

# Klassifikation, Diagnostik und Therapie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

Eine kritische Bestandsaufnahme der gegenwärtig in Deutschland geübten Praxis

Andreas Günther<sup>1</sup>, Leander Ermert<sup>2</sup>, Andreas Breithecker<sup>3</sup>, Nils Hackstein<sup>3</sup>, Oliver Eickelberg<sup>1</sup>, Harald Morr<sup>4</sup>, Friedrich Grimminger<sup>1</sup>, Hans-Georg Velcovsky<sup>1</sup>, Werner Seeger<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Im Jahr 2002 wurde von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) eine neue Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien veröffentlicht. Differenziert wird nunmehr zwischen der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF), der nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP), der desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP), der „respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease“ (RB-ILD), der kryptogenen organisierenden Pneumonie (COP, auch „bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“, BOOP), der akuten interstitiellen Pneumonie (AIP) und der lymphoiden interstitiellen Pneumonie (LIP). Ziel dieses Beitrags ist es, die klinischen, histologischen und radiologischen Kriterien wie auch die Therapieansätze der einzelnen idiopathischen interstitiellen Pneumo-

nien darzulegen. Auf die Indikation sowie die Sicherheit einer offenen Lungenbiopsie wird eingegangen, und die gegenwärtig geübte Praxis der Diagnostik der IPF wird anhand von Umfrageergebnissen dargestellt.

**Schlüsselwörter:** *Pneumonie, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose, idiopathische pulmonale Fibrose, Diagnosestellung*

## Summary

### Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias

In 2002 a new classification scheme of the idiopathic interstitial pneumonias was proposed by a consensus conference being held under the auspices of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. There

are now seven distinct categories that are to be differentiated: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), desquamative interstitial pneumonia (DIP), respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease (RB-ILD), cryptogenic organising pneumonia (COP), acute interstitial pneumonia (AIP), and lymphoid interstitial pneumonia (LIP). In this review the current clinical, radiological and histological criteria underlying this differentiation and the therapeutic options are summarized. The authors also highlight the indication and side effects of an open lung biopsy and present data from a survey throughout German pneumologic centers, from which the currently used practice in diagnosis of IPF is reported.

**Key words:** *pneumonia, interstitial lung disease, lung fibrosis, idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis*

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) stellen einen bedeutenden Teil des komplexen Spektrums interstitieller Lungenerkrankungen dar, einem häufigen Erkrankungsbild (Prävalenz 67,5 bei Frauen und 80,9 bei Männern pro 100 000 (6) (*Grafik*). 1969 wurde von Liebow und Carrington (15) erstmals eine Einteilung der IIP auf der Basis histologischer Kriterien vorgenommen. Nach einigen Veränderungen (11) wurde Anfang 2002 von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) gemeinsam eine neue Richtlinie zur Einteilung der idiopathischen interstitiellen Pneumonien publiziert (1), die auf einer vorab durchgeführten Konsensuskonferenz basiert und die auch die Grundlage dieser Übersicht darstellt.

Entsprechend diesen Vorstellungen sollte die Diagnose einer IIP zukünftig möglichst im Rahmen pneumologisch-radiologisch-pathologischer Konferenzen gestellt werden (1). Diese Empfehlung basiert auf der mittlerweile deutlich gestiegenen Wertigkeit der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) und auf der Erkenntnis, dass eine klare differenzialdiagnostische Abwägung erst in der Zusammenschau aller Befunde möglich wird. Neben den sieben nunmehr definierten Entitä-

ten der IIP gibt es auch eine Kategorie „nichtklassifizierbare interstitielle Pneumonie“, die immer dann verwendet werden sollte, wenn eine klare Zuordnung (beispielsweise bei terminal umgebautem Lungengewebe) nicht mehr möglich ist. Im Folgenden soll auf die klinischen, histologischen und radiologischen Kriterien der sieben verschiedenen IIP eingegangen werden (*Tabellen 1–4, Textkasten 1*).

## Idiopathische pulmonale Fibrose

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), auch als kryptogene fibrosierende Alveolitis (CFA) bezeichnet, nimmt eine Sonderstellung innerhalb der IIP ein, da sie die Entität mit der

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II (Direktor: Prof. Dr. med. Werner Seeger) der Justus-Liebig-Universität, Gießen

<sup>2</sup> Zentrum für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Schulz) der Justus-Liebig-Universität, Gießen

<sup>3</sup> Zentrum für Diagnostische Radiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Wigbert Rau) der Justus-Liebig-Universität, Gießen

<sup>4</sup> Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen (Direktor: Prof. Dr. med. Harald Morr), Greifenstein

schlechtesten Prognose und einem in der Regel rasch progredienten und therapierefraktären Verlauf darstellt (Überlebenszeit nach Diagnose im Mittel etwa 3 bis 5 Jahren [16], im Median 28 Monate [18]). Früher war sowohl der histologische Nachweis eines UIP- (UIP, „usual interstitial pneumonia“) wie auch eines DIP-Musters (DIP, „desquamative interstitial pneumonia“) mit der Diagnose einer idiopathischen pulmonalen Fibrose vereinbar. Sorgfältige Verlaufsbeobachtungen an gut definierten Patientenkollektiven (3) haben aber ergeben, dass der klinische Verlauf wie auch die Ansprache auf eine Steroidtherapie zwischen den Patienten mit gesicherter UIP und denen anderer histologischer Muster erheblich differiert (11). Seit dem Jahr 2000 ist daher festgelegt, dass die idiopathische interstitielle Pneumonie am genauesten durch ein UIP-typisches Muster in einer offenen Lungenbiopsie charakterisiert wird. Dieses Kriterium wird durch einen Ausschluss anderer möglicher Ursachen, durch den Nachweis typischer Veränderungen im HRCT oder Röntgen-Thorax sowie durch den Nachweis einer restriktiven Ventilationsstörung und/oder durch Zeichen der Gasaustauschstörung ergänzt. Im Einzelfall ist die Diagnose auch ohne offene Lungenbiopsie möglich und orientiert sich dann an den im *Textkasten 1* aufgelisteten Kriterien. Allerdings sollte, unter Berücksichtigung der Lungenfunktion und der Komorbidität des Patienten, eine offene Lungenbiopsie immer angestrebt werden.

Die IPF ist eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters, die Patienten sind im Schnitt älter als 50 Jahre (Inzidenz von 2,7/100 000 bei 35- bis 44-Jährigen; 175/100 000 bei > 75-Jährigen [6]). Angesichts der jüngst revidierten diagnostischen Kriterien sind die bislang verfügbaren Inzidenzzahlen jedoch mit Vorsicht zu betrachten, im Schnitt mögen sie aber bei 7 bis 10/100 000 liegen (6). Männer sind etwas häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen, ein Nikotinabusus stellt einen eigenständigen Risikofaktor dar. Darüber hinaus gibt es eine bislang noch nicht sicher definierte genetische Komponente, entsprechend

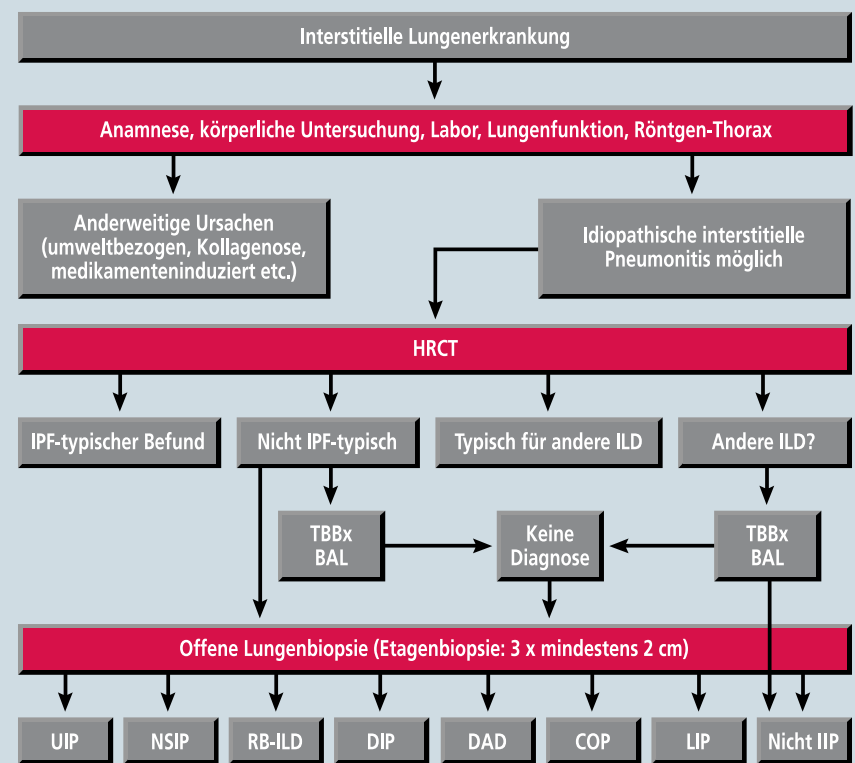
können immer wieder Familien mit Nachweis eines UIP-Musters in mehreren Generationen identifiziert werden. Als mögliche Ursache werden in jüngsten Untersuchungen Mutationen des Surfactant-Protein C (SP-C) diskutiert (19). Punktmutationen im Bereich des für die intrazelluläre Prozessierung dieses Proteins wichtigen Proproteinanteils könnten eine gestörte Proteinfaltung und Selbstaggregation auslösen und somit den Ausgangspunkt eines epithelialen Zellschadens und eines epithelial vermittelten, profibrotischen Milieus darstellen.

Die Patienten berichten in der Regel über ein sich langsam entwickelndes und oft über längere Zeiträume unerkanntes Krankheitsbild, initial gekennzeichnet durch eine leichte Luftnot bei Belastung (*Tabelle 1*). Begleitend findet sich relativ häufig auch ein trockener, oft schwer therapierbarer Reizhusten. Bei der klinischen Un-

tersuchung findet sich regelmäßig beidseits basal betontes, später auch apikal nachweisbares Knisterrasseln. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger sind bei etwa der Hälfte der Patienten anzutreffen. In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung treten auch Zeichen der chronischen Hypoxämie auf (Lippenzyanose, Zeichen eines Cor pulmonale). Laborchemisch können eine leicht erhöhte LDH, eine beschleunigte Senkung und in Einzelfällen sogar antinukleäre Antikörper oder Rheumafaktoren in niedrigen Titerstufen nachweisbar sein (10 bis 20 Prozent) (11).

Lungenfunktionell fallen die Patienten durch eine restriktive Ventilationsstörung mit einem Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC), Zeichen der Gasaustauschstörung mit einer deutlich eingeschränkten CO-Diffusion, erniedrigten kapillären pO<sub>2</sub>-Werten in Ruhe und akzentuiert unter Be-

Grafik



**Stufenschema zur Abklärung einer interstiellen Lungenerkrankung (ILD); IPF, idiopathische pulmonale Fibrose; TBBx, transbronchiale Schleimhautbiopsie; BAL, bronchoalveoläre Lavage; UIP, „usual interstitial pneumonia“; NSIP, nichtspezifische interstitielle Pneumonie; RB-ILD, „respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease“; DIP, „desquamative interstitial Pneumonia“; DAD, diffuser alveolärer Schaden; COP, kryptogene organisierende Pneumonie; LIP, lymphoide interstitielle Pneumonie; IIP, idiopathische interstitielle Pneumonie**

Tabelle 1

Klinisches Erscheinungsbild der idiopathischen interstitiellen Pneumonien\*

Klinische Diagnose	IPF	DIP	RB-ILD	AIP	NSIP
Pathologisches Muster	UIP	DIP	RB-ILD	DAD	NSIP
Nikotin von Bedeutung	ja	ja	<b>ja</b>	nein	nein
Mittleres Alter	57	42	36	49	49
Beginn	schleichend	schleichend	schleichend	akut	schleichend bis akut
Mortalität	68%	27%	0%	62%	11%
Mittlere ÜZ	3–5 J	12 J	—	1–2 M	17 J
Ansprechen auf Steroide	gering	gut	gut	gering	gut
Komplette Remission möglich	nein	ja	ja	ja	ja

\* in Anlehnung an Katzenstein et al. (13)

IPF, idiopathische pulmonale Fibrose; UIP, „usual interstitial pneumonia“; DIP, „desquamative interstitial pneumonia“; RB-ILD, „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“; AIP, akute interstitielle Pneumonie; DAD, diffuser alveolärer Schaden; NSIP, nichtspezifische interstitielle Pneumonie; ÜZ, Überlebenszeit; J, Jahre; M, Monate

Tabelle 2

BAL-Befunde bei idiopathischen interstitiellen Pneumonien

Klinische Diagnose	IPF	DIP	RB-ILD	AIP	NSIP
Pathologisches Muster	UIP	DIP	RB-ILD	DAD	NSIP
Gesamtzellzahl	↑	↑	↑	↑	
Neutrophile	↑	unverändert bis ↑	unverändert bis ↑	↑	↑ (50%)
Lymphozyten	unverändert	unverändert bis ↑		↑	↑ (50%)
Eosinophile	unverändert bis ↑	unverändert bis ↑			↑
Alveolarmakrophagen	↓	unverändert gold/gelbe Pigmentierung	unverändert gold/gelbe Pigmentierung	↓	↓

BAL, bronchoalveoläre Lavage; IPF, idiopathische pulmonale Fibrose; UIP, „usual interstitial pneumonia“; DIP, „desquamative interstitial pneumonia“; RB-ILD, „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“; AIP, akute interstitielle Pneumonie; DAD, diffuser alveolärer Schaden; NSIP, nichtspezifische interstitielle Pneumonie

lastung und einen erhöhten alveolär arteriellen Sauerstoffgradienten auf. Die Einschränkung der Diffusionskapazität kann dem Verlust der FVC vorangehen und sollte daher möglichst Bestandteil der lungenfunktionellen Untersuchung sein. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) findet sich das Bild einer prädominant neutrophilen Alveolitis, oft auch begleitet von einem leichteren Anstieg der Eosinophilen (Tabelle 2). Lymphozytenwerte von mehr als 15 Prozent oder Eosinophilwerte von mehr als 20 Prozent aller

Zellen sind schwer mit der Diagnose IPF vereinbar und sollten Anlass zur Suche nach anderen Diagnosen sein.

Im konventionellen Röntgenbild des Thorax fällt ein basal betontes, oft auch pleurarandständiges retikuläres Zeichnungsmuster auf. Meistens sind diese Veränderungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits evident, keinesfalls schließt ein Normalbefund im Thoraxbild das Vorliegen einer IPF aus. Hier haben die technischen Verbesserungen des hochauflösenden CT geholfen, auch Patienten in einem

früheren Krankheitsstadium sicher zu identifizieren. Es finden sich in der Regel ebenfalls beidseits symmetrische, basal und subpleural betonte, retikuläre Zeichnungsvermehrungen mit variablen, in der Regel aber diskreten, milchglasartigen Trübungen (Tabelle 3). Diese milchglasartigen Trübungen können im Zeitverlauf verschwinden oder in Fibrosezonen mit Honigwabemuster übergehen. Oft finden sich vor allem in den betroffenen Bezirken Traktionsbronchiektasen und pleuraständig bereits frühzeitig ein Honigwabemuster (Abbildung). Nicht oder nur selten finden sich noduläre Veränderungen, Verdickungen der bronchovaskulären Bündel und eine mediastinale Lymphadenopathie. Die Spezifität des HRCT ist relativ hoch, die Sensitivität dagegen niedrig. Stuft ein erfahrener Radiologe die Diagnose IPF als hoch wahrscheinlich ein, so stimmt diese Diagnose zu etwa 90 Prozent. Allerdings werden nur zwei Drittel aller Patienten mit bioptisch nachgewiesener UIP von radiologischer Seite aus sicher identifiziert. Zu den wesentlichen radiologischen Differenzialdiagnosen zählen die Kollagenosen und die Asbestose. Auch die exogen allergische Alveolitis (EAA) muss in differenzialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden, obwohl hier oft die beidseits basale Betonung fehlt. Der Nachweis ausgedehnter milchglasartiger Trübungen sollte zum Nachdenken über andere Diagnosen anregen. In Betracht kommen hier vor allem die „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“ (RB-ILD), DIP, EAA, die kryptogene organisierende Pneumonie (COP)/„bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ (BOOP) und die nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP).

Das histologische Bild der UIP ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Inhomogenität des Geschehens, welche sowohl das Alter als auch die Verteilung der Veränderungen betrifft (Tabelle 4). Es finden sich direkt benachbart Areale mit regulärer Alveolarstruktur, Ansammlungen von Fibroblasten und Regionen mit einer in der Regel milden interstitiellen Entzündungsreaktion. Auch auf mi-

kroskopischer Ebene ist eine so genannte Honigwabenbildung zu beobachten, mit zystisch aufgeweiteten und bronchialisierten Lufträumen. Die UIP beginnt pleuranah und basal annähernd seitengleich und schreitet von dort nach hilär und kranial fort. Bei rasch progredienten Verläufen, beispielsweise bei Akzeleration der Grunderkrankung, finden sich begleitend auch Veränderungen, wie sie typisch für einen diffusen alveolären Schaden (DAD), die organisierende Pneumonie oder die Kapillaritis sind. Es ist wichtig zu betonen, dass ein UIP-Muster auch bei Kollagenosen, Asbestose oder chronischer EAA beobachtet werden kann.

### Nichtspezifische interstitielle Pneumonie

Die Gruppe der nichtspezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) stellt nach Ansicht der Konsensuskonferenz ein Provisorium dar. Ursprünglich als Sammelbegriff für alle anderweitig nicht klassifizierbaren IIP gedacht, scheint mittlerweile die Einschätzung zu überwiegen, dass diese Gruppe sich trotz einer zu beobachtenden Heterogenität ausreichend von den anderen Entitäten abgrenzen lässt. Klinisch ist dies schwierig, da nur der Verlauf und unter Umständen das Zellbild in der Lavage wie auch radiologische Kriterien eine Abgrenzung erlauben. Es ist gegenwärtig nicht auszuschließen, dass die Gruppe der NSIP irgendwann einer erneuten Klassifikation unterzogen wird. Ein NSIP-Muster findet sich auch oft bei anderen Erkrankungsbildern außerhalb der IIP, so bei Kollagenosen, medikamenteninduzierter Lungenfibrose und EAA. Die Patienten mit anderweitig nicht erklärbarem NSIP-Muster sind bei der Erstdiagnostik in der Regel zwischen 40 und 50 Jahre alt (5) und damit etwa eine Dekade jünger als Patienten mit IPF (Tabelle 1). Ein gleichzeitiges Auftreten von UIP- und NSIP-Mustern in derselben Lunge ist möglich. Ob dies bedeutet, dass aus einem NSIP-Muster im Laufe der Jahre ein UIP-Muster werden kann, ist gegenwärtig nicht geklärt. Bei gleichzeitigem Auftreten

beider histologischen Muster soll nach Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft eine UIP, also eine idiopathische pulmonale Fibrose, diagnostiziert werden. Bei NSIP-Patienten findet sich keine Abhängigkeit vom Inhalationsrauchen und auch keine Geschlechtspräferenz. Auch hier lässt sich überwiegend ein schleichender Beginn feststellen, allerdings sind gelegentlich auch subakute Verlaufsformen möglich. In Ergänzung zu den auch bei der IPF initial im Vordergrund stehenden Beschwerden (Belastungsdyspnoe, Husten) werden bei den NSIP-Patienten auch Müdigkeit und, bei 50 Prozent, eine Gewichtsabnahme festgestellt. Bei einem geringen Prozentsatz findet sich auch Fieber. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger kommen auch vor, sind aber insgesamt seltener als bei der IPF. Ansonsten gleicht das Beschwerdebild, der klinische Untersuchungsbefund und auch der Lungenfunktionsbefund den für die IPF gemachten Angaben. Die Heterogenität dieser Patientengruppe lässt sich in vielerlei Hinsicht verfolgen. In der BAL findet sich wahlweise eine neutrophile oder eine lymphozytäre Al-

veolitis, und zwar zu jeweils etwa 50 Prozent (Tabelle 2). Es findet sich ein mit keinem der anderen histologischen Muster vergleichbares Bild, das aber ein weites Spektrum von einer Prädominanz einer chronischen interstitiellen Entzündung („cellular NSIP“) bis hin zur Prädominanz einer interstitiellen Fibrosierung („fibrotic NSIP“) zeigt. In Abgrenzung zur UIP scheinen die Veränderungen alle daselbe Alter aufzuweisen (Tabelle 4), mit einer überwiegend homogenen, unterschiedlich dichten interstitiellen Fibrose. Intraalveoläre Fibrosierungsprozesse finden sich bei etwa einem Drittel der Fälle, „Fibrose-Nester“ wie bei der UIP fehlen allerdings vollständig. Patienten mit einer prädominanten Fibrosierungsreaktion weisen im Vergleich zu den Patienten mit prädominanter Entzündungsreaktion eine deutlich schlechtere Prognose auf.

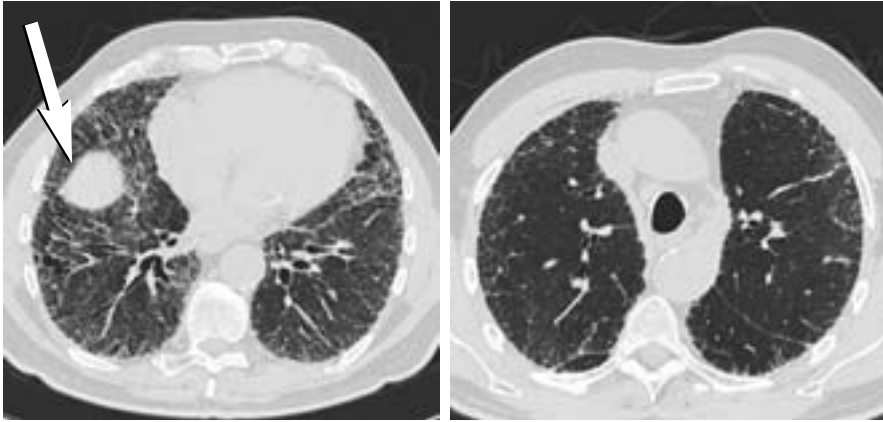
Radiologisch fallen bei NSIP-Patienten im HRCT vor allem milchglasartige Trübungen als Hauptbefund auf, diese sind überwiegend symmetrisch und subpleural verteilt. Irreguläre Linien und retikuläre Zeichnungenvermehrung finden sich bei etwa der Hälfte der Patienten, Traktions-

Tabelle 3

HRCT-Befunde und radiologische Differenzialdiagnosen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

Klinische Diagnose	IPF	DIP	RB-ILD	AIP	NSIP
Pathologisches Muster	UIP	DIP	RB-ILD	DAD	NSIP
Lokalisation	peripher basal subpleural	peripher basal	diffus	diffus	peripher basal subpleural
Retikuläre Zeichnung	ja	ja (Linien)	nein	nein	evtl.
Noduläre Zeichnung	nein	nein	zentrilobulär	nein	nein
Milchglastrübungen	kaum	ja	fleckförmig	ja	ja
Konsolidierungen	nein	nein	nein	<b>ja</b>	ja
Traktionsbronchiektasen	ja	nein	nein	später	?
Differenzialdiagnose	Asbestose Kollagenose EAA Sarkoidose	RB-ILD EAA PCP Sarkoidose	DIP NSIP EAA	Lungen- ödem Pneumonie akute eosin. Pneumonie	UIP DIP COP EAA

HRCT, hochauflösende CT; EAA, exogen allergische Alveolitis; PCP, „pneumocystis carinii pneumonia“; IPF, idiopathische pulmonale Fibrose; UIP, „usual interstitial pneumonia“; DIP, „desquamative interstitial pneumonia“; RB-ILD, „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“; AIP, akute interstitielle Pneumonie; DAD, diffuser alveolärer Schaden; NSIP, nichtspezifische interstitielle Pneumonie; COP, kryptogene organisierende Pneumonie



**Abbildung:** Dargestellt ist ein hochaufgelöster CT-Schnitt durch die basalen Lungenabschnitte (links) sowie durch das obere Drittel der Lunge (rechts). Erkennbar ist die subpleural und basal betonte Verteilung des Geschehens mit einem Bienenwabemuster und Traktionsbronchiektasien (Pfeil). Milchglastrübungen sind allenfalls diskret zu erkennen, Konsolidierungen fehlen ganz.

bronchiektasen kommen dann ebenfalls vor (Tabelle 3). Konsolidierungen sind nicht sehr typisch, können aber im späteren Verlauf durchaus auftreten. In Abhängigkeit von der Präsenz fibrosierender Veränderungen können auch Honigwabemuster im HRCT beobachtet werden, und das radiologische Bild ist dann auch entsprechend schwer von dem einer UIP zu trennen. Entsprechend kann auch von erfahrenen Radiologen keine sichere Abgrenzung gegenüber der UIP (32 Prozent der Fälle), der EAA (20 Prozent der Fälle), der organisierenden Pneumonie (14 Prozent) und anderer Diagnosen (12 Prozent) vorgenommen werden (10).

### Kryptogene organisierende Pneumonie/ „bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“

Die Begriffe kryptogene organisierende Pneumonie (COP) und „bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“ (BOOP) bezeichnen dasselbe Krankheitsbild, das histologisch durch eine organisierende Pneumonie mit intraluminaler organisierender Fibrose in den Ductus alveolares und den Alveolarräumen gekennzeichnet ist. Im variablen Umfang findet sich auch eine Ausbildung bronchiolärer intraluminärer Granulationsgewebepolypen (Bronchiolitis obliterans) wie auch ei-

ne interstitielle Entzündungsreaktion. Die Läsionen zeigen eine fleckförmige Verteilung mit offenbar gleichartigem zeitlichen Entwicklungsmuster. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz bevorzugen den Begriff COP.

Diese histopathologischen Veränderungen können bei einer Reihe pulmonaler oder extrapulmonaler Prozesse beobachtet werden oder idiopathisch auftreten. Zu den bekannten Erkrankungen, bei denen dieses histopathologische Muster auftritt, gehören organisierende bakterielle und nichtbakterielle Infektionen, die organisierende Aspirationspneumonie, Kollagenosen und Vaskulitiden, EAA, eosinophile Lungenerkrankungen, Zustand nach Knochenmarktransplantation, Medikamenteneinwirkung, Organisation nach Inhalation toxischer Agentien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die COP betrifft Männer und Frauen gleichermaßen, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre, und Nichtraucher sind etwa doppelt so oft wie Raucher betroffen. Häufig berichten die Patienten von einem respiratorischen Infekt, der dem aktuellen Beschwerdebild vorausgegangen und der sich auch nach mehrmaliger Gabe von verschiedenen Antibiotika nicht gebessert habe. Es fallen vegetative Begleitsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Myalgien auf. Laborchemisch lassen sich oft erhöhte Werte für die Blutsenkung, das C-reaktive Protein und die Neutrophilen beobachten. Auskultatorisch

findet sich umschrieben oder eher ubiquitär Knisterrasseln. Lungenfunktionell steht eine restriktive Ventilationsstörung im Vordergrund, in einer Minderheit der Patienten ergänzt durch eine obstruktive Ventilationsstörung. Es besteht eine variabel ausgeprägte Gasaustauschstörung, mit einer entsprechend eingeschränkten CO-Diffusionsstörung und einer arteriellen Hypoxämie. Der radiologische Hauptbefund bei COP ist die bilaterale oder unilaterale, überwiegend fleckförmige alveoläre Konsolidierung mit entsprechendem Nachweis eines positiven Bronchopneumogramms. Noduläre Veränderungen finden sich ebenfalls recht häufig, selten sind retikulo-noduläre Veränderungen. Im CT zeigt sich eine subpleurale oder peribronchioläre Verteilung bei 50 Prozent aller Patienten. Milchglasartige Trübungen sind ebenfalls häufig, genauso wie kleine Knötchen von weniger als 10 mm Durchmesser entlang der bronchovaskulären Bündel. Eine wesentliche Differenzialdiagnose stellt das Bronchialkarzinom dar. Die zelluläre Differenzierung der BAL ergibt oft das Bild einer CD8-dominanten Lymphozytose, oft auch mit erhöhten Zellzahlen für neutrophile und eosinophile Granulozyten. Die Alveolarmakrophagen sind oft schaumartig verändert.

### Akute interstitielle Pneumonie

Die akute interstitielle Pneumonie, (AIP) erstmalig durch Hamman and Rich beschrieben (8), ist eine sich rasch verschlechternde interstitielle Lungenerkrankung, die auch heute noch zu mindestens 50 Prozent einen fatalen Verlauf nimmt. Histologisch findet sich bei diesen Patienten das Muster einer diffusen alveolären Schadens (DAD), der durch hyaline Membranen, ein alveoläres Ödem und eine ausgeprägte interstitielle und alveoläre Entzündungsreaktion gekennzeichnet ist. In der Regel ist die gesamte Lunge homogen befallen. Die Veränderungen sind nicht von denen, wie sie beim „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) beobachtet werden, zu unterscheiden. In der Organi-

sationsphase finden sich reichlich Typ-2-Zellhyperplasien und eine lockere fibrotische Aufweitung der Alveolarsepten. Klinisch geht der Erkrankung eine vermeintlich virale Episode, mit Myalgien, Arthralgien, Fieber und Unwohlsein voraus. Die respiratorische Insuffizienz entwickelt sich relativ rasch. Bei Erstkontakt findet sich bereits schon oft das Bild beidseitiger alveolärer Konsolidierungen. Eine Intubation mit Beatmung ist eher die Regel, und für viele der Patienten treffen dann auch die ARDS-Kriterien (2) zu. Eine Ausheilung ist, genauso wie aber auch die Einmündung in das terminale Bild der Honigwabengewebe, möglich.

### „Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“ und desquamative interstitielle Pneumonie

Mit dem Begriff der „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“ (RB-ILD) wird eine Form der idiopathischen interstitiellen Pneumonie bezeichnet, die im deutschsprachigen Raum auch als Kondensat- oder Raucherpneumopathie bezeichnet wurde. Ursächlich liegt ihr eine Bronchiolitis („respiratory bronchiolitis“, RB) zugrunde, intraluminal finden sich zahlreiche pigmentierte Makrophagen. Bei der reinen RB weisen die Patienten in der Regel lediglich einen Kollaps der kleinen Atemwege auf. Bei einigen Patienten kann die Erkrankung aber auch schwerwiegendere Formen annehmen, sie imponiert dann mit milden bis moderaten klinischen Symptomen (Dyspnoe, Hypoxämie), teils obstruktiven, teils restriktiven Lungenfunktionsstörungen und entsprechenden radiologischen Befunden. In diesem Fall wird der Begriff RB-ILD benutzt. Die Patienten weisen einen langjährigen und anhaltenden Nikotinabusus auf und sind zwischen 40 bis 50 Jahre alt. Radiologisch fallen im HRCT zentrilobuläre Knötchen, fleckförmige Milchglasstrübungen und Verdickungen der zentralen und peripheren Atemwege auf. Oft findet sich auch begleitend ein Oberfeld-betonetes zentrilobuläres Emphysem. Ebenfalls können fleckförmig verteilte Hy-

podensitäten beobachtet werden, die Ausdruck eines lokalen „air trapping“ sind. In der BAL lässt sich oft schon an der Lavageflüssigkeit selbst die gelbbräunliche Verfärbung beobachten, die zahlreichen Alveolarmakrophagen weisen gelbe, goldene, braune oder schwarze Pigmente auf, Neutrophile können in geringem Umfang vorhanden sein. Histologisch fällt vor allem die beschriebene Akkumulation pigmentierter Makrophagen im Bereich der kleinen Atemwege auf, meist vergesellschaftet mit einer geringgradigen peribronchialen Fibrosereaktion und ausgedehnten epithelialen Hyperplasien der Typ-2-Zellen. Die bronchiolozentrischen Läsionen sind meist mit einem zentrolobulären Emphysem kombiniert. Das klinische Beschwerdebild und die pulmonale Funktionsstörung bilden sich nach Nikotinkarenz in der Regel weitgehend zurück, allerdings stehen zu dieser Fragestellung systematische Untersuchungen an größeren Kollektiven noch aus.

Die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP) wurde ursprünglich von Liebow als Ausdruck einer Abschilferung des Alveolarepithels inter-

pretiert. Heute weiß man, dass die bei dieser Form auftretende Akkumulation von Zellen in den distalen Atemwegen und den Alveolen wie bei der RB-ILD Makrophagen sind. Mit großer Wahrscheinlichkeit repräsentieren DIP und RB-ILD unterschiedliche Spektren einer gemeinsamen Erkrankung, die sich lediglich durch die Akzentuierung verschiedener Kompartimente unterscheidet (ähnlich der Bronchiolitis obliterans und der organisierenden Pneumonie). So ist auch die DIP in der Regel eine Erkrankung bei aktiven Rauchern, mit derselben Altersverteilung wie bereits beschrieben, obwohl seltene Fälle auch bei Nichtrauchern beschrieben wurden. Die klinische Symptomatik besteht aus sich langsam entwickelnder Dyspnoe und Reizhusten, bei etwa der Hälfte der Patienten finden sich Trommelschlegelfinger. Lungenfunktionell imponiert eine restriktive Ventilationsstörung und eine Diffusionsstörung. Im HRCT lassen sich vor allem milchglasartige Trübungen beobachten, mit Betonung der Unterfelder und der Peripherie und teils fleckförmiger, teils homogener Verteilung. Ein

Tabelle 4

Histologische Unterscheidungskriterien der IIP (nach 13)				
Klinische Diagnose	IPF	DIP/RB-ILD	AIP	NSIP
Pathologisches Muster	UIP	DIP/RB-ILD	DAD	NSIP
Alter der Läsionen	unterschiedlich	uniform	uniform	uniform
Interstitielle Entzündung	spärlich	spärlich	spärlich	prominent (abhängig vom Subtyp)
Kollagen/Fibrosierung	fleckförmig	diffus (DIP) fleckförmig (RB)	nein	möglich, dann diffus
Fibroblastenproliferation	fokal (Fibroblastenester)	nein	diffus	selten (abhängig vom Subtyp)
BOOP	nein	nein	nein	möglich, dann fokal
Honigwabengewebe	ja	nein	nein	selten
Alveoläre Makrophagen – Ansammlung	möglich, dann fokal	diffus (DIP) peribronch. (RBILD)	nein	möglich, dann fokal
Hyaline Membranen	nein	nein	möglich, dann fokal	nein

IPF, idiopathische pulmonale Fibrose; UIP, „usual interstitial pneumonia“; DIP, „desquamative interstitial Pneumonia“; RB-ILD, „respiratory bronchiolitis interstitial lung disease“; AIP, akute interstitielle Pneumonie; DAD, diffuser alveolärer Schaden; NSIP, nichtspezifische interstitielle Pneumonie; BOOP, „Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia“

retikuläres Zeichnungsmuster ist zwar häufig aber meist nur geringgradig ausgeprägt. Wie bei der RB-ILD findet sich in der BAL auch bei der DIP eine erhöhte Anzahl stark pigmentierter Alveolarmakrophagen, gelegentlich in Verbindung mit diskret erhöhten Prozentzahlen von Eosinophilen, Neutrophilen oder Lymphozyten. Histologisch ähnelt das Bild der RB-ILD, allerdings ist das Verteilungsmuster deutlich homogener und zeigt auch nicht die bronchiolozentrische Verteilung.

## Lymphoide interstitielle Pneumonie

Die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) wurde ebenfalls 1969 von Liebow beschrieben. Über Jahre wurde der Stellenwert aufgrund der fehlenden Abgrenzbarkeit gegenüber den pulmonalen Lymphomen (MALT-Lymphome [MALT, „mucosa-associated lymphoid tissue“]) gering eingeschätzt. Erst mit den neueren molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden gelingt die sichere Abgrenzung maligner von reaktiven Veränderungen. Sicherlich ist die rein idiopathische LIP eine sehr seltene Erkrankung, öfters schon findet sie sich in Verbindung mit zugrunde liegenden Systemerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, dem Sjögren-Syndrom, der Perniziosa, der chronisch aktiven Hepatitis, dem systemischen Lupus erythematosus, der primär biliären Zirrhose, der Myasthenia gravis, schweren Immundefektsyndromen (Aids) und anderen Erkrankungen. Die Erkrankung betrifft häufiger Frauen in der fünften Lebensdekade und weist einen langsam progredienten Verlauf auf, mit trockenem Husten und Belastungsdyspnoe. Selten findet sich eine ausgedehnte fibrosierende Reaktion, wohl aber eine weitreichende, diffus verteilte Infiltration der Alveolarsepten mit Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten, oft auch mit einer Hyperplasie des MALT. Eine Verteilung entlang der lymphatischen Wege (bronchovaskuläre Bündel, Pleura, Interlobulärsepten) könnte auf ein Lymphom

### Textkasten 1

#### Kriterien zur klinischen Diagnose einer idiopathischen pulmonalen Fibrose\*

##### Hauptkriterien

- Ausschluss anderer, bekannter Ursachen
- Restriktive Ventilationsstörung, eingeschränkter Gasaustausch (reduzierte CO-Diffusion, reduzierter  $pO_2$  in Ruhe oder Belastung, erhöhte alveolo-arterielle  $O_2$ -Differenz)
- basales, retikuläres Zeichnungsmuster mit allenfalls geringgradigen Milchglastrübungen im HRCT
- Kein Hinweis auf mögliche andere Ursache in der transbronchialen Lungenbiopsie oder bronchoalveolären Lavage

##### Nebenkriterien

- Alter > 50 Jahre
- Langsam einschleichende, anderweitig nicht erklärbare Belastungsdyspnoe
- Dauer der Erkrankung > 3 Monate
- Bds. basal Knisterrasseln (Sklerosiphonie)

\* Kriterien der American Thoracic Society und der European Respiratory Society; es müssen alle Hauptkriterien und 3 von 4 Nebenkriterien erfüllt sein

deuten. Die Pneumozyten sind hyperplastisch, und gelegentlich findet sich auch intraalveoläres Organisationsgewebe. Im HRCT fallen vor allem Milchglastrübungen und ein retikuläres Zeichnungsmuster auf, gelegentlich auch perivaskuläre Zysten oder Wabenbildung.

## Diagnostik der idiopathischen interstitiellen Pneumonien

### Basisdiagnostik

Eine sehr ausführliche Anamneseerhebung ist essenziell. Hierbei könnte ein begründeter Anfangsverdacht auf das Vorliegen gut abgrenzbarer Krankheitsbilder mit bekannter Ursache erhoben (beispielsweise exogen allergische Alveolitis, Pneumokoniosen) oder anamnestisch andere bekannte Ursachen (zum Beispiel Amiodaron-Behandlung, Bestrahlung) ausgeschlossen werden. Es sei an dieser Stelle auf den im deutschsprachigen Raum etablierten Frankfurter Bogen hingewiesen (15), den der Patient im Vorfeld eines Besuches ausfüllen kann und der annähernd alle relevante Aspekte adressiert. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung lassen sich neben den Fibrose-typischen Befunden wie Knisterrasseln (Sklerosiphonie) oder Knarren, hochstehende Lungengren-

zen, Lippenzyanose, Belastungs- bis Ruhedyspnoe, Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel auch der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie oder eine Systemerkrankung stellen. Zum Repertoire der am Anfang stehenden Untersuchungen gehört zwingend die lungenfunktionelle Untersuchung (mit Body-Plethysmographie, CO-Diffusionsmessung und kapillärer Blutgasanalyse), bei der eine restriktive Ventilationsstörung beobachtet werden kann. In ihrem Frühstadium kann eine IIP möglicherweise nur über die Einschränkung der CO-Diffusion oder der Belastungs-Blutgasanalyse erkennbar werden, keinesfalls schließt das Fehlen einer restriktiven Ventilationsstörung das Vorliegen einer IIP im Frühstadium aus. Schließlich gehört auch ein konventionelles Röntgenbild des Thorax zu der Basisdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine idiopathische interstitielle Pneumonie. Aber auch hier gilt, dass vor allem in den Frühstadien die Veränderungen so diskret sein können, dass sie sich einem nativradiologischen Nachweis per konventionellem Röntgenbild des Thorax entziehen.

### Weiterführende Diagnostik

Nach Abschluss dieser basalen Untersuchungen (*Grafik*) muss ein HRCT durchgeführt werden, wenn ein dringender Verdacht auf eine IIP vorliegt. In den Händen eines erfahrenen Un-

tersuchers erweist sich das HRCT als nützliches Instrument zur Identifizierung hochwahrscheinlicher IPF-Fälle, bei denen den Vorschlägen der Konsensuskonferenz nach auf eine offene Lungenbiopsie verzichtet werden kann (11).

Bei allen anderen Fällen muss eine weitere invasive Diagnostik erfolgen, in der Regel zunächst eine Bronchoskopie mit bronchoaveolärer Lavage, Zytologie, mikrobiologischer Untersuchung und einer transbronchialen (TBBx) und einer Schleimhautbiopsie. Der Stellenwert liegt hier vor allem in der BAL mit der Möglichkeit richtungsweisender Befunde im Differenzialzellbild (Tabelle 2) und in der Schleimhautbiopsie sowie der TBBx (beispielsweise granulomatöse Veränderungen).

Sicher ist, dass im Rahmen einer TBBx allein eine Einordnung in die beschriebenen Formen der IIP in der Regel nicht erfolgen kann. Dies kann nur im Rahmen einer offenen Lungenbiopsie geschehen, die entsprechend an letzter Stelle der invasiven Maßnahmen steht und den Goldstandard darstellt.

Die Durchführung der offenen Lungenbiopsie sollte möglichst videoassistiert (VATS) und gestützt auf ein vorab erstelltes HRCT erfolgen. Von der Konsensuskonferenz wird die Entnahme mehrerer Proben aus verschiedenen Lappen empfohlen (Etagenbiopsie), und zwar mindestens drei Proben von mindestens 2 cm Größe. Dies beruht vor allem auf der Erkenntnis, dass terminal umgestaltete Lungenbezirke zwar auf makroskopischer Ebene naturgemäß leicht identifizierbar sind und deshalb präferenziell biopsiert werden, dass aber diese Proben die geringste diagnostische Wertigkeit besitzen, da an terminal umgebautem Lungengewebe keine sichere histopathologische Einordnung mehr erfolgen kann.

Wichtig ist auch, scheinbar makroskopisch unauffälliges Lungengewebe zu entnehmen, denn möglicherweise verbergen sich hier die für den Pathologen richtungsweisenden Initialstadien. Schließlich sollte eine Kompression der Biopsate möglichst vermieden werden.

## IPF-Diagnostik in Deutschland

Wie die Ergebnisse einer sicherlich nur als annähernd repräsentativ anzusehenden Umfrage des Erstautors im Rahmen der Vergabe eines Stipendiums der Deutschen Lungenstiftung und der Stiftung Waldhof Elgershausen zeigen (Textkasten 2), vergehen im Schnitt 21 Monate zwischen dem Beginn des Beschwerdebildes und der Erstdiagnostik in einem pneumologischen Zentrum.

Auch die in dieser Umfrage (34 Prozent) wie auch in einer Untersuchung in Großbritannien (8 Prozent, [12]) ermittelte niedrige Rate offener Lungenbiopsien wie auch der relativ niedrige Prozentsatz (71 Prozent) durchgeführter HRCT-Untersuchungen lassen erkennen, dass die Diagnostik der IIP dringend verbesserungsbedürftig ist. Entsprechend einer jüngeren prospektiven Studie mit 91 Patienten (10) ist das perioperative Risiko einer VATS als sehr gering anzusehen (kein Todesfall, bei 5 Prozent persistierende Fisteln, bei 3 Prozent der Patienten erneute Pneumothoraces).

Das Risiko einer solchen diagnostischen Maßnahme scheint sich also

durchaus in einer Größenordnung zu bewegen, wie sie für andere invasive diagnostische Maßnahmen wie der Knochenmarkpunktion oder -stanze (7), der Mediastinoskopie beim Staging des Bronchialkarzinoms (17) oder der Nierenbiopsie bei unklaren Fällen chronischer Niereninsuffizienz (13) als selbstverständlich akzeptiert wird. Vor diesem Hintergrund ist die Zurückhaltung bei der Durchführung einer solchen Maßnahme unverstänlich und sollte überdacht werden.

## Therapie der IPF

Mit Ausnahme der idiopathischen pulmonalen Fibrose und der akuten interstitiellen Pneumonie erweisen sich alle anderen Formen der IIP als durchaus Steroid-sensitiv, wenngleich die langfristigen Folgen einer chronischen systemischen Steroidtherapie und auch die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva Grund genug sein sollten, nach alternativen und langfristig besser verträglichen Therapieformen zu suchen.

Das gegenwärtig empfohlene Behandlungskonzept für IPF-Patienten

### Textkasten 2

#### Gegenwärtig geübte Praxis der Diagnostik der idiopathischen pulmonalen Fibrose in Deutschland\*

- Verteilung der Geschlechter: 73% m, 27% w
- Alter bei Diagnose: 64,8 Jahre
- 12% aktive Raucher  
48% Ex-Raucher,  
40% nie geraucht
- Zeitspanne Beginn Beschwerden bis Diagnostik: 21 Monate
- Lungenfunktion bei Erstdiagnostik:  
Forcierte Vitalkapazität: 66% der Norm  
Diffusionskapazität: 48% der Norm  
Kapillärer pO<sub>2</sub>: 65 mm Hg
- Blutuntersuchungen:  
Immunologisches Screening bei 64%  
Präzipitierende Antikörper bei 33%
- Bildgebende Diagnostik:  
Thorax Röntgen bei 100% der Patienten  
HRCT bei 71% der Patienten  
Spiral-CT bei 34% der Patienten
- Funktionsdiagnostik:  
Spiroergometrie bei 36% der Patienten  
6 Minuten Gehstest bei 26% der Patienten
- Bronchoskopie bei 89% der Patienten  
BAL bei 88% der Patienten  
Alveolarmakrophagen 65,5 ± 3,1  
Neutrophile 14,2 ± 2,4  
Eosinophile 3,10 ± 0,5  
Lymphozyten 15,8 ± 2,2  
CD4/CD8 3,23 ± 0,78  
Transbronchiale Biopsie bei 57% der Patienten
- Chirurgische Lungenbiopsie:  
Videoassistiert oder offen bei 34% der Patienten  
Eindeutig UIP bei 27% der Patienten

\* Ergebnisse einer Umfrageaktion an deutschen Fibrosezentren. Angeschrieben waren 24 deutsche Fibrosezentren, effektiv teilgenommen haben 11 Zentren. Die Anzahl auswertbarer Fragebögen betrug 62, entsprechend 62 Patienten. BAL, bronchoalveoläre Lavage; UIP, „usual interstitial pneumonia“



sieht eine Kombinationstherapie aus Prednisolon (0,5 mg/kg KG für 4 Wochen, 0,25 mg/kg KG für 8 Wochen, dann 0,125 mg/kg KG) und entweder Azathioprin (maximal 150 mg/Tag) oder Cyclophosphamid (maximal 150 mg/Tag) vor (11).

Bedauerlicherweise zeichnet sich gerade die IPF in der Regel durch einen Steroid-insensitiven und fatalen Verlauf aus. Mittlerweile sind allerdings auch alternative Behandlungskonzepte in der klinischen Prüfung. Hierzu gehört zunächst Interferon- $\gamma$ -1 $\beta$ , das zurzeit in einer Phase-3-Studie untersucht wird und für dessen mögliche Wirksamkeit eine frühe, nicht kontrollierte Studie von Ziesche et al. (20) und die bislang nur im Rahmen einer Kongresspublikation veröffentlichte, reduzierte Mortalität in der Verumgruppe spricht.

Ebenfalls geprüft wird im Rahmen einer Phase-3-Studie Pirfenidon, eine Substanz, die die Kollagenproduktion hemmen soll und gegenwärtig bei Patienten mit dem seltenen Hermansky-Pudlak-Syndrom, einer hereditären Erkrankung, die ebenfalls mit der Entwicklung einer IPF-ähnlichen Lungenfibrose verläuft, angewendet wird. Erste Ergebnisse zeigen allerdings keinen wesentlichen Behandlungserfolg (4). Auch hochdosiertes

N-Acetyl-Cystein (NAC) wird gegenwärtig im Rahmen einer internationalen Phase-3-Studie bei 150 Patienten geprüft.

In der klinischen Prüfung befindet sich auch Bosentan, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist, wenn auch gegenwärtig nur in einer Sicherheitsstudie („open label“). Präklinisch geprüft werden gegenwärtig pulmonaler Surfactant, inhalative Urokinase oder inhalative Heparinapplikation.

## Ausblick

Die Behandlung von Patienten mit einer idiopathischen interstitiellen Pneumonie, vor allem bei Steroid-insensitiven, progredienten Verläufen, wird sich hoffentlich in absehbarer Zeit verbessern. Ähnlich der Entwicklung der Behandlung der pulmonalen Hypertonie kann möglicherweise über mehrere Pharmaka verfügt werden, die synergistisch zur Therapie dieses ansonsten fatal verlaufenden Erkrankungsbildes eingesetzt werden können. Nicht zuletzt vor diesem Hintergrund ist es dringend wünschenswert, dass die Diagnostik fibrosierender Lungenerkrankungen durch das skizzierte Vorgehen auf eine solide Basis gestellt wird.

Der Artikel und die dargestellte Umfrage wurden durch ein Stipendium der Deutschen Lungenstiftung und der Stiftung Waldhof Elgershausen ermöglicht. Die Daten entstammen den Kliniken der Autoren und der nachfolgenden Zentren, denen wir für die Mitarbeit herzlich danken: Prof. Dr. D. Köhler und Dr. M. Wenzel, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, 57392 Schmallenberg-Grafschaft; Prof. Dr. D. Kirsten, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Krankenhaus Großhansdorf, 22927 Großhansdorf, Prof. Dr. V. Schulz, Thoraxklinik der LVA Baden Heidelberg, 69126 Heidelberg; Priv.-Doz. Dr. J. Behr und Dr. Baumgartner, Medizinische Klinik I, Klinikum Großhadern München, 81377 München; Prof. Dr. R. Loddenkemper und Dr. Lienert, Lungenklinik Heckeshorn, 14109 Berlin; Prof. Dr. P. Zabel und Dr. E. Müller, Forschungszentrum Borstel, 22845 Borstel; Prof. Dr. Ch. Witt und Dr. Hörnig, Charité, 10117 Berlin; Prof. Höffken und Dr. Froemmel, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, 01307 Dresden; Prof. Dr. G. Goeckenjahn und Dr. Herzig, Dr. Rittmeyer, Fachklinik für Lungenerkrankungen Immenhausen, 34376 Immenhausen. Betroffene und Angehörige seien auf die Internetseite [www.lungenfibrose.de](http://www.lungenfibrose.de) verwiesen.

Manuskript eingereicht: 15. 8. 2002, revidierte Fassung angenommen: 28. 2. 2003

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2003; 100: A 1676–1685 [Heft 24]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit2403](http://www.aerzteblatt.de/lit2403) abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:

**Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Günther**

Medizinische Klinik II

Zentrum für Innere Medizin

Klinikstraße 36

35392 Gießen

E-Mail: [andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de](mailto:andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de)

Referiert

## Pulmonalkatheter ohne Vorteil bei Hochrisikopatienten

Ältere Hochrisikopatienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, profitieren offenbar nicht vom Einsatz eines Pulmonalkatheters. In einer kanadischen Studie wurden zur Klärung dieser Fragestellung 1 994 Patienten randomisiert und entweder mit oder ohne Pulmonalkatheter operiert. Nach der Operation verstarben im Krankenhaus 7,7 Prozent der Patienten nach der Standardoperation und 7,8 Pro-

zent der Patienten, bei denen ein Katheter verwendet wurde. In dieser Gruppe traten acht Lungenembolien auf, wohingegen nach der Standardbehandlung keine derartigen Ereignisse vorkamen. Die Überlebensraten waren in beiden Behandlungsgruppen nach sechs und zwölf Monaten nahezu identisch (circa 88 respektive 84 Prozent). Die Verweildauer betrug in beiden Therapiearmen im Median zehn Tage. Die Autoren gelangen zu der Er-

kenntnis, dass der Einsatz eines Pulmonalkatheters in dem untersuchten Patientenkollektiv keinen Vorteil aufweist. Ob dies beispielsweise auch auf Patienten mit akuten Lungenverletzungen oder septischem Schock zutrifft, sollte in weiteren Studien geklärt werden. **me**

Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al.: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14.

Dr. J. D. Sandham, Department of Critical Care Medicine, EG23 Foothills Street NW, Calgary, AB T2N 2T9, Kanada, E-Mail: [sandham@ucalgary.ca](mailto:sandham@ucalgary.ca)