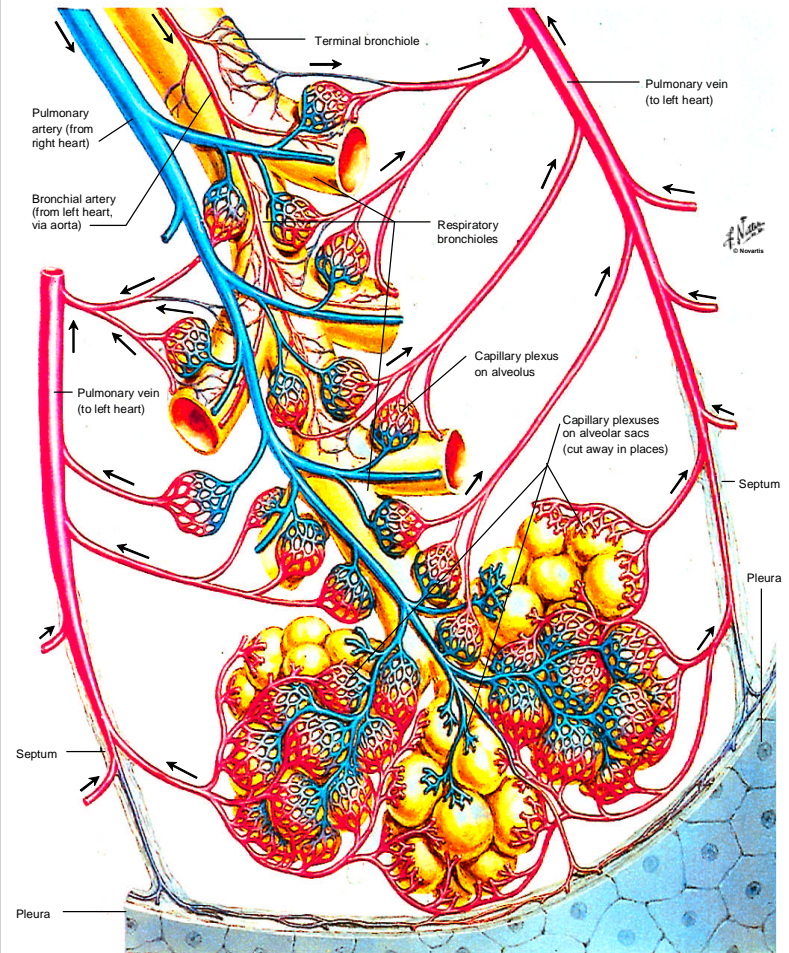
# Überlebenszeiten der idiopathischen Lungenfibrose vor 1994



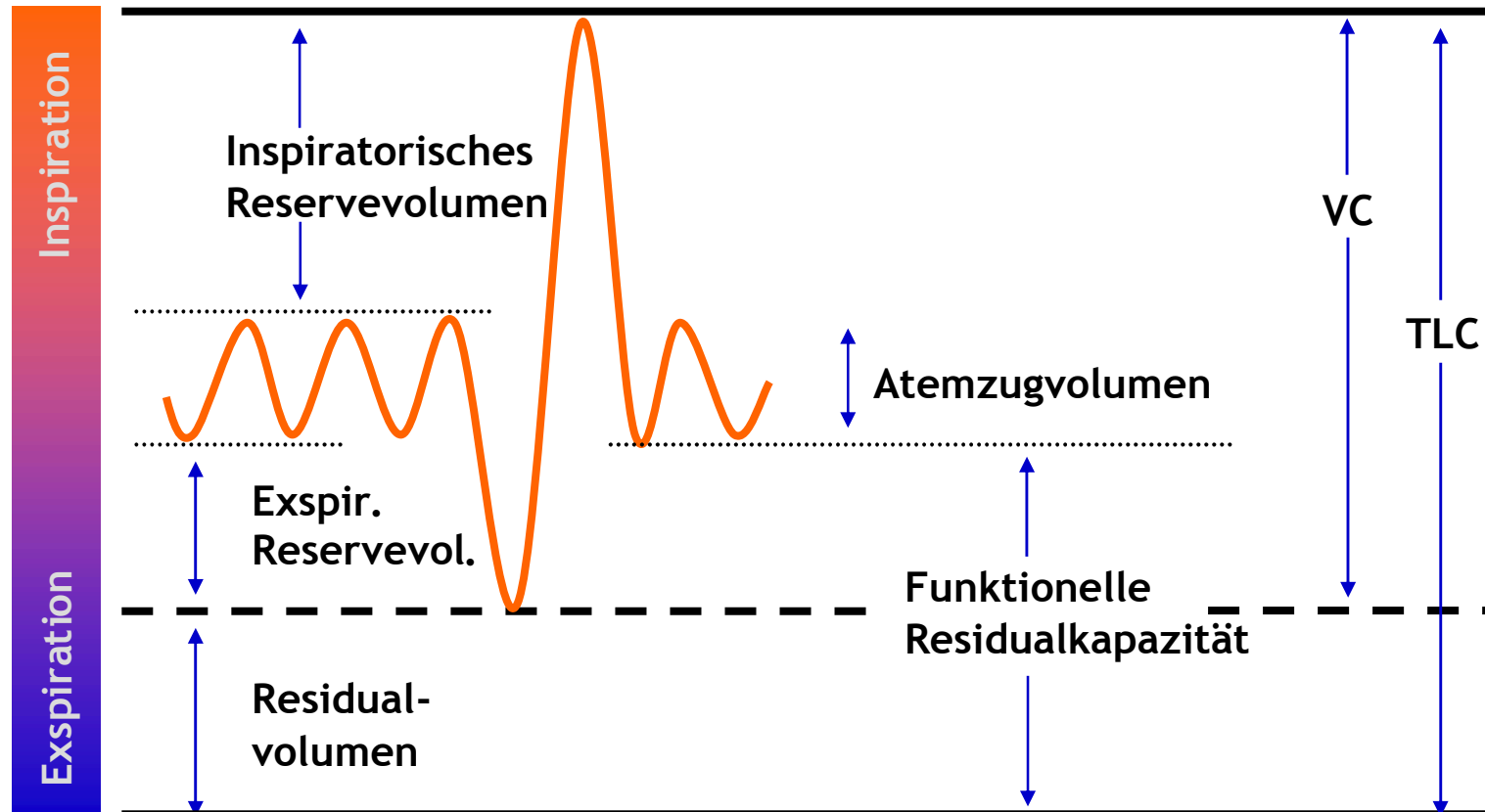
### Subdivisions and structure of intrapulmonary airways



### Intrapulmonary blood circulation

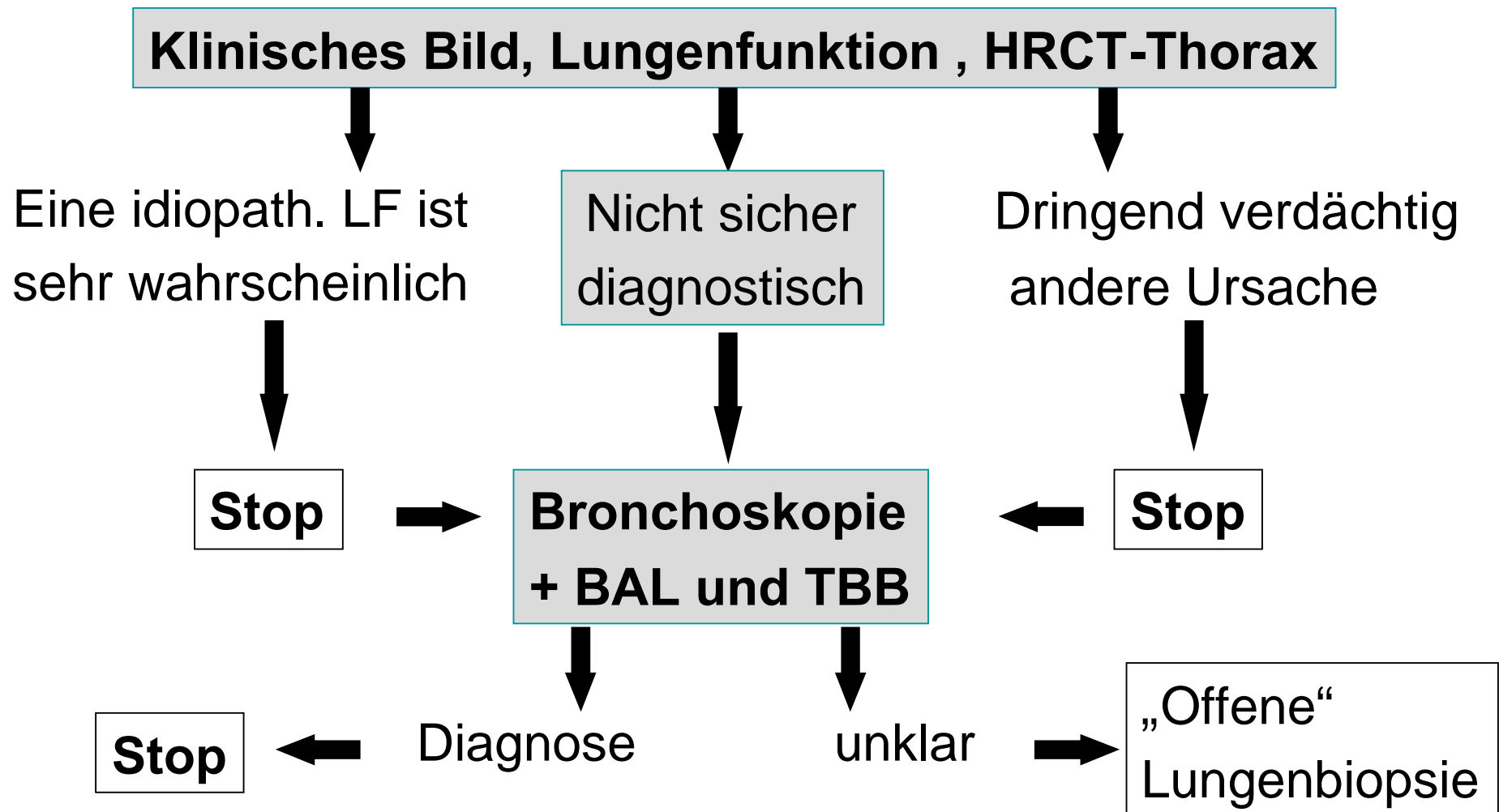


# Statische Lungenvolumina

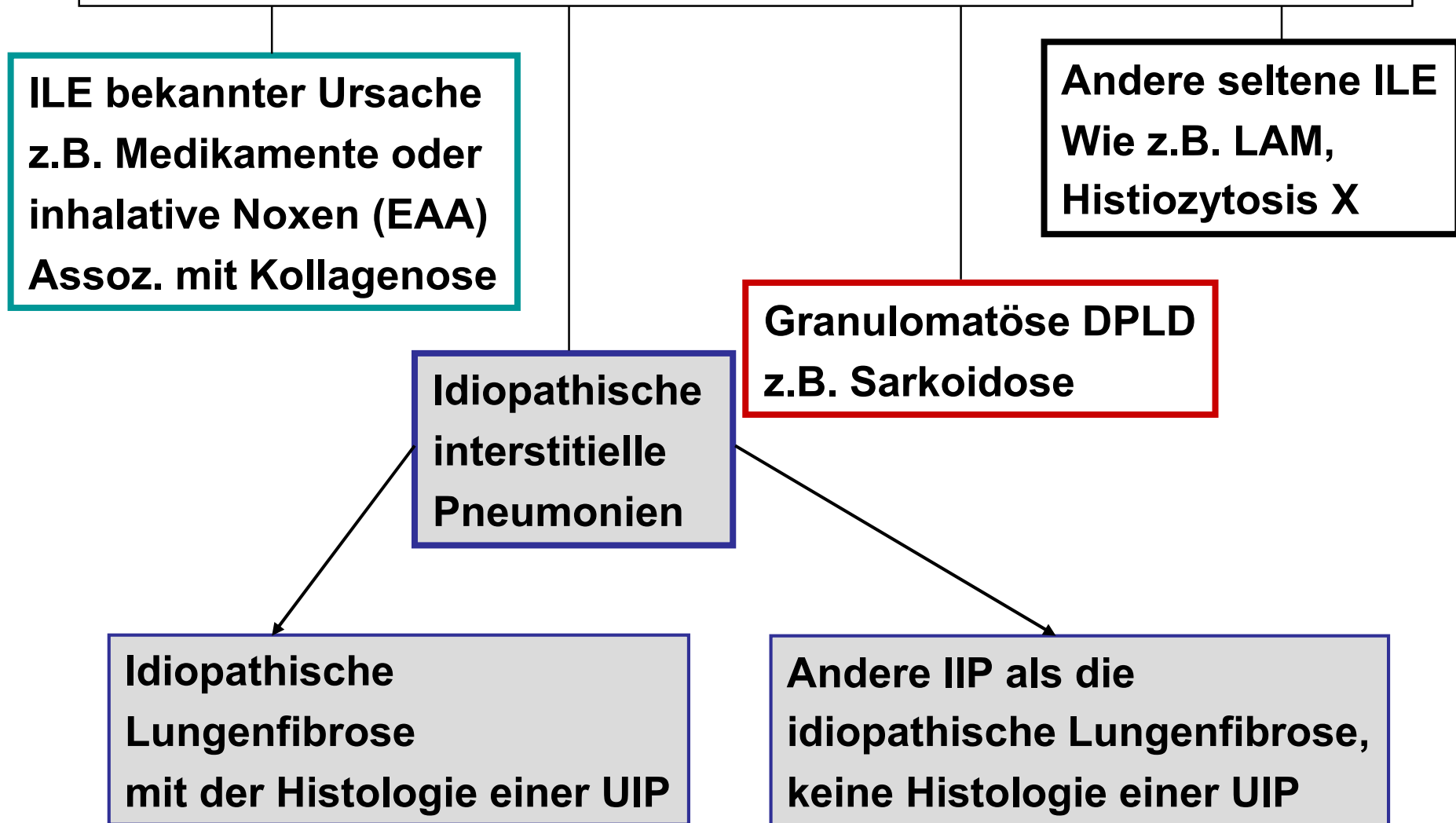


Sollwertformeln der ERS nach Quanjer et al. 1993,  
abhängig von Alter, Geschlecht, Größe und ethnischer Herkunft

# Praktisches Vorgehen bei V.a. eine interstitielle Lungenerkrankung n. T.E.King 2003



**Diffuse Parenchymal Lung Disease = DPLD  
Interstitielle Lungenerkrankung = ILE**



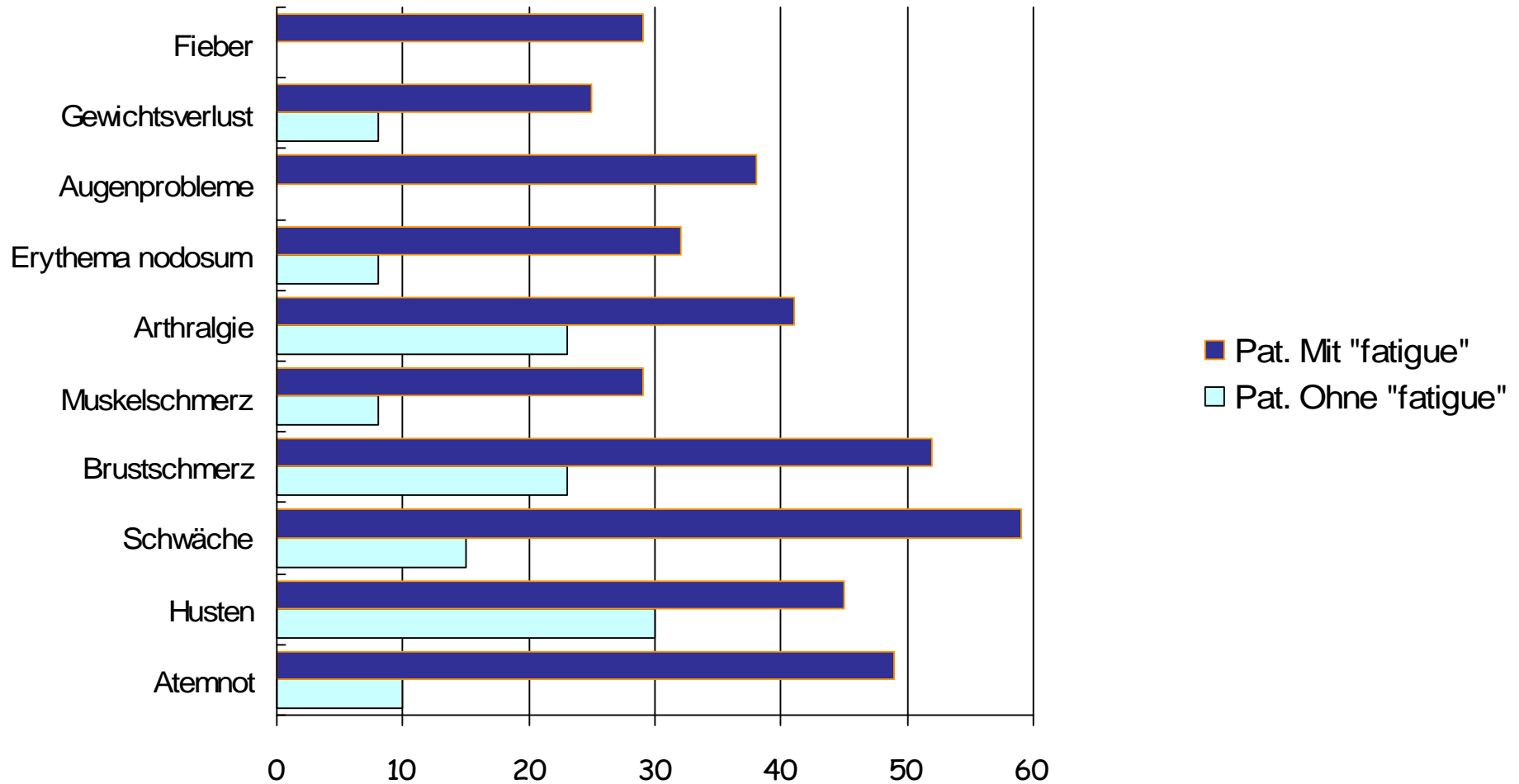
# Sarkoidose: Definition

---

- Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung mit unbekannter Ätiologie.
- Sie befällt gewöhnlich junge Erwachsene, meistens sind die hilären und mediastinalen Lymphknoten befallen, nicht selten finden sich extrapulmonale Manifestationen (z.B. Augen, Haut, Leber, Milz, LK`s, Speicheldrüsen, Herz, ZNS, Muskeln, Knochen u.a.)
- Die Kombination typischer klinisch-radiologischer Befunde und der Nachweis nicht-verkäsender, epitheloidzelliger Granulome sichern die Diagnose.

# Sarkoidose: Symptome

---



*Drent et al. Eur Respir J 1999*

# Sarkoidose: Klinik

---

## **Akute Sarkoidose**

Ca. 20% aller Fälle

Löfgren-Syndrom

- bilaterale Lymphome
- Arthritis (Sprunggelenke)
- Erythema nodosum

Allgemeine Krankheitszeichen wie Fieber, Myalgie  
Gewichtsabnahme

Gute Prognose mit Spontanheilung von 80-90% in 1-2 Jahren.

## **Chronische Sarkoidose**

Meist Symptomarmut, 40-50% sind asymptomatisch.

Missverhältnis von Klinik und Röntgen-Veränderungen

30% der Patienten geben pulmonale Symptome an.

Bei 15% primäre Diagnose extrathorakal

Schwer einschätzbare Prognose bei einer Spontanremissionsrate von ca. 60%

# Sarkoidose: Spontanverlauf

---

Spontane Remission : Stadium I 55-90%; Löfgren-S. 80-90%; Stadium II 40-70%; Stadium III 10-20%; insgesamt 60-70%;

Chronisch progredienter Verlauf: 10 – 30%

Schwerwiegende extrapulmonale Beteiligung zum Diagnosezeitpunkt: 4-7%

Langzeitschäden: 10-20%

Mortalität: 1 – 5% (respiratorisch, kardial, ZNS)

# Therapieindikation bei Sarkoidose

---

## Absolut

- ZNS Beteiligung
- Kardiale Beteiligung
- Hyperkalzämie
- Augen Beteiligung
  - nach Versagen lokaler Th.
- Andere Leben oder Organfunktion bedrohende Situationen

## Relativ

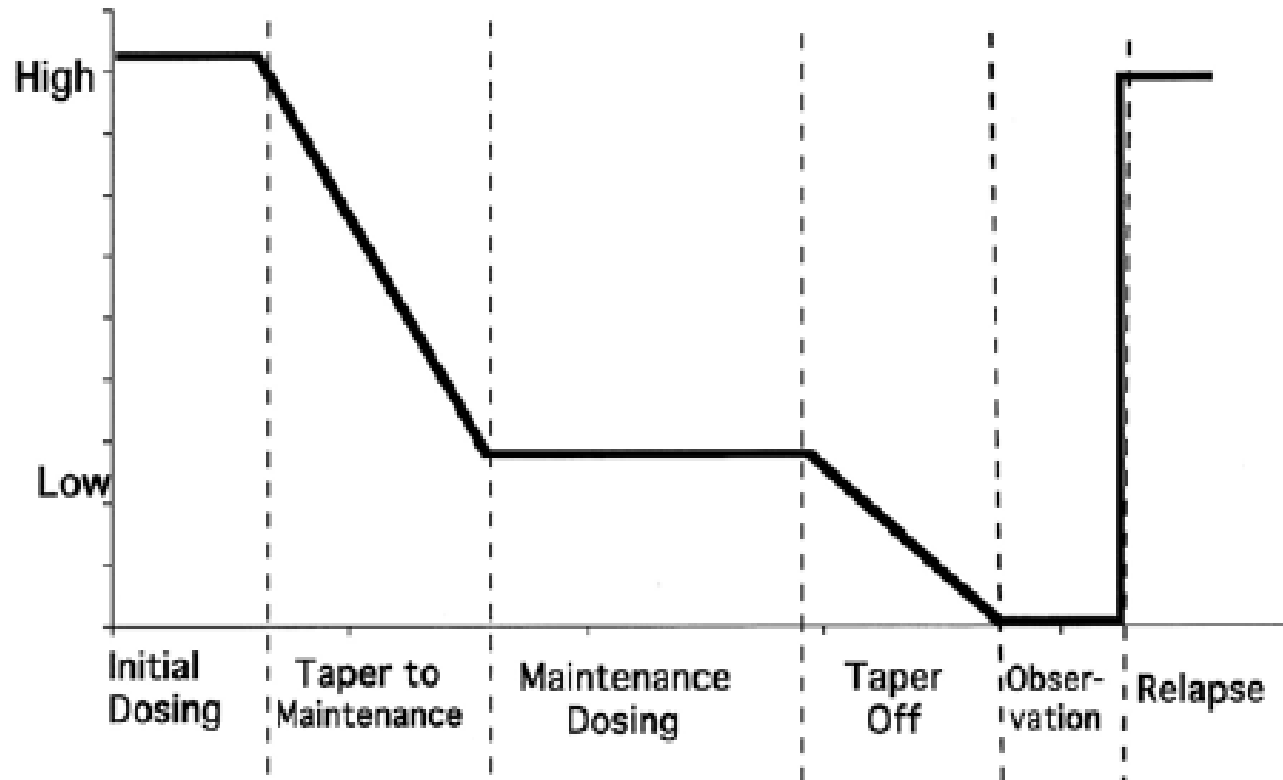
- Symptomatische Lungenbeteiligung
- Arthritis
- Hepatitis
- SIRS
- „Fatigue“

# Therapie mit Glukokortikoiden

---

- Initiale Dosis von 20 – 40mg/Tag  
Prednison für 1 – 3 Monate
- Je nach Ansprechen langsame  
Dosisreduktion auf eine Erhaltungsdosis  
von 5-10mg/Tag
- Erhaltungstherapie für mindestens 12  
Monate
- Nach Absetzen regelmäßige Kontrollen,  
da Rezidive in 16-74% vorkommen.

# Glukokortikoidtherapie der Sarkoidose



*Judson M.A. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. Chest 1999; 115: 1158-1165*

# Alternativen zur Corticosteroidtherapie

---

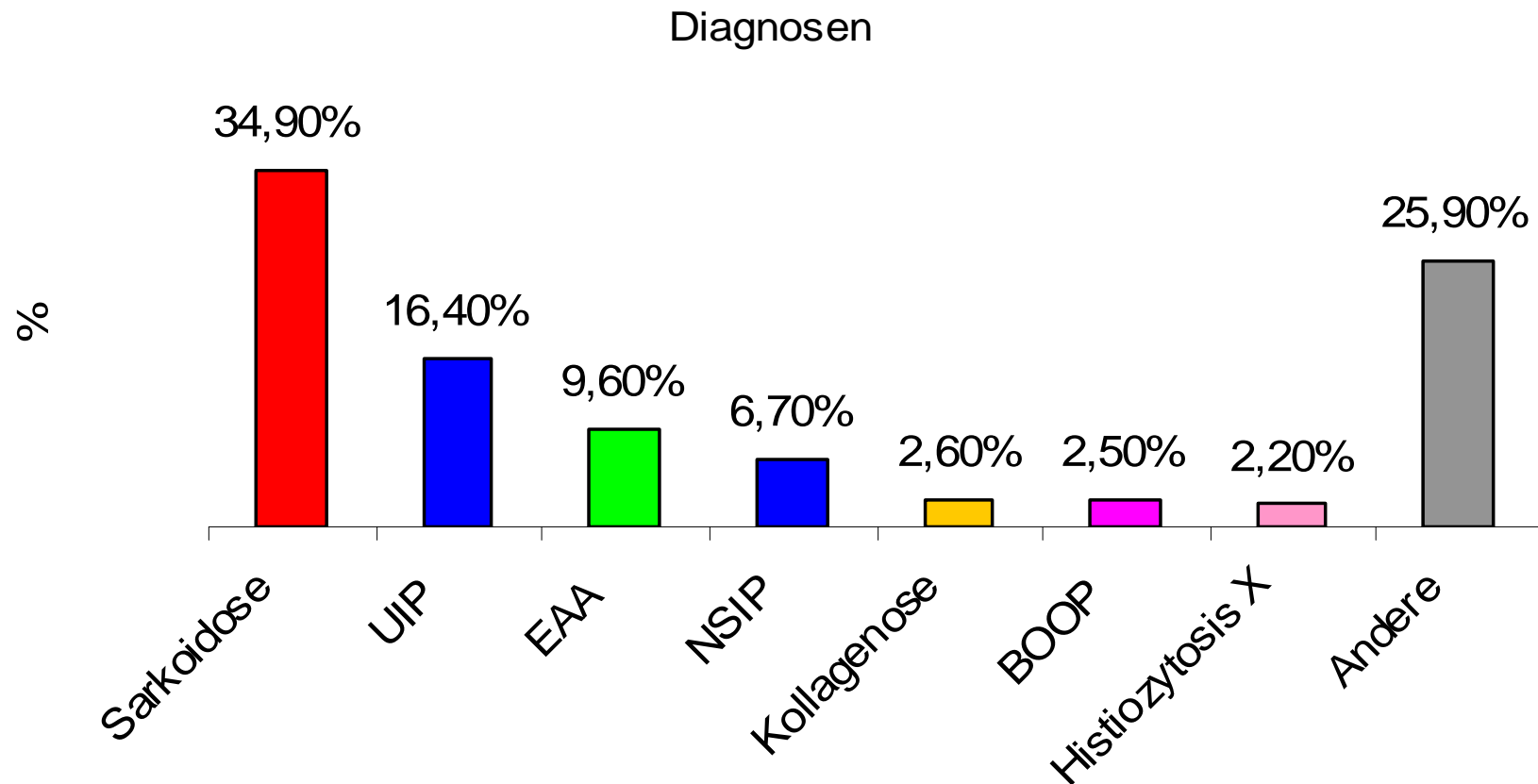
## Zytotoxische Substanz

- Methotrexat  
10-20mg/Woche
- Leflunamid 10-20mg/Tag
- Azathioprim  
50-150mg/Tag
- Cyclophosphamid  
50-150mg/Tag  
i.v.Pulsth. 500-1500mg  
2-4 wöchentl.

## Zytokinmodulatoren

- Thalidomid  
50-200mg/Tag
- Infliximab 5mg/kg i.v.  
2-wöch./4-8 wöchentl.
- Pentoxiphyllin  
400-1200mg/Tag
- Hydrochloroquin  
200-400mg/Tag

# Verteilung interstitieller Lungenerkrankungen



*Verteilung interstitieller Lungenerkrankungen bei 685 Patienten der Kliniken Großhansdorf und Ruhlandklinik n. Welker et al. Eur Respir J 2004; 24: 1000*

# Exogen allergische Alveolitis

---

- Lungenerkrankung mit den Symptomen Husten und Atemnot als Folge einer Antigeninhalation nach vorausgegangener Sensibilisierung.
- Eine Typ III-Immunreaktion führt 6 - 12h nach Allergenexposition zu Atemnot, Fieber und Leukozytose.
- Eine zellulär (TH-2) vermittelte Immunreaktion (Typ IV) verursacht eine Granulombildung, die zu Vernarbung = Fibrose oder Destruktion = Emphysem führen kann.

# Exogen allergische Alveolitis

---

- Mehr als 100 ätiologisch unterschiedliche Ursachen bzw. Krankheitsbilder: Farmerlunge, Vogelhalterlunge, Befeuchterlunge
- Mehr als 100 unterschiedliche Antigene:
  - ca. 50 Schimmelpilzspecies (Aspergillen usw.)
  - ca. 15 bakterielle Erreger (z.B. Mykobakterien)
  - ca. 10 Speisepilze
  - ca. 15 Vogelfedern, -serum, -exkremente
  - ca. 10 Chemikalien (z.B. Isozyanate)
  - versch. Tierproteine (z.B. Fischfutter)

# Befundkonstellation der EAA

## akute und subakute Form

---

- Unspezifische Symptome: Husten, Atemnot, Fieber  
Rezidivierende Beschwerden, Gewichtsverlust
- Auskultation: inspiratorisches Knisternrasseln
- Antigen-Exposition und präzipitierende Antikörper
- Lungenfunktion: Restriktive Ventilationsstörung,  
Einschränkung der Diffusionskapazität
- Radiologie: Interstitielle Marker, Milchglasverschattung
- Bronchoskopie: Lymphozytäre Alveolitis in der BAL;  
granulomatöse Herde in der TBB

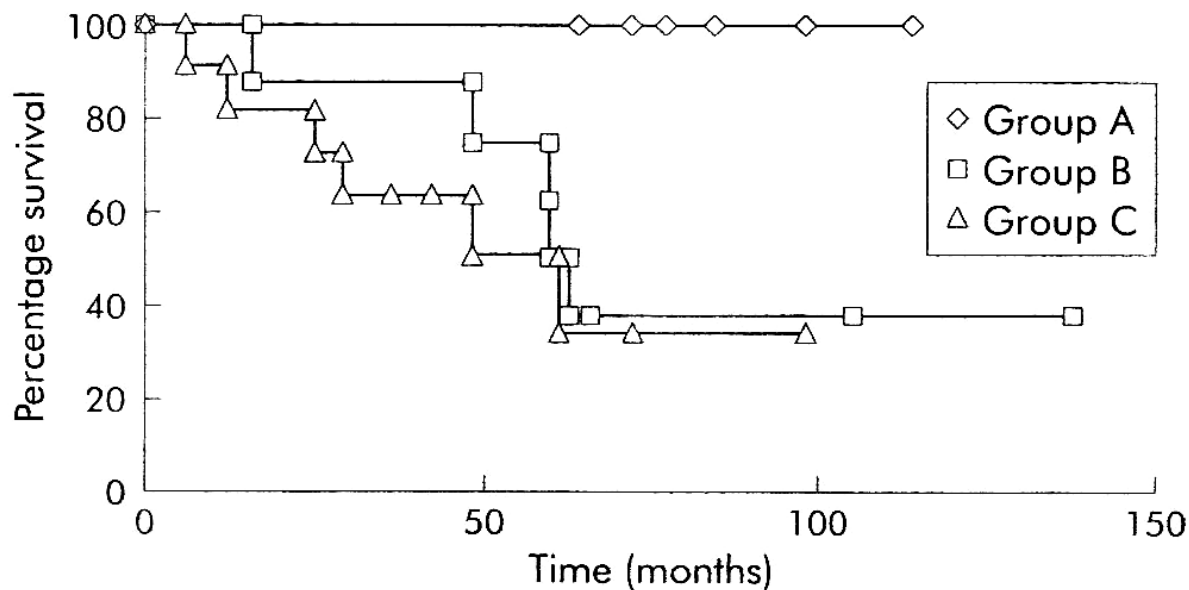
# Behandlung der EAA

---

- Keine weitere Allergenexposition!
- In speziellen Fällen (Farmerlunge) sind geprüfte Atemschutzgeräte möglich.
- Kortikoidsteroidtherapie bei funktioneller Einschränkung (initial 40-50mg Prednison)
- Behandlungsablauf ähnlich der Sarkoidose
- Es liegen keine kontrollierten Therapiedaten für subakute und chronische EEA vor.

# Beispiel chronische Vogelhalterlunge

- Gefährliche Fehldiagnose idiopathische Lungenfibrose bei 8 von 17 Pat. bei schleichendem Krankheitsverlauf (Ohtani et al. 2003; 2005)
- Möglichst vollständige Antigenvermeidung erforderlich, z.B. auch Federkissen, Federbettdecken (Haitjema et al. 1992)



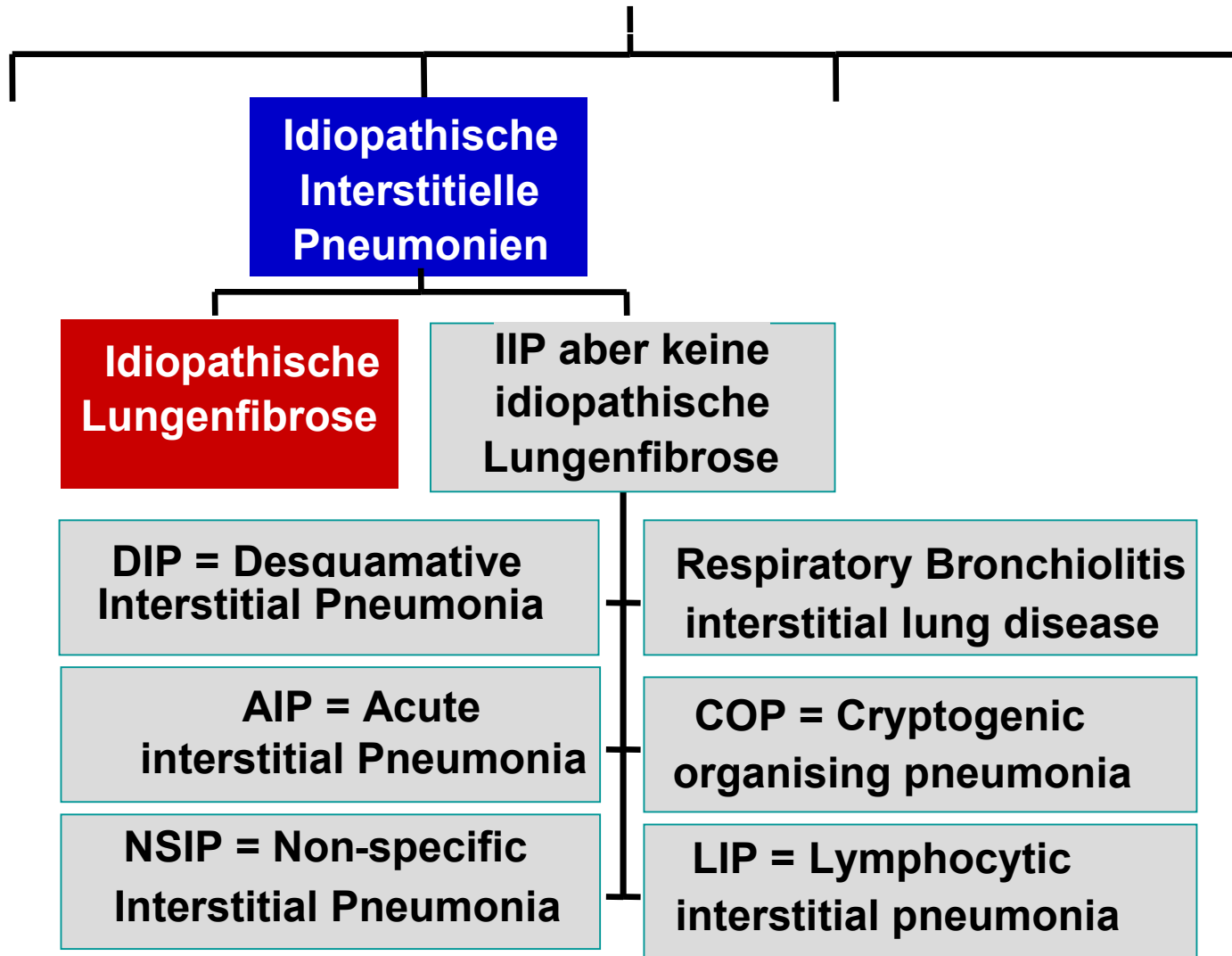
A: BOOP 2  
zellulär NSIP 5

B: fibrot. NSIP 8

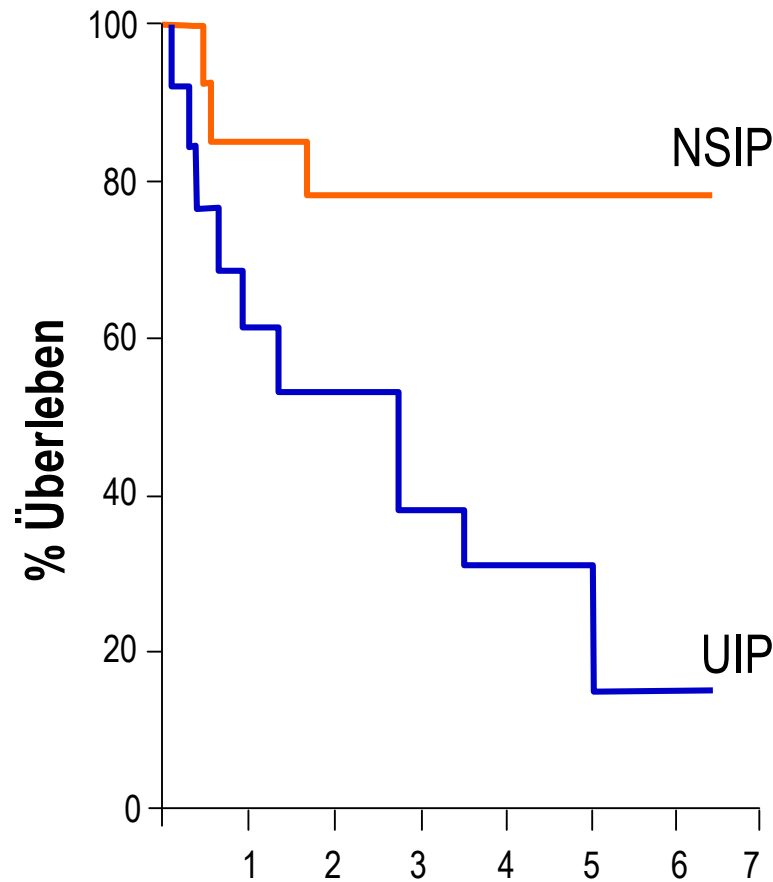
C: UIP-like 11

*Ohtani et al. Thorax 2005; 60: 665-671*

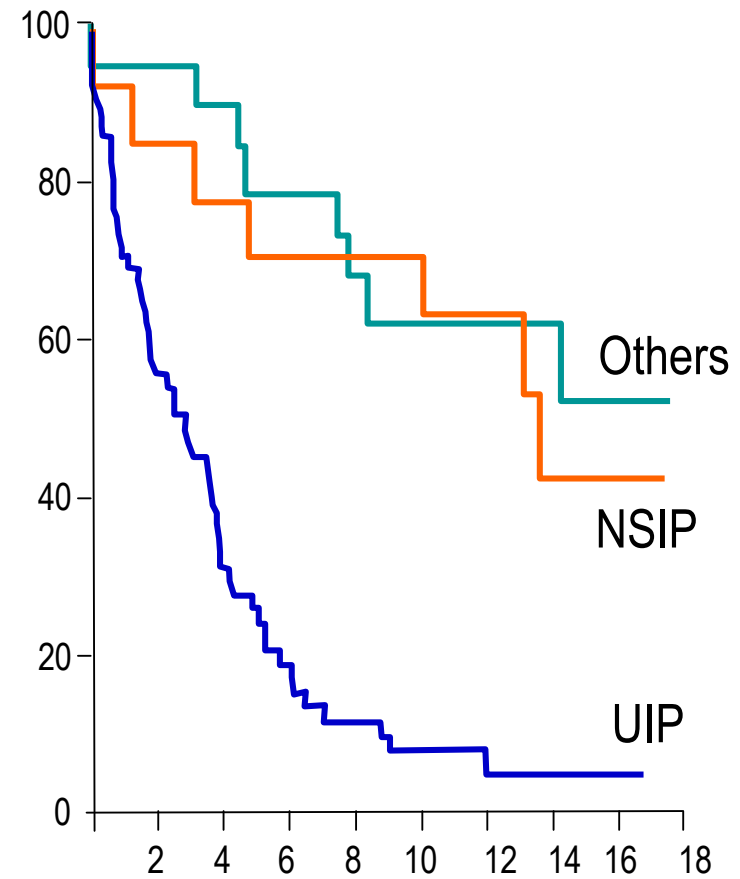
# Diffuse Parenchymal Lung Disease Interstitielle Lungenerkrankungen



# UIP = Usual Interstitial Pneumonia NSIP = Nonspecific Interstitial Pneumonia

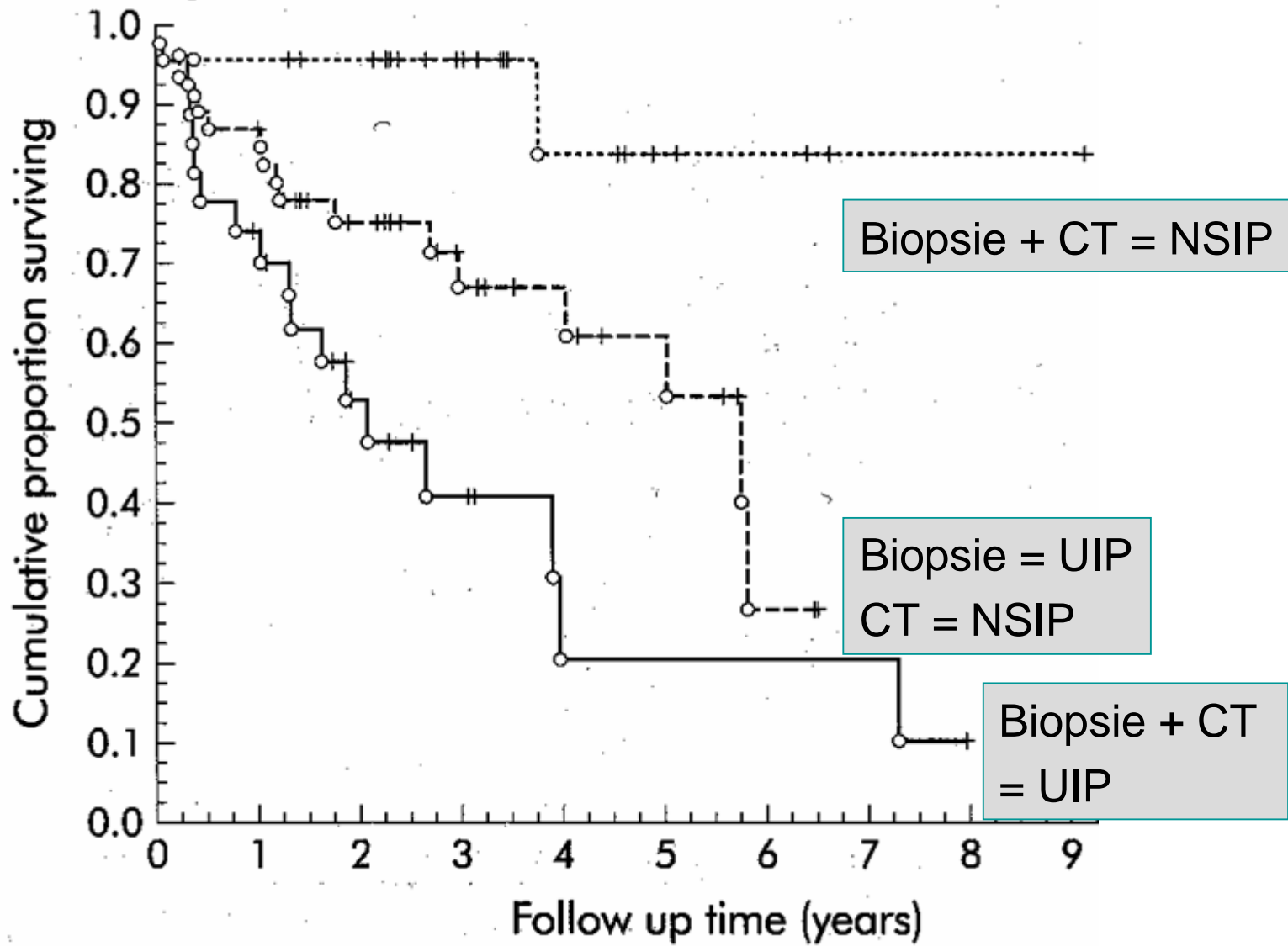


Daniil ZD et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:899.

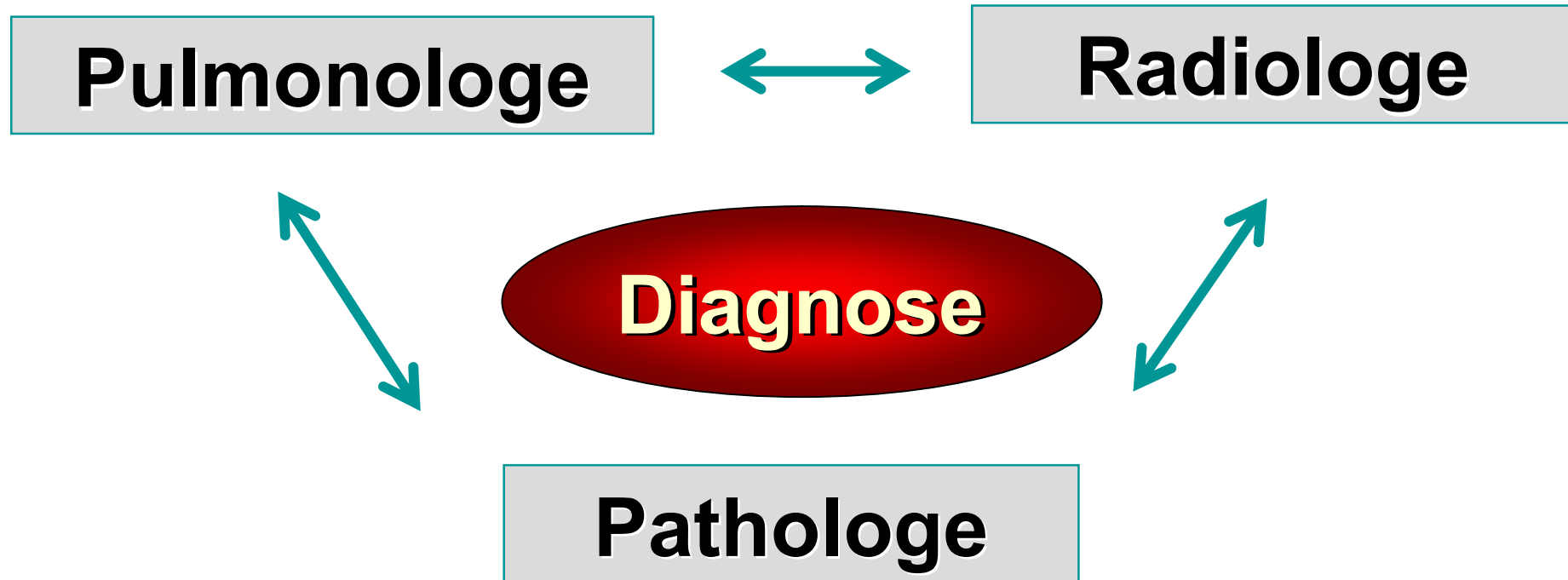


Bjoraker JA et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:199.

# HRCT und Biopsie bei UIP/NSIP



Flaherty et al. Thorax 2003



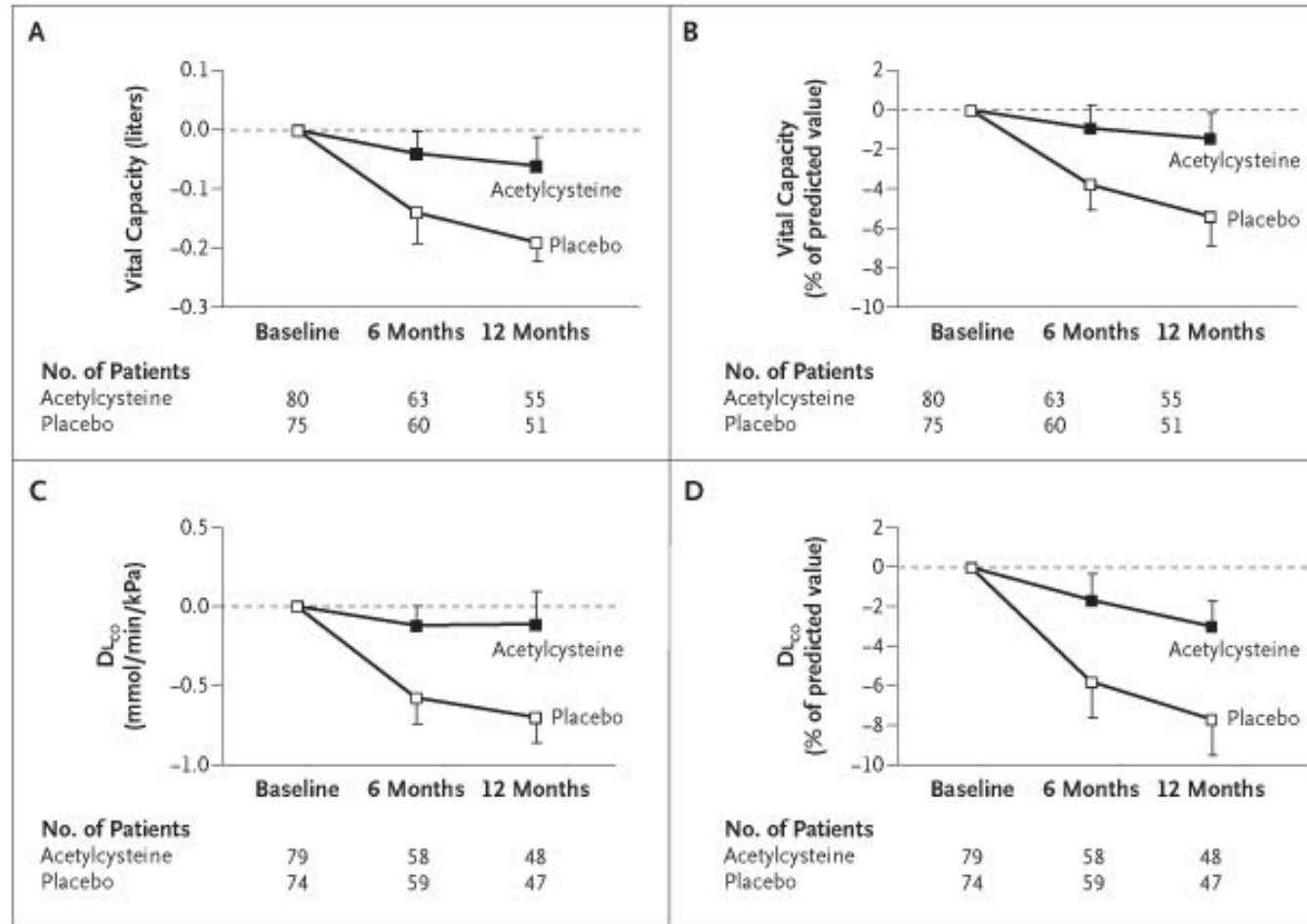
Eine korrekte Diagnose der ILE braucht  
Teamwork und Erfahrung

# Therapie der idiopathischen Lungenfibrose

- Antientzündlich:  
Prednison + Azathioprim (Cyclophosphamid)  
Standard Consensus ATS/ERS
- Antioxidativ:  
Acetylcystein (IFIGENIA-Studie)
- Symptomatisch: Langzeit-Sauerstoff-Therapie
- Kurativ: Transplantation
- Experimentell:  
Interferon- $\gamma$ ; Bosentan; Pirfenidon

# High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

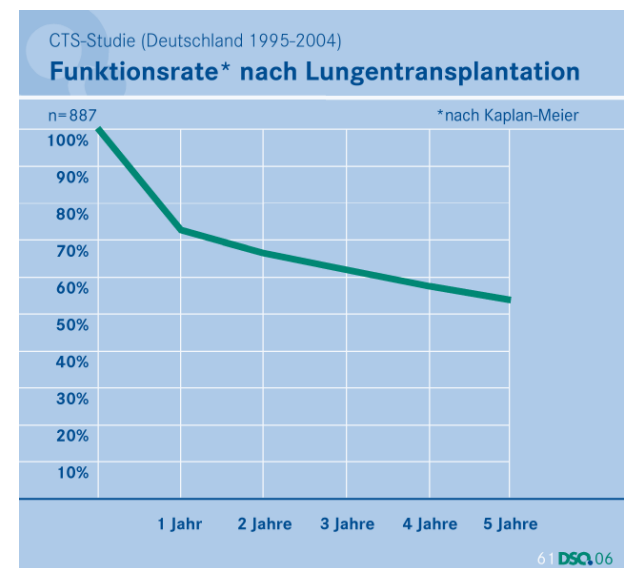
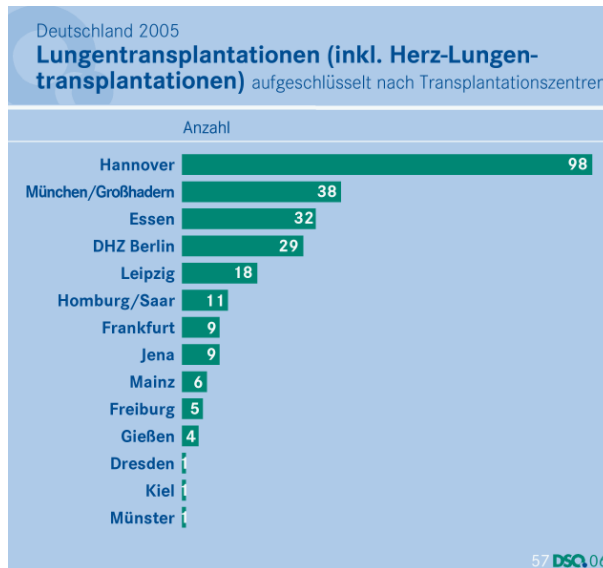
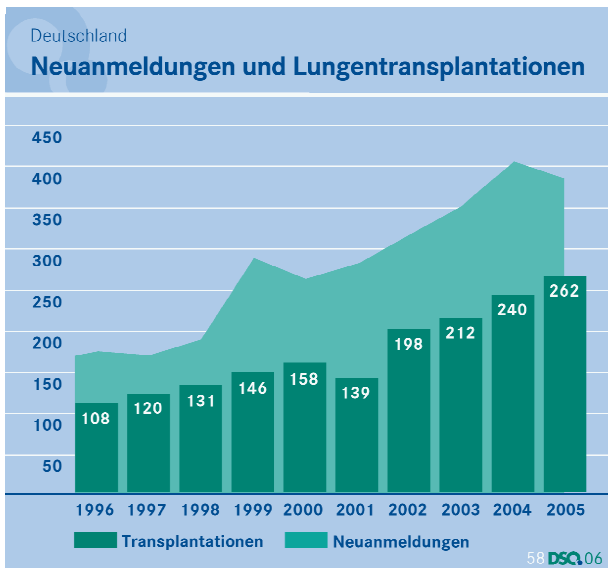
Demedts et al. N Engl J Med 353;21:2229-2242, 2005



Deutschland 2005

# Indikationen für eine Lungentransplantation

Andere	61
Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	60
Idiopathische pulmonale Fibrose	87
Primäre pulmonale Hypertonie	33
Bronchiolitis	4
Alpha 1-Antitrypsin-Mangel	30
COPD/Emphysem	102
Sarkoidose	11
<b>Gesamt</b>	<b>388</b>



# Studien zur idiopathischen Lungenfibrose

Phase III:  
Interferon gamma 1-b (INSPIRE)  
Pirfenidon (CAPACITY)

Phase II:  
Imatinib (Gleevec)  
Iloprost (Ventavis)  
Sildenafil (Revatio)

Phase 1: Monoklonaler Antikörper:  
GC 1008 Human Anti-Transforming  
Growth Factor-b

