

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung VIII, Medizinische Onkologie und Pneumologie

**Die Bedeutung der Kryobiopsie bei interstitiellen  
Lungenerkrankungen: eine internationale, multizentrische,  
prospektive, klinische Studie im interdisziplinären Setting**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Musterle, Regina Michaela**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Hetzel

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

Tag der Disputation: 18.07.2022

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Einführung in das Krankheitsbild der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs).....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Klassifikation .....	3
1.1.4 Ätiologie.....	5
1.1.4.1 Bekannte Risikofaktoren .....	5
1.1.4.2 Genetische Faktoren.....	6
1.1.4.3 ILDs bei Erkrankungen im rheumatischen Formenkreis .....	7
1.1.5 Pathogenese .....	7
1.1.6 Symptome und klinisches Erscheinungsbild .....	8
<b>1.2 Diagnostischer Algorithmus.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Anamnese .....	9
1.2.2 Körperliche Untersuchung .....	10
1.2.3 Labordiagnostik .....	10
1.2.4 Lungenfunktionsdiagnostik.....	11
1.2.5 Radiologische Diagnostik .....	11
1.2.6 Zytologische Diagnostik .....	12
1.2.7 Histologische Diagnostik .....	12
1.2.8 Multidisziplinäre Teamdiskussion (MDTD) .....	14
<b>1.3 Fragestellung .....</b>	<b>17</b>
<b>2 Methoden .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Studiendesign .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Patientenkollektiv .....</b>	<b>19</b>
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
<b>2.3 Studien- und Untersuchungsablauf.....</b>	<b>20</b>
2.3.1 Studiengenehmigung durch die Ethikkommission.....	20
2.3.2 Aufklärung und Rekrutierung der Patienten .....	20

2.3.3	Anamnestische Datenerhebung und klinische Untersuchung.....	21
2.3.4	Hochauflösende Computertomographie (HRCT) .....	22
2.3.5	Bronchoalveoläre Lavage (BAL) .....	22
2.3.6	Bronchoskopie und Biopsieentnahme mittels transbronchialer Kryobiopsie (TBLC).....	22
2.3.7	Chirurgische Lungenbiopsie (SLB).....	24
2.3.8	Follow-up der Patienten .....	26
2.3.9	Pseudomysierung und Dokumentation .....	26
<b>2.4</b>	<b>Interdisziplinäre Diagnosefindung .....</b>	<b>28</b>
2.4.1	Vorbereitung und Mitglieder MDTD .....	28
2.4.2	MDTD .....	31
2.4.2.1	Grundrahmen.....	31
2.4.2.2	Phase 1: Klinisch-Radiologische Daten .....	34
2.4.2.3	Phase 2: BAL .....	35
2.4.2.4	Phase 3: TBLC.....	35
2.4.2.5	Phase 4: SLB .....	36
<b>2.5</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2</b>	<b>Untersuchungen .....</b>	<b>42</b>
3.2.1	Anamnestische Daten .....	42
3.2.2	Serologische Daten .....	43
3.2.3	Lungenfunktionsdaten .....	44
<b>3.3</b>	<b>TBLC .....</b>	<b>47</b>
3.3.1	Anästhesie.....	47
3.3.2	Bronchoskopie: TBLC und BAL.....	49
3.3.3	Komplikationen .....	50
<b>3.4</b>	<b>Follow-up .....</b>	<b>53</b>
<b>3.5</b>	<b>MDTD.....</b>	<b>53</b>
3.5.1	Wechsel der Konsensdiagnosen .....	54
3.5.2	Rolle der SLB im diagnostischen Prozess .....	63

3.5.3	Verteilung der endgültigen ILD-Entitäten .....	65
3.5.4	Analyse der häufigsten Konsensdiagnosen .....	67
3.5.5	SLB-Indikationsabstimmung.....	71
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>74</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>99</b>
<b>10</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>105</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>106</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anticardiolipin-Antikörper
AE-IPF	Akute Exazerbation einer idiopathischen Lungenfibrose
AFOP	Akute fibrinöse organisierte Pneumonie
AIP	Akute interstitielle Pneumonie
ACA	Anti-Centromer-Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP	Antikörper gegen das zyklisch citrullinierte Peptid
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index (Engl.) Gewichtsklassifikation: Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg/m}^2$ )
CCL-18	Chemokin-Ligand 18
cMDTD	central multidisciplinary team discussion (Engl.) zentrale interdisziplinäre Teamdiskussion
CMV	Zytomegalievirus
CO	Kohlenstoffmonoxid
COP	Cryptogenic organizing pneumonia (Engl.) Kryptogen organisierte Pneumonie

CPFE	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (Engl.) Kombinierte pulmonale Fibrose und Emphysem
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie
DIP-CVD	Desquamative interstitielle Pneumonie assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
DCO	Diffusionskapazität
DCO VA	Krogh-Index
EBV	Epstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
ENA	Gruppe von Antikörpern, die gegen extrahierbare nukleäre Antigene reagieren
EOS- Pneumonia	Eosinophilic pneumonia (Engl.) Eosinophile Pneumonie
Familial PF	Familial pulmonary fibrosis (Engl.) Familiäre Pulmonalfibrose
FB-CVD	Collagen-vascular disease associated with fibrosis (Engl.) Fibrose assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
GERD	Gastroesophageal reflux disease (Engl.) Gastroösophageale Refluxkrankheit
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHV-7/8	Humanes-Herpes-Virus-7/8

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HP	Hypersensitivitätspneumonie
HRCT	High-resolution computed tomography (Engl.) Hochauflösende Computertomographie
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie
ILD	Interstitial lung disease (Engl.) Interstitielle Lungenerkrankung
ILD-CVD	Collagen-vascular disease associated ILD (Engl.) Interstitielle Lungenerkrankung assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
INR	International Normalized Ratio (Engl.) Einheit zur weltweit standardisierten Messung der Blutgerinnung
iNSIP	Idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie
IPF	Idiopathic lung fibrosis (Engl.) Idiopathische Lungenfibrose
KL-6	Krebs von den Lungen-6
LAM	Lymphangiomyomatose
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie
IMDTD	local multidisciplinary team discussion (Engl.) lokale interdisziplinäre Teamdiskussion
MDTD	Multidisciplinary team discussion (Engl.) Interdisziplinäre Teamdiskussion
MMP-7	Matrix-Metalloproteinase 7

N/A	Not applicable/ no answer (Engl.) Unzutreffend, keine Antwort
NSIP-CVD	Collagen-vascular disease associated with nonspecific interstitial pneumonia (Engl.) Nichtspezifische interstitielle Lungenentzündung assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
NSIP/OP	Nonspecific interstitial pneumonia overlap organizing pneumonia (Engl.) Nichtspezifische interstitielle Lungenentzündung überlappend mit organisierter Lungenentzündung
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PAP	pulmonary artery pressure (Engl.) Pulmonal-arterieller Druck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pH	pH-Wert
PLCH	Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPFE	Idiopathische Pleuroparenchymale Fibroelastose
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PY	Pack years (Engl.) Packungsjahre: Einheit der inhalierten Rauch-Dosis eines Zigarettenrauchers
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
RF	Rheumafaktor

RV	Residualvolumen
SCL-70-AK	SCL-70- Antikörper
SLB	Surgical lung biopsy (Engl.) Chirurgische Lungenbiopsie
SPD	Surfactant Protein D
SR	Spezifischer Atemwegswiderstand
SR-ILD	Smoking related interstitial lung disease (Engl.) Tabakrauch-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
TBLC	Transbronchial lung cryobiopsy (Engl.) Transbronchiale Kryosondenbiopsie
TBLF	Transbronchial lung forceps biopsy (Engl.) Transbronchiale Zangenbiopsie
TLC	Total lung capacity (Engl.) Totale Lungenkapazität
UCCI	Updated Charlson Comorbidity Index
UIP	Usual interstitial pneumonia (Engl.) Gewöhnliche interstitielle Pneumonie
UIP-CVD	Collagen-vascular disease associated with usual interstitial pneumonia (Engl.) Gewöhnliche interstitielle Pneumonie assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
VATS	Video-assisted thoracic surgery (Engl.) Videoassistierte thorakoskopische Operation
VC	Vital capacity (Engl.), Vitalkapazität

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung in das Krankheitsbild der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs)**

### **1.1.1 Definition**

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) stellen eine sehr heterogene Gruppe an Krankheiten dar, die als Gemeinsamkeit diffuse Entzündungsprozesse, granulomatöse und fibrotische Umwandlungsabläufe im Lungenparenchym und in den kleinen Atemwegen, sowie in anderen Strukturen wie Pleura oder Blutgefäßen auslösen (King et al., 2011). Die unter ILDs zusammengefassten Entitäten stellen, mit über 200 verschiedenen Differentialdiagnosen, sehr unterschiedliche, jede für sich einzeln zu diagnostizierende, Erkrankungen dar, welche durch sich überschneidende Ähnlichkeiten in klinischen, radiologischen, physiologischen und pathologischen Merkmalen als eine Gruppe zusammengefasst werden können (American Thoracic and European Respiratory, 2002).

### **1.1.2 Epidemiologie**

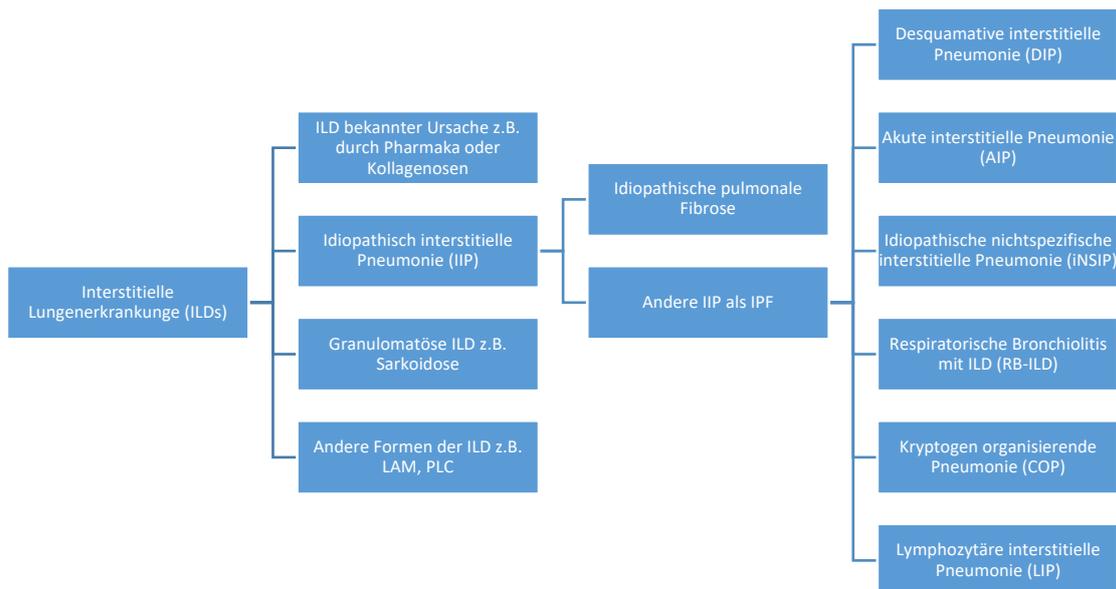
Noch bis vor einiger Zeit ging man davon aus, dass es sich bei den ILDs um eine Gruppe von seltenen Erkrankungen handelt. Diese Annahme wird jedoch zunehmend revidiert, da insbesondere bei älteren Personen immer mehr entsprechende Diagnosen gestellt werden. Dabei bleibt zu erwähnen, dass mit Hilfe von Autopsiestudien erschlossen wurde, dass im Jahr 2003 nur zehn Prozent aller histopathologisch erfassten ILDs zu Lebzeiten diagnostiziert wurden (Müller-Quernheim et al., 2003). Noch heute kommt es weiterhin, trotz moderner technischer Untersuchungsmöglichkeiten, wie beispielsweise der Hochauflösenden Computertomographie (HRCT), zu selten zur Diagnose einer ILD, obgleich neue Therapiemöglichkeiten bestehen.

Wenn von seltenen Erkrankungen gesprochen wird, sollte an dieser Stelle zunächst definiert werden, was dies bedeutet: Laut dem Bundesministerium für Gesundheit ist eine Erkrankung selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Personen in der Europäischen Union von ihr betroffen sind. Bei mehr als 6000

unterschiedlichen Entitäten an seltenen Erkrankungen ist die Prävalenz und damit die Gesamtheit an betroffenen Personen trotz aller Seltenheit der einzelnen Erkrankung recht hoch. Laut Schätzungen leben allein in Deutschland vier Millionen Personen mit einer seltenen Erkrankung. In der gesamten Europäischen Union leiden sogar etwa 30 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung (Gesundheit, 2019, October 17). Dieser Definition von seltenen Erkrankungen wird jedoch die Prävalenz, also die Häufigkeit **einer** Erkrankung in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt, zu Grunde gelegt. Es sind jedoch weitaus mehr Patienten betroffen als mit den Prävalenzzahlen zunächst zu erahnen bleibt. Zu beachten sind Erkrankungen mit hoher Inzidenz und schlechtem Überleben, denn hier unterschätzen die statistischen Prävalenzzahlen die Bedeutung der Erkrankung (Kreuter et al., 2016). Beispielsweise besteht für die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) eine kalkulierte Inzidenz von 4-16 Fällen pro 100.000 Patientenjahren, jedoch lediglich eine Prävalenz von 2-29 Fällen pro 100.000 Personen (Behr et al., 2013). Es leiden folglich bei Weitem mehr Menschen an dieser Erkrankung als zunächst Prävalenz-Statistiken vermuten lassen. Die Prognose ist der hier entscheidende Faktor. Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von einem Jahr verhielten sich Prävalenz- und Inzidenzzahlen identisch. Da bei einigen ILDs das Gesamtüberleben durch die Erkrankung aufgrund der schlechten Prognose sehr niedrig ist unterschätzen Prävalenzzahlen die eigentliche Anzahl an erkrankten Personen. Wie Kreuter et al. feststellen, birgt dies das Risiko einer Unterschätzung der Erkrankung selbst, sowie derer sozioökonomischen Folgen (Kreuter et al., 2016). Stellt man Genanntes der oben beleuchteten Unterdiagnostik der ILDs gegenüber, wird deutlich, dass die Dunkelziffer an erkrankten Personen nochmals um ein Vielfaches höher liegt und die heterogene Gruppe der ILDs in den Fokus medizinischer Forschung rücken muss. Groß angelegte Studien zur genauen Untersuchung von Inzidenz und Prävalenz bei ILDs fehlen jedoch sowohl für Deutschland als auch für den internationalen Raum (Behr et al., 2013). Aktuell wird versucht mit Hilfe des EXCITING ILD-Registers Inzidenzen, Prävalenzen und gesundheitspolitische, sowie sozioökonomische Gesichtspunkte von ILDs zu untersuchen (Kreuter et al., 2015).

### 1.1.3 Klassifikation

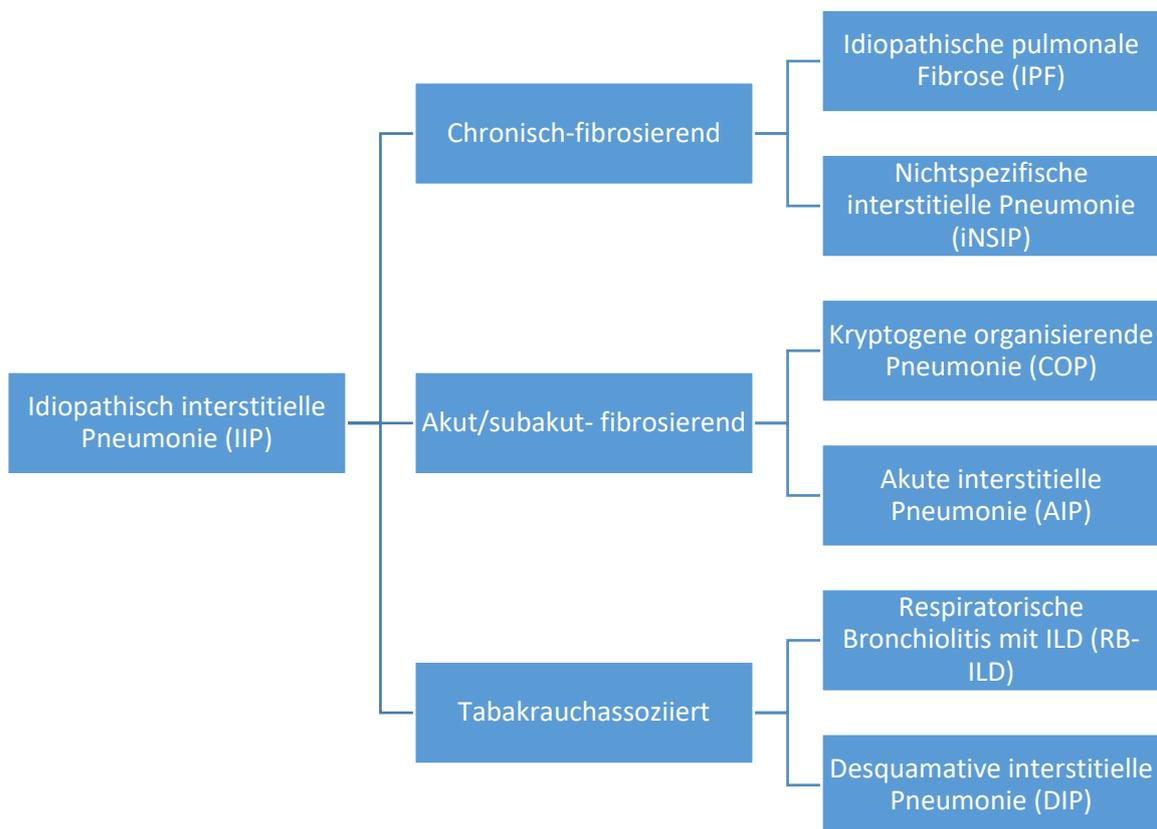
Die durch die American Thoracic Society und European Respiratory Society 2001 veröffentlichte Klassifikation der ILDs veranschaulicht, dass der Begriff der ILD in vier große Gruppen unterteilt werden kann (Vergleich Abbildung 1): Es wird unterschieden zwischen ILDs bekannter Ursache, idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP), granulomatösen ILDs wie die Sarkoidose und anderen Formen von ILDs wie die Lymphangioleiomyomatose (LAM) oder die Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose (PLC). Die Gruppe der IIPs wird wiederum in zwei Untergruppen unterteilt: die idiopathische pulmonale Fibrose und die Gruppe anderer IIPs als die IPF. In dieser zuletzt genannten Gruppe finden sich weitere sechs Unterdiagnosen: die desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), die akute interstitielle Pneumonie (AIP), die idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie (iNSIP), die respiratorische Bronchiolitis mit ILD (RB-ILD), die kryptogen organisierende Pneumonie (COP), sowie die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP) (American Thoracic and European Respiratory, 2002).



**Abb. 1. Schema der Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).** Adaptiert nach (American Thoracic and European Respiratory, 2002).

LAM: Lymphangioleiomyomatose; PLC: Pulmonale Langerhanszell-Histiozytose.

Durch Studien konnte die Rolle der iNSIP als wichtige eigenständige Diagnose im diagnostischen Prozess gefestigt werden (Travis et al., 2008); (Bradley et al., 2008); (Travis et al., 2013). Außerdem wird der tabakrauchassoziierten ILD eine eigene Unterkategorie geschaffen, sodass die Aufteilung der IIPs wie folgt modernisiert wurde (Vergleich Abbildung 2): Es wird nun zwischen chronisch-fibrosierenden, akut und subakut-fibrosierenden, sowie tabakrauchassoziierten IIPs unterschieden, da der Fibrosierungsprogress zum Diagnosezeitpunkt stärker gewichtet werden soll (Travis et al., 2013). Die Kategorie der Nichtklassifizierbaren-ILD bleibt weiterhin umstritten und bedarf weiteren Untersuchungen (Ryerson et al., 2013); (Troy et al., 2014).



**Abb. 2. Neue Klassifikation der Idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP).**  
Adaptiert nach (Travis et al., 2013).

ILD: interstitial lung disease (Engl.), Interstitielle Lungenerkrankung.

### **1.1.4 Ätiologie**

ILDs können neben der oben ausführlich erläuterten Klassifikation nach neuen Leitlinien (Travis et al., 2013) unter ätiologischen Gesichtspunkten in zwei verschiedene Gruppen unterteilt werden: Erkrankungen mit sekundärer Ursache, sowie idiopathische Erkrankungen. Obwohl eine Vielzahl der Fälle aufgrund fehlender oder nicht definierbarer auslösender Ursache, als idiopathisch eingestuft werden müssen, bestehen eine Reihe von potentiellen Risikofaktoren.

#### **1.1.4.1 Bekannte Risikofaktoren**

##### **Tabakrauch**

Das Konsumieren von Tabakrauch weist eine sehr starke Assoziation mit ILDs auf (Miyake et al., 2005). Zwischen 60 und 72 Prozent der Patienten mit IPF sind oder waren Raucher (Baumgartner et al., 1997). Ab einer Raucheranamnese von mehr als 20 Packungsjahren kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Erkrankungsraten (Behr et al., 2013).

##### **Inhalative Noxen**

Anorganische Stäube, wie Quarzstaub, Metallstäube oder Asbest, welche zu Pneumokoniosen, wie zum Beispiel der Silikose oder Asbestose, führen können, zählen zu häufig detektierten berufsassoziierten Risikofaktoren bei der Entwicklung einer ILD. Ebenso organische Stäube wie beispielsweise Holzstaub (Kiefer) oder Stäube der Landwirtschaft (Baumwolle, Hanf, Flachs, schimmeliges Heu) und Vogelzucht, welche wiederum zu einer exogen-allergischen Alveolitis führen können, erhöhen das Risiko eine ILD zu entwickeln (Taskar and Coultas, 2006, Jindal et al., 2001).

##### **Nichtinhalative Noxen**

Verschiedene Pharmaka, rezeptpflichtige Medikamente, wie auch freiverkäufliche Präparate oder illegale Drogen haben nachweislich pneumotoxische Nebenwirkungen und können potentielle Risikofaktoren einer ILD darstellen. Bekannte Vertreter der Gruppe der rezeptpflichtigen Medikamente sind zytotoxische Medikamente wie Bleomycin und Methotrexat, Antibiotika wie Nitrofurantoin und Sulfasalazin oder das Antiarrhythmikum

Amiodaron. Ebenso können jedoch auch rezeptfreie Medikamente bestehende ILDs beschleunigen oder aggravieren, wie zum Beispiel Aspirin oder Acetylcystein (Behr et al., 2016). Illegale Drogen, wie Ecstasy oder Cannabinoide können ebenso ihren Anteil zur Entwicklung einerILD beitragen. (Müller-Quernheim et al., 2003); (Skeoch et al., 2018) (Kähler, 2015).

#### Infektionen

Eine Vielzahl von Infektionen verursachen interstitielle Muster in Röntgen-Thorax Aufnahmen. Darunter zählen zum einen Pilzpneumonien wie Pneumocystis jirovecii, Kryptokokkose oder Kokkidiomykose, jedoch auch atypische bakterielle Pneumonien oder Pneumonien viraler Genese (Müller-Quernheim et al., 2003). Verschiedene Studien untersuchen außerdem die mögliche Rolle von chronisch viralen Infektionen wie mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV), dem Humanem-Herpes-Virus-7 (HHV-7), dem Humanem-Herpes-Virus 8 (HHV-8) und dem Zytomegalievirus (CMV) auf die Entstehung und den Verlauf einerILD (Egan et al., 1995); (Ueda et al., 1992); (Tang et al., 2003).

#### Gastroösophageale Reflux Krankheit (GERD)

Abnormer Rückfluss von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre im Rahmen einer GERD, gefolgt von Mikroaspiration, scheint ein potentieller Risikofaktor zu Entwicklung von ILDs zu sein (Raghu et al., 2006).

#### 1.1.4.2 Genetische Faktoren

Die Mehrzahl der Fälle von ILDs treten sporadisch auf, jedoch existieren auch Fälle familiärer Häufung. Weniger als fünf Prozent aller IPF Patienten fallen in dieses Spektrum (Behr et al., 2013). Es wird angenommen, dass ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und potentiell schädigenden Umweltfaktoren zur Entstehung einer Erkrankung führen kann. Dem ELMOD2 Gen auf Chromosom 4q31, mit bisher ungeklärter biologischer Funktion, wird eine tragenden Rolle als Suszeptibilitäts-gen in der Entstehung einer IPF zugesprochen (Hodgson et al., 2006). Ein autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Penetranz wird für das erblich bedingte Auftreten einer Lungenfibrose vermutet (Behr et al., 2013). Mutationen in den Genen für das Surfactant-Protein

C wurden in Studien mit dem Auftreten familiärer IIPs assoziiert (Thomas et al., 2002). Es besteht die Kenntnis über eine Vielzahl weiterer möglicher Mutationen. Es konnten neue Einblicke in Pathogenese und Zusammenhänge zwischen Genetik und Umwelt gewonnen werden, jedoch bleibt an dieser Stelle festzuhalten, dass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Gentests für Patienten mit familiärer oder sporadischenILDs im diagnostischen Algorithmus empfohlen werden (Behr et al., 2013).

#### 1.1.4.3 ILDs bei Erkrankungen im rheumatischen Formenkreis

Häufig leiden Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zusätzlich an einerILD als Ausdruck einer Lungenmanifestation. Dies führt zu einer signifikanten Steigerung von Morbidität und Mortalität der Erkrankten. Besonders die Systemische Sklerose, die Polymyositis und Dermatomyositis, sowie die Rheumatoide Arthritis sind an dieser Stelle hervorzuheben (de Lauretis et al., 2011).

#### **1.1.5 Pathogenese**

Die genaue Ätiologie und Pathogenese derILDs ist bis heute nicht grundlegend geklärt. Wie oben erläutert wurden neben vielen bekannten Risikofaktoren einige genetische Mutationen und Polymorphismen gefunden, welche eineILD ursächlich bedingen können. Welches Gewicht Risikofaktoren und genetische Prädisposition haben, wie auch welche Rolle die gegenseitige Wechselwirkung spielt, ist noch Gegenstand aktueller Forschung (Raghu et al., 2011). Scheinbar lösen bei einerIPF klinisch nicht auffallende wiederholte Mikroschädigungen des fragilen Alveolarepithels den Fibrosierungsprozess aus (Borensztajn et al., 2013). Durch die gestörte Initiierung von Apoptosekaskaden und die Fehlregulation von Reparaturprozessen wird somit das Voranschreiten der Erkrankung beschleunigt. Fibroblasten werden aktiviert, zu Myofibroblasten differenziert und führen so zu einer Ansammlung von extrazellulärer Matrix und Kollagen in den Alveolen und im Interstitium. Dies führt zu einer progredienten Fibrosierung der Lunge (Shimbori et al., 2013). Die Erkrankten leiden zunehmend unter der Störung des Gasaustausches. Durch Caloni et al. wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch mechanische Scherkräfte das periphere und basal

betonte Verteilungsmuster der Fibrosierung entsteht (Carloni et al., 2013). Genannte Mechanismen und deren finales Ergebnis lassen sich in den klinischen Befunden sowie in der Bildgebung im Rahmen des diagnostischen Prozesses mit unterschiedlicher Ausprägung bei den verschiedenen Entitäten der ILDs nachweisen.

### **1.1.6 Symptome und klinisches Erscheinungsbild**

Bereits bei flüchtiger Begutachtung fallen folgende Dinge bei Patienten mit ILDs häufig auf und sollten behandelnde Ärzte an die Möglichkeit der Diagnose einer ILD denken lassen (Raghu et al., 2011); (Müller-Quernheim et al., 2003); (Raghu et al., 2018):

- Progrediente Belastungsdyspnoe
- Persistierender nichtproduktiver Husten
- Bilaterales inspiratorische Knisterrasseln in der klinischen Untersuchung
- Symptome einer Lungenmanifestation im Rahmen einer rheumatischen Grunderkrankung
- Positive Anamnese auf private oder beruflich bedingte Aussetzung mit organischen oder nichtorganischen pulmonaltoxischen Stäuben und Agenzien
- Abnorme radiologische Befunde des Thorax
- Restriktive Ventilationsstörung in der Lungenfunktionsprüfung

## **1.2 Diagnostischer Algorithmus**

Die korrekte Diagnosefindung einer ILD ist eine große Herausforderung und nicht zuletzt der maßgebende Faktor einer akkuraten Therapie. Die Stellung einer korrekten Diagnose mit der damit verbundenen Therapie ist deshalb so wichtig, da die Therapien zwischen den verschiedenen Entitäten stark variieren können und weitreichende Folgen für die Prognose der Erkrankten haben. So beträgt das Überleben nach Diagnosestellung einer IPF im Median nur 2 bis 3 Jahre und stellt sich ähnlich ungünstig wie die Überlebenszeit eines Lungenkarzinoms dar (King et al., 2014, Noble et al., 2011, Richeldi et al., 2011, Richeldi et al., 2014).

Sofern ein Patient durch ein oder mehrere der oben genannten Symptome auffällig wird, beginnt ein standardisierter Algorithmus zur Diagnosefindung (Vergleich Abbildung 3).

### **1.2.1 Anamnese**

Zunächst sollte eine ausführliche Anamnese des Patienten erhoben werden. Eine genaue Dokumentation der umfangreichen Krankengeschichte kann mittels standardisierter Fragebögen erfolgen. Im deutschsprachigen Raum bietet sich hierfür der „Patientenfragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen“ an (Kreuter et al., 2018). Im englischsprachigen Raum ist der „ACCP CHEST Interstitial and Diffuse Lung Disease Patient Questionnaire“ weit verbreitet ((ACCP), 2020, January 12). Zu Beginn ist es wichtig, dass Alter und Geschlecht der Patienten erfasst werden, da IL-Entitäten wahrscheinlicher in bestimmten Altersgruppen vorkommen und weibliche oder männliche Prädominanz aufweisen können. So ist der typische IPF Patient beispielsweise älter als 50 Jahre und die Verteilung zwischen Männern und Frauen ist ausgeglichen (Raghu et al., 2018). Des Weiteren sollen die initialen, sowie aktuellen Symptome abgefragt werden, um unter anderem akute von subakuten und chronischen Prozessen zu differenzieren. Sehr wichtig ist ebenso die bisherige Krankengeschichte des Patienten. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Krebserkrankungen können mit einer ILD assoziiert sein (de Lauretis et al., 2011). Damit verbundene Therapien wie Chemotherapie, Immuntherapie und Bestrahlung, sowie alle anderen jemals verordneten und eingenommenen Pharmaka, inklusive Phytotherapeutika, homöopathischer Therapien und andere freiverkäufliche Präparate müssen kontrolliert und dokumentiert werden (Skeoch et al., 2018). Eine weitere Erkrankung, die aktiv abgeklärt werden sollte, ist die GERD. Der Konsum von Tabakrauch, sprich den Raucherstatus, mit akkumulierten Packungsjahren, die ausführliche Familienanamnese, Reiseanamnese, mögliche Expositionen gegenüber Risikofaktoren im häuslichen, privaten und beruflichen Umfeld müssen außerdem erfragt werden. Gerade bei akutem Beginn einer möglichen ILD ist die aktive Erforschung von

Risikofaktoren für eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) von großer Relevanz (Kreuter et al., 2018).

### **1.2.2 Körperliche Untersuchung**

Durch die fibrotisch bedingte Störung des Gasaustausches und der damit verbundenen restriktiven Ventilationsstörung weisen Patienten oftmals Zeichen chronischer Hypoxie auf. Es können sich Trommelschlegelfinger und eine Zyanose zeigen. In der auskultatorischen Untersuchung imponiert häufig ein bilaterales basales Knisterrasseln (Gribbin et al., 2006). Eine kardiologische Untersuchung zum Ausschluss einer pulmonalarteriellen Hypertension, mit gegebenenfalls entstandenem Cor pulmonale, sollte angeschlossen werden. Erste Hinweise auf das Auftreten von spezifischen Zeichen, wie eine Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Uveitis oder verschiedener dermatologischer Manifestationen können durch eine gründliche körperliche Untersuchung festgestellt werden. Diese initial gewonnenen Erkenntnisse können Anhalt auf die auslösende Entität liefern, um damit das Spektrum der Differentialdiagnosen einzugrenzen (Bradley et al., 2008).

### **1.2.3 Labordiagnostik**

Bei jedem Patienten sollte im Anschluss eine ausführliche Labordiagnostik angeschlossen werden. Der Patientenurin sollte mittels Teststreifen untersucht werden. Durch eine Blutentnahme kann das Differentialblutbild, der Serumharnstoff, die Elektrolyte, das Kreatinin und die Leberparameter mittels laborchemischer Untersuchung bestimmt werden. Abhängig von den im Raum stehenden Differentialdiagnosen können des Weiteren serologische Parameter bestimmt werden. Es besteht in der Literatur jedoch keine Einigkeit, welche serologischen Parameter genau bestimmt werden sollen. Es wird empfohlen von Fall zu Fall individuell zu entscheiden, welche Werte, wie beispielsweise der Rheumafaktor (RF) oder die Antinukleären Antikörper (ANA), ermittelt werden sollen (Bradley et al., 2008, Raghu et al., 2018). Das Bestimmen von verschiedenen Biomarkern wie der Matrix-Metalloproteinase 7 (MMP-7), dem Surfactant Protein D (SPD), dem Chemokin-Ligand 18 (CCL-18) oder dem Krebs von den Lungen-6 Biomarker (KL-6) wird laut aktueller Leitlinie von Raghu et al.

zur Unterscheidung einer IPF von anderen ILD Entitäten nicht empfohlen (Raghu et al., 2018).

#### **1.2.4 Lungenfunktionsdiagnostik**

Für jeden Patienten sollte eine Spirometrie, eine Bodyplethysmographie, eine Messung der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid, sowie einer Blutgasanalyse (BGA) erfolgen. Die Werte der Vitalkapazität (VC) und der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (DCO) stehen hierbei im Mittelpunkt. Die optimalen Zeiträume für erneute Kontrollmessungen sind Gegenstand aktueller Forschung. Der 6-Minuten-Gehstreckentest ist nach wie vor im klinischen Umfeld weit verbreitet, jedoch ist sein prognostischer Wert im Hinblick auf ILDs begrenzt (Behr et al., 2013).

#### **1.2.5 Radiologische Diagnostik**

Beim Verdacht auf eine ILD wird bei jedem Patienten zunächst eine herkömmliche Röntgenaufnahme des Thorax erstellt. Retikuläre, interstitielle oder alveoläre Verschattungsmuster können erste Hinweise auf eine ILD geben. Verschiedene Befundkonstellationen sind außerdem nützlich, um Differentialdiagnosen einzugrenzen. Voraussetzung zu einer adäquaten Diagnosefindung ist zum aktuellen Zeitpunkt die Aufnahme eines HRCTs. Allerdings kann eine unauffällige Aufnahme eine ILD nie ausschließen (Müller-Quernheim et al., 2003). Durch Auswertung aller bisherigen anamnestischen, klinischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnisse im Rahmen eines interdisziplinären Treffens, bestehend aus Klinikern, Radiologen und Pathologen, wird ermittelt, ob bei einem betroffenen Patienten tatsächlich eine ILD vorliegen kann (American Thoracic and European Respiratory, 2002). Das HRCT wird von erfahrenen Radiologen ausgewertet. In den Aufnahmen werden unter anderem klassische Befunde einer IPF gesucht. Das histopathologische und detailradiologische Muster der IPF ist die gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP). Merkmale einer UIP sind das Honigwabemuster, Traktionsbronchiektasien, Traktionsbronchiolektasien, eine milchglasartige Dichteanhebung und feine Netzzeichnungen. Sofern sich die Experten in der Multidisziplinären Teamdiskussion (MDTD) einig sind, dass es sich bei der ihnen

vorliegenden Aufnahme um ein UIP-Muster handelt, so muss gemäß den neuen Leitlinien 2018 (Raghu et al., 2018), keine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden. Es darf auch ohne histopathologische Sicherung die Diagnose IPF gestellt werden. Sind sich die Experten nicht sicher, so wird empfohlen eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) und eine chirurgische Lungenbiopsie (SLB) zur Gewebeprobengewinnung durchzuführen (Raghu et al., 2018, Hansell et al., 2015, Raghu, 1995). Ein Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) Scan und Gallium-67-Lungenscan können in einzelnen Entitäten wertvolle Ergebnisse liefern, sind aktuell aber kein fester Bestandteil des diagnostischen Algorithmus (Prakash et al., 2010).

Gegebenenfalls kann eine potentielle Ursache der Symptomatik im Umfeld des Patienten, durch bisher vorgestellte Informationen oder Einleitung weiterer Schritte, wie einer Ortsbegehung des Wohn- und Arbeitsfeldes, ermittelt werden. In einem solchen Fall muss nach Entzug der möglichen Ursache der weitere klinische Verlauf beobachtet werden, bevor gegebenenfalls die Indikation zur invasiven Diagnostik gestellt wird (Raghu et al., 2018) (Vergleich Abbildung 3).

### **1.2.6 Zytologische Diagnostik**

Die Technik einer BAL erlaubt Veränderungen der zellulären und biochemischen Zusammensetzung des Alveolarfilms zu untersuchen. Es können nur wenige ILDs durch die BAL selbst diagnostiziert werden. Die BAL kann jedoch Experten in die richtige Richtung lenken und differentialdiagnostisch konkurrierende Infektionserkrankungen, sowie ein mögliches Tumorgeschehen unwahrscheinlicher machen. Die BAL stellt somit ein additives diagnostisches Verfahren dar (Müller-Quernheim et al., 2003, Kreuter et al., 2016). Aufgrund ihrer geringen Invasivität und ihres nützlichen Informationsgewinns im diagnostischen Step-up Prozess wird die BAL gemäß den Leitlinien weiterhin empfohlen (Meyer et al., 2012, Raghu et al., 2018).

### **1.2.7 Histologische Diagnostik**

Liefert die geschilderte Step-up-Diagnostik, nach anamnestischer, klinischer und radiologischer Evaluation durch eine MDTD keine ausreichende Informationen zur Stellung einer sicheren Diagnose, ist die histopathologische

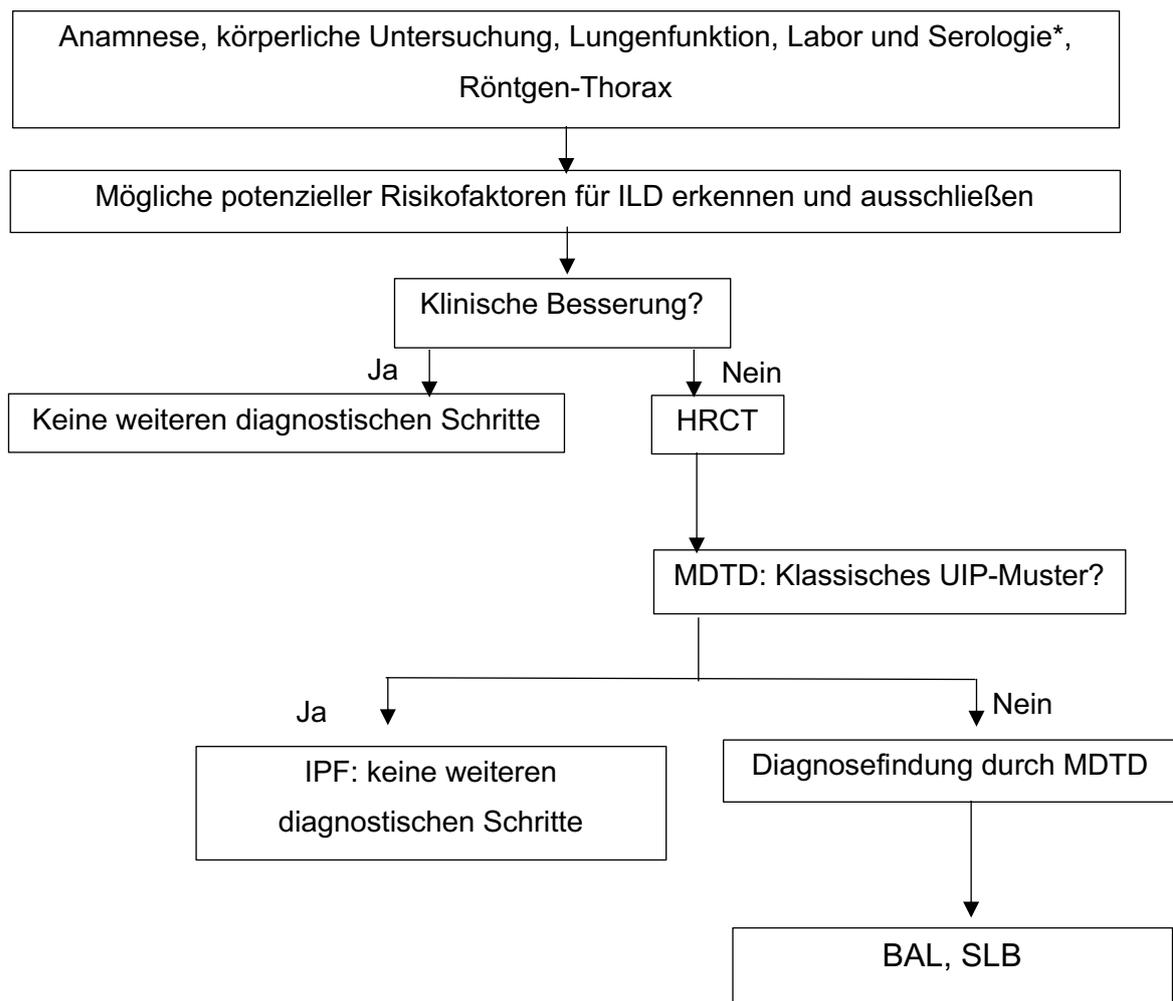
Gewebeprobengewinnung anzustreben. Proben können bronchoskopisch mittels Schleimhautbiopsien, transbronchialen Biopsien und Kryobiopsien, sowie chirurgisch gewonnen werden. Schleimhautbiopsien werden vor allem, bei vermuteter bronchialer Beteiligung, wie beispielsweise im Rahmen einer Sarkoidose durchgeführt. SLBs sind bei vermuteter IPF gemäß aktueller Leitlinie Goldstandard. Die SLB führt laut Raghu et al. in 88,2 Prozent aller Fälle zu einer definitiven Diagnose (Raghu et al., 2018, Kreuter et al., 2016). Es bleibt an dieser Stelle jedoch zu bedenken, dass sich die Mehrzahl der Patienten mit ILDs in gehobenem Alter befinden, unter einer beeinträchtigten Lungenfunktion leiden, sowie gegebenenfalls bestehende Begleiterkrankungen besitzen. Zusätzlich existieren bei einem solchen Eingriff eine signifikante Anzahl an unerwünschter Begleiterscheinungen: Atemwegsinfekte, durch den Eingriff ausgelöste Exazerbationen der Erkrankung, Blutungen, verzögerte Wundheilung und führen mitunter so zu einer durch den Eingriff bedingten Mortalität von 1,7 Prozent bei elektiven Eingriffen bis hin zu einer Gesamtmortalität aller Eingriffe von 3,5 Prozent (Raghu et al., 2018, Hutchinson et al., 2016). Weitere Studien zeigen die hohe diagnostische Relevanz der SLB, bestätigen auf der anderen Seite ebenso die hohe Morbidität und Mortalität durch SLBs und mahnen zu einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung (Vaszar et al., 2018, Ooi et al., 2005, Sigurdsson et al., 2009, Han et al., 2015). Andere Studien zeigen eine erhöhte Komplikationsrate der SLB bei einem erhöhtem Charlson Comorbidity Index (UCCI) auf (Quan et al., 2011, Hutchinson et al., 2016). Dieser UCCI berücksichtigt Komorbiditäten wie einen Diabetes mellitus mit chronischen Komplikationen, Lebererkrankungen, Krebserkrankungen, Nierenerkrankungen oder Herzinsuffizienz, um einen Morbiditäts- und Mortalitätsscore zu produzieren. Sofern unter Berücksichtigung eben genannter Faktoren eine Kontraindikation für genannte SLB-Eingriffe besteht, bedarf es einer anderen weniger invasiven Gewebeprobengewinnung. Dank der großen Biopsate von Lungenparenchymgewebe und dank dem Fehlen von Quetschartefakten ist die transbronchiale Kryosondenbiopsie (TBLC) der transbronchialen Zangenbiopsie (TBLF) in ihrer diagnostischen Relevanz weit überlegen und rückt zunehmend in den Fokus der Experten (Hetzl et al., 2012, Pourabdollah et al., 2016, Pajares

et al., 2014, Oberle, 2013). Einige, meist retrospektive monozentrische Studien oder Metaanalysen, bestätigen den Nutzen der TBLC als histopathologische Gewebeprobenentnahmetechnik zur Diagnosefindung einer ILD und betonen die diagnostische Bedeutung des Verfahrens im Hinblick auf die geringe Rate an eingriff-assoziierten Komplikationen (Dhooria et al., 2016, Cascante et al., 2016, Ramaswamy et al., 2016, Kropski et al., 2013, Walscher et al., 2019, Griff et al., 2014, Johannson et al., 2016, Fruchter et al., 2014, Kronborg-White et al., 2017, Hetzel et al., 2018). Weitere Studien, welche SBL und TBLC im diagnostischen Algorithmus von ILDs vergleichen, postulieren die Möglichkeit, dass die TBLC die SLB in einigen Fällen komplett ablösen kann (Hagmeyer et al., 2016, Ravaglia et al., 2016, Tomassetti et al., 2016). Ebenso scheint die TBLC in wirtschaftsökonomischer Hinsicht eine kostensparende Alternative zur SLB darzustellen (Hernandez-Gonzalez et al., 2015, Sharp et al., 2017). Um diesen Paradigmenwechsel weiter zu analysieren, veröffentlichten Ravaglia et al. den Vorschlag einer standardisierten Durchführung einer TBLC im Hinblick auf hohe diagnostische Wertigkeit mit vorteilhaften Nutzen-Risiko-Verhältnis (Ravaglia et al., 2019). Indes bleibt festzuhalten, dass die TBLC zwar eine äußerst geringe prozedurabhängige Mortalität aufweist, jedoch mit Blutungen und bei einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit von 19,2 Prozent mit Pneumothoraces gerechnet werden muss (Ravaglia et al., 2019). Mitunter deshalb, sowie aufgrund mangelnder multizentrischer prospektiver Studien im interdisziplinären Rahmen ist TBLC daher noch kein fester Bestandteil aktueller internationaler Leitlinien. Raghu et al. treffen keine Empfehlung für oder gegen TBLC in der 2018 veröffentlichten Leitlinie zur Diagnostik der IPF (Raghu et al., 2018). Es bleibt zu erwähnen, dass die deutsche Leitlinie von Behr et al. im Unterschied zu internationalen Leitlinien zur Diagnostik der IPF die TBLC bereits gegenüber der SLB favorisiert (Behr et al., 2020).

### **1.2.8 Multidisziplinäre Teambdiskussion (MDTD)**

Die MDTD ist laut internationaler Leitlinie (Raghu et al., 2011, Travis et al., 2013, Raghu et al., 2018) der monodisziplinären Diagnosefindung zu favorisieren. Studien zeigen, dass die dynamische Interaktion im Rahmen einer MDTD die Einigkeit der Expertenmeinungen und die diagnostische Sicherheit positiv

beeinflussen. Nichtinvasive Untersuchungen gefolgt von invasiven diagnostischen Verfahren liefern schrittweise Informationen, welche in einem Step-up Prozess analysiert werden (Flaherty et al., 2004, Walsh et al., 2016). Der gesamte diagnostische Prozess und die MDTD soll in einem akademischen Zentrum, mit Experten auf dem Gebiet der seltenen Lungenerkrankungen und ILDs, durchgeführt werden (Flaherty et al., 2007).



**Abb. 3. Diagnostischer Algorithmus einer ILD.**

Adaptiert nach (Raghu et al., 2018).

ILD: interstitial lung disease (Engl.), Interstitielle Lungenerkrankung; HRCT: high-resolution computed tomography (Engl.), hochauflösende Computertomographie; MDTD: multidisciplinary team discussion (Engl.), interdisziplinäre Teamdiskussion; UIP: usual interstitial pneumonia (Engl.), gewöhnliche interstitielle Pneumonie; IPF: idiopathic lung fibrosis (Engl.), idiopathische Lungenfibrose; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; SLB: surgical lung biopsy (Engl.), chirurgische Lungenbiopsie.

\*Ermittlung serologischer Parameter nach individueller Entscheidung.

### 1.3 Fragestellung

Dank festgelegter Diagnosekriterien für die IPF (Raghu et al., 2011) und die verbleibenden IIPs (Travis et al., 2013, American Thoracic and European Respiratory, 2002) konnte der diagnostische Prozess bereits in großem Maße standardisiert werden. Es existieren jedoch nicht zuletzt aufgrund mangelnder Studienlage noch immer einige Uneinigheiten, inkonsistente Definitionen und nichtstandardisierte Vorgehensweisen, welche zur bestehenden diagnostischen Heterogenität beitragen (Ryerson et al., 2017).

Eine große Anzahl von Studien konnte bereits den wertvollen Beitrag der TBLC zur Diagnosefindung einer ILD bestätigen (Dhooria et al., 2016, Cascante et al., 2016, Ramaswamy et al., 2016, Kropski et al., 2013, Walscher et al., 2019, Griff et al., 2014, Johannson et al., 2016, Fruchter et al., 2014, Kronborg-White et al., 2017, Hagemeyer et al., 2016, Ravaglia et al., 2016, Tomassetti et al., 2016). Die Rolle der TBLC bleibt, im Hinblick auf den zusätzlichen Nutzen im interdisziplinären diagnostischen Prozess im Rahmen einer MDTD und das Nutzen-Risiko-Verhältnis angesichts zu erwartender Komplikationen betreffend, aufgrund mangelnder adäquater prospektiver Studien, jedoch weiterhin unklar. Trotz hoher Morbidität und Mortalität durch SLBs, im oft multimorbiden Patientenkollektiv der Patienten mit Verdacht auf eine ILD, (Raghu et al., 2018, Hutchinson et al., 2016, Vaszar et al., 2018, Ooi et al., 2005, Sigurdsson et al., 2009, Han et al., 2015, Quan et al., 2011) wurde bisher keine Empfehlungen zur Verwendung der TBLC als Diagnostikum bei ILDs in den aktuellen internationalen Leitlinien ausgesprochen. Diese Studie soll, als erste internationale, multizentrische, prospektive, klinische Studie, die diagnostische Bedeutung der TBLC in einer großen Patientenkohorte an IIP erkrankten Personen, in einem festgelegten interdisziplinären Setting als MDTD, mit unabhängigen Experten auf dem Gebiet der ILD, untersuchen.

Die grundlegende Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet daher, ob die Verwendung der TBLC im diagnostischen Algorithmus zur Stellung von Diagnosen mit hoher Wahrscheinlichkeit oder sicheren Diagnosen führt. Darüber hinaus soll folglich geklärt werden, ob die TBLC hierdurch die Verhinderung einer SLB bewirkt. Ebenfalls soll in dieser Arbeit der Updated Charlson Comorbidity

Index (UCCI) (Quan et al., 2011) als Komorbiditätsindex zur Evaluation interventionsassoziierter Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs berücksichtigt werden. Ergänzend sollen periinterventionelle Risiken beleuchtet werden. Ziel dieser Arbeit ist die Festigung der TBLC im diagnostischen Step-up Prozess im Rahmen einer MDTD zur Diagnosefindung einer ILD und folglich eine Fürsprache zur Aufnahme der TBLC in internationale Leitlinien.

**Die Nullhypothesen lauten daher wie folgt:**

- 1. Die TBLC trägt im diagnostischen Step-up Prozess nicht zur Stellung einer ILD-Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70\%$ ) bei.**

Sofern nach Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess in mehr als 10% der Fälle eine Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann, so muss die Nullhypothese verworfen werden.

- 2. Die TBLC trägt im diagnostischen Step-up Prozess nicht zur Stellung einer sicheren ILD-Diagnose ( $\geq 90\%$ ) bei.**

Sofern nach Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess in mehr als 10% der Fälle eine sichere Diagnose gestellt werden kann, so muss die Nullhypothese verworfen werden.

- 3. Die Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess bewirkt keine Reduktion der SLB-Indikationsstellung.**

Sofern nach Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess in mehr als 10% der Fälle die Indikationsstellung zur Durchführung einer SLB wechselt, so muss die Nullhypothese verworfen werden.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die hier vorgestellte Studie ist eine internationale, multizentrische, prospektive, klinische Studie, welche den Nutzen und die Bedeutung der TBLC bei der Diagnosefindung von ILDs in einem interdisziplinären Rahmen untersucht.

### **2.2 Patientenkollektiv**

In dieser Studie wurden aus fünf Zentren Europas im Zeitraum von Februar 2014 bis Januar 2016 139 Patienten rekrutiert, welche zur endgültigen Diagnosefindung einer ILD eine Gewebeprobe benötigten. Bei dem ausgewähltem Patientenkollektiv bestand, basierend auf klinisch und radiologischen Daten, der Verdacht einer IIP. Dieser konnte jedoch entweder noch nicht definitiv bestätigt oder noch nicht richtig klassifiziert werden. Gemäß aktuellen Leitlinien (Raghu et al., 2018) und Beschluss der lokalen MDTD bestand bei allen Patienten die Indikation zur histopathologischen Gewebesicherung. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde zunächst eine TBLC durchgeführt. Sofern durch die histopathologische Evaluation der TBLC gewonnenen Biopsate keine definitive Diagnose gestellt werden konnte, wurde eine SLB, beispielsweise mittels videoassistierter thorakoskopischer Operation (VATS), empfohlen. Alle Daten wurden prospektiv gesammelt.

Folgende Zentren waren an der Patientenrekrutierung beteiligt:

- Prof. Dr. V. Poletti, Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni Via Forlanini 34 – 47100, Forlì, Italien (21 Patienten)
- Prof. Dr. U. Costabel, Dr. Kaid Darwiche, Ruhrlandklinik, Tüschener Weg 40, 45239 Essen, Deutschland (28 Patienten)
- Prof. Dr. J. Hetzel, Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen, Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland (12 Patienten)
- Dr. Alfons Torrego, Pneumologie, Krankenhaus Santa Creu I Sant Pau. c/Mas Casanovas 90, Barcelona, 08025, Spanien (14 Patienten)
- PD. Dr. M. Kreuter, PD Dr. R. Eberhardt, Prof. Dr. F. Herth, Amalienstraße 5, 69126 Heidelberg, Deutschland (62 Patienten)

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien:

- Klinisch und radiologisch begründeter Verdacht einer IIP
- Indikation zur Gewebeprobengewinnung nach Berücksichtigung der klinischen und radiologischen Daten
- Schriftliches Einverständnis des Patienten

Ausschlusskriterien

- Alter > 80 Jahren und < 18 Jahren
- VC < 55%, DCO < 35%
- Thrombozyten < 100.000/  $\mu$ l
- Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder äquivalente Thrombozytenaggregationshemmung in den letzten 5 Tagen
- International Normalized Ratio (INR) > 1,3
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT) > 40s
- Dokumentierte pulmonal-arterielle Hypertension (PAP) > 50mmHg
- HRCT hochgradig verdächtig für Sarkoidose

## **2.3 Studien- und Untersuchungsablauf**

### **2.3.1 Studiengenehmigung durch die Ethikkommission**

Das Studienprotokoll wurde registriert (NCT02563730) und entspricht der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen (035/2011MPG23), sowie durch die teilnehmenden Studienzentren akzeptiert.

### **2.3.2 Aufklärung und Rekrutierung der Patienten**

Patienten mit anamnestisch, klinisch und radiologischen Hinweisen auf eine ILD wurden in allen Zentren in einem interdisziplinären Reviewboard vorgestellt. Bei allen Patienten mit weiterhin unklaren Befunden und unsicherer Diagnosen wurde die Indikation zur interventionellen Gewebeprobengewinnung gestellt. Diesen Patienten wurde die Möglichkeit zur freiwilligen Partizipation an der Studie gegeben. Nach ausführlicher Erörterung der Studie und Darlegung des

Studienziels, sowie Aufklärung über Risiken und Komplikationen der TBLC, sowie schriftlicher Einwilligung der Patienten, folgte, unter Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Aufnahme in die Studie.

### **2.3.3 Anamnestische Datenerhebung und klinische Untersuchung**

Teil der strukturierten Voruntersuchungen war ein Anamnesebogen, welcher grundlegende Fragen, wie Geschlecht (männlich, weiblich), Alter [Jahren], Größe [cm], Gewicht [kg] und den Raucherstatus (nie, früher, aktuell und kumulative Nikotindosis in Pack Years [py]) erfasste. Mit den genannten Daten konnte außerdem der BMI [kg/m<sup>2</sup>] ermittelt werden. Es wurden Anzeichen oder bekannte Diagnosen im Hinblick auf Überempfindlichkeit, Bindegewebserkrankungen und Arzneimitteltoxizität erfragt.

Eine wichtige klinische Untersuchung war die Lungenfunktionsprüfung mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie, eine Diffusionskapazitätsbestimmung für Kohlenstoffmonooxid, sowie eine kapilläre Blutgasanalyse. Folgende Werte, sowohl der tatsächlich gemessene Wert, wie auch der in Prozent zu erwartende Wert der jeweiligen Person, wurden für alle Teilnehmer festgehalten: die totale Lungenkapazität (TLC) [l], das Residualvolumen (RV) [l], der spezifische Atemwegwiderstand (SR) [Pa\*s], die Vitalkapazität (VC) [l], das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>) [l], die Diffusionskapazität für CO nach der Single-Breath-Methode (DCO) [mmol/min/kPa], den Krogh-Index (DCO VA) [mmol/min/kPa/l], den pH-Wert, den Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) [mmHg], den Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) [mmHg] und den Base excess (BE) [mmHg]. Auch ein serologisches Screening auf mögliche Kollagenosen wurde anhand folgender Werte für alle Patienten durchgeführt: ANA, eine Gruppe von Antikörpern, die gegen extrahierbare nukleäre Antigene reagieren (ENA), Antikörper gegen das zyklisch citrullinierte Peptid (Anti-CCP), RF, der Scl-70-Antikörper (SCL-70 AK) und Anti-Centromer-Antikörper (ACA). Alle genannten Werte durften nicht älter als ein Monat zum Zeitpunkt des Studieneintritts sein.

Von jedem Patienten wurde zusätzlich ein Arztbrief mit Hinweisen auf vorherrschende Symptomatik und Begleiterkrankungen angefordert.

Zur Messung der Morbidität des Patientenkollektivs wurde der UCCI von jedem Patienten erhoben (Quan et al., 2011).

#### **2.3.4 Hochauflösende Computertomographie (HRCT)**

Von allen Patienten wurde entweder im jeweiligen teilnehmenden Zentrum oder in einer ambulant radiologischen Praxis eine HRCT des Thorax angefertigt. Sofern der Patient die Aufnahme in einer ambulanten Praxis vornehmen ließ, wurden die Bilder nach Zusendung der Aufklärungsbögen angefordert. Alle Aufnahmen durften nicht älter als zwei Monate zum Zeitpunkt des Studieneintritts sein.

#### **2.3.5 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)**

Aufgrund unklarer Studienlage entschieden wir uns bei allen teilnehmenden Patienten im Rahmen der für die Gewebeprobengewinnung notwendigen Bronchoskopie eine BAL durchzuführen. Ein Zentrum, das Zentrum Essen, führte die BAL in einer separaten Untersuchung durch. In allen anderen Zentren wurde die BAL und die TBLC in einer einzigen Intervention durchgeführt. Es wurde in einem standardisierten Protokoll die Menge der bronchoskopisch eingebrachter und wiedergewonnener BAL-Flüssigkeit dokumentiert.

Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung wurden notiert. Es wurde zwischen Alveolarmakrophagen, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten, eosinophilen Granulozyten und basophilen Granulozyten in Prozent unterschieden.

#### **2.3.6 Bronchoskopie und Biopsieentnahme mittels transbronchialer Kryobiopsie (TBLC)**

Die interventionelle Gewinnung der Gewebeproben mittels TBLC unter Durchleuchtung wurde in allen Zentren von erfahrenen Bronchoskopikern durchgeführt. Die zu untersuchenden Patienten waren stets nüchtern. Im Vorfeld wurde sichergestellt, dass INR und Thrombozytenzahl, sowie PTT im Zielbereich lagen. Gerinnungshemmende Medikamente, sowie Thrombozytenaggregationshemmer, mussten, wie in den Ausschlusskriterien festgehalten, mindestens fünf Tage vor dem Eingriff pausiert werden. Für jeden Patienten wurde ein genau

standardisiertes Protokoll geführt. Hier aufgeführt waren unter anderem die Medikation, sowie die Durchführung unter Vollnarkose, tiefer Sedierung oder Lokalanästhesie. Die Sedierungsprotokolle entsprachen denjenigen des jeweiligen Zentrums. Im Protokoll außerdem dokumentiert wurde der INR, die PTT und die Thrombozytenzahl. Die Bronchoskopien wurden, abhängig vom Entschluss des Bronchoskops, in Intubation mit orotrachealem Tubus oder starren Tracheoskop/Bronchoskop durchgeführt. Alle Patienten wurden mit Hilfe ständiger Kontrolle der Sauerstoffsättigung, wiederholten nichtinvasiven Blutdruckmessungen und mittels EKG überwacht. Die Anzahl der Biopsien, die Lokalisation der Biopsien, die Größe der Kryosonde (mm) und die Gefrierdauer (s) vor Ort als wichtige Vergleichsparameter wurden ebenso festgehalten. Es wurden entweder Kryosonden mit 1,9mm oder 2,4mm Durchmesser von der Firma Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland verwendet. Auch Komplikationen, sofern vorhanden, wie eine Blutung, das Verfahren eine etwaige Blutung zu stoppen oder das Entstehen eines Pneumothorax und die Behandlung dieser Komplikation wurden notiert. Die Blutungsschwere wurde semiquantitativ in "keine Blutung", „leichte Blutung“, welche durch Absaugen alleine behandelt werden kann, „mittelschwere Blutung“ durch zusätzliche Intervention zu behandeln, oder „schwere Blutung“, welche in einer intensivierten und verlängerten Überwachung oder einem tödlichen Ergebnis endet, eingeteilt. Mittelschwere oder schwere Blutungen wurden als klinisch relevant beurteilt. Zusätzlich festgehalten wurde der Grad der Schwierigkeit die Kryosonde zu positionieren, sowie die Biopsiezeit [min] und die gesamte Bronchoskopiedauer [min].

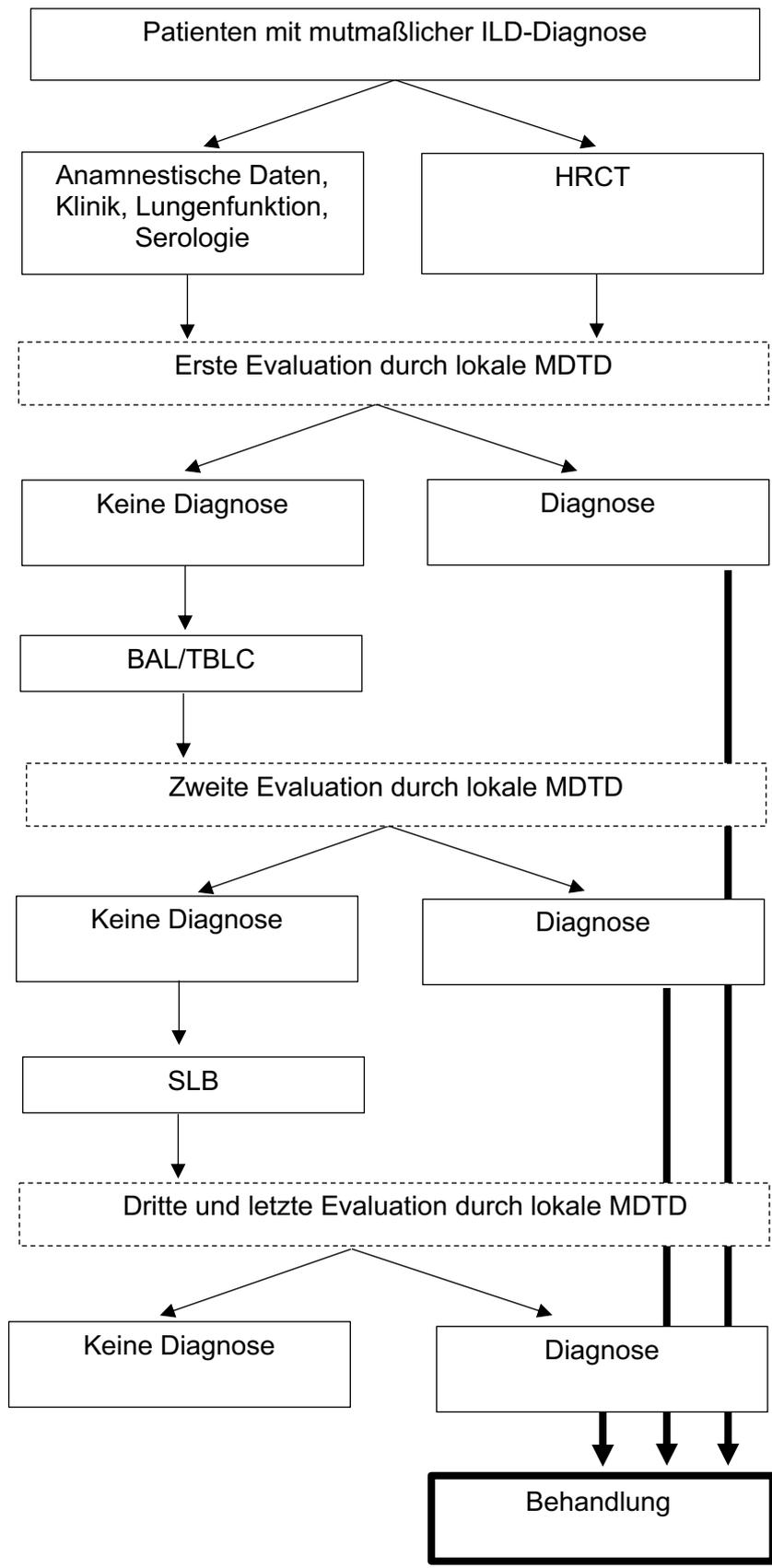
Es wurden bis zu sechs Biopsate aus einer Lungenhälfte entnommen. Es sollte darauf geachtet werden mindestens zwei Proben pro Lappen zu gewinnen. Die Biopsieregionen wurden mit Hilfe der HRCT ausgewählt. Alle TBLCs wurden unter Durchleuchtung entnommen. Sobald die Kryosonde die Pleura berührte, wurde die Kryosonde um die Länge der metallischen Sondenspitze zurückgezogen. In dieser Position wurde abhängig von Größe und Gefrierkraft der Sonde für fünf (Kryosonde 2,4mm Durchmesser) bis sieben Sekunden (Kryosonde 1,9mm Durchmesser) der Gefrierprozess eingeleitet. Bei jedem

teilnehmenden Patienten wurde zwei Stunden nach TBLC ein Röntgenthorax zum Ausschluss eines Pneumothorax durchgeführt.

### **2.3.7 Chirurgische Lungenbiopsie (SLB)**

Alle TBLC-Schnitte wurden primär von den pathologischen Instituten der jeweiligen Zentren untersucht. Falls auch nach Gewebeprobegewinnung mittels TBLC, unter Berücksichtigung der klinisch-radiologischen Daten, durch die lokalen MDTD keine definitive Diagnose bestimmt werden konnte, wurde den Patienten die Durchführung einer chirurgischen Biopsie empfohlen. Diese Indikationsstellung erfolgte in unserer Studie nur durch die lokale MDTD. Es fand keine zeitgleiche zentrale Reevaluation dieser Indikationen statt, um die Therapieeinleitung der Patienten nicht unnötig zu verzögern. Die Evaluation der chirurgischen Biopsate erfolgte ebenfalls primär durch die lokale Pathologie und lokale MDTD.

Abbildung 4 zeigt das empfohlene Vorgehen zur Diagnosefindung. Differenzierte Daten zum Ablauf des diagnostischen Prozesses und der Durchführung einer MDTD in den jeweiligen Zentren wurden nicht erhoben. Die Ergebnisse und finalen Diagnosestellungen durch die lokalen MDTDs lagen uns in dieser Studie ebenfalls nicht vor, sodass ein direkter Vergleich zwischen Endergebnissen der lokalen MDTD und Ergebnissen der zentralen MDTD nicht möglich war (Vergleich Abbildung 4).



#### **Abb. 4. Empfohlenes Schema der Diagnosefindung durch die lokale MDTD.**

Vereinfachte Darstellung des diagnostischen Prozesses einer Diagnosefindung durch schrittweise Addition von Informationen. ILD: interstitial lung disease (Engl.), Interstitielle Lungenerkrankung; HRCT: high-resolution computed tomography (Engl.), hochauflösende Computertomographie; MTD: multidisciplinary team discussion (Engl.), interdisziplinäre Teamdiskussion; SLB: surgical lung biopsy (Engl.), chirurgische Lungenbiopsie.

#### **2.3.8 Follow-up der Patienten**

Die jeweiligen Diagnosen der lokalen MDTD wurden in dem für die Studie standardisierten Protokoll festgehalten. Allerdings wurden diese Informationen in der für die Studie zentralen internationalen MDTD nicht offengelegt. Hierbei muss erwähnt werden, dass die finalen Diagnosen der lokalen MDTD in der Mehrzahl der Fälle nicht vollständig verfügbar waren.

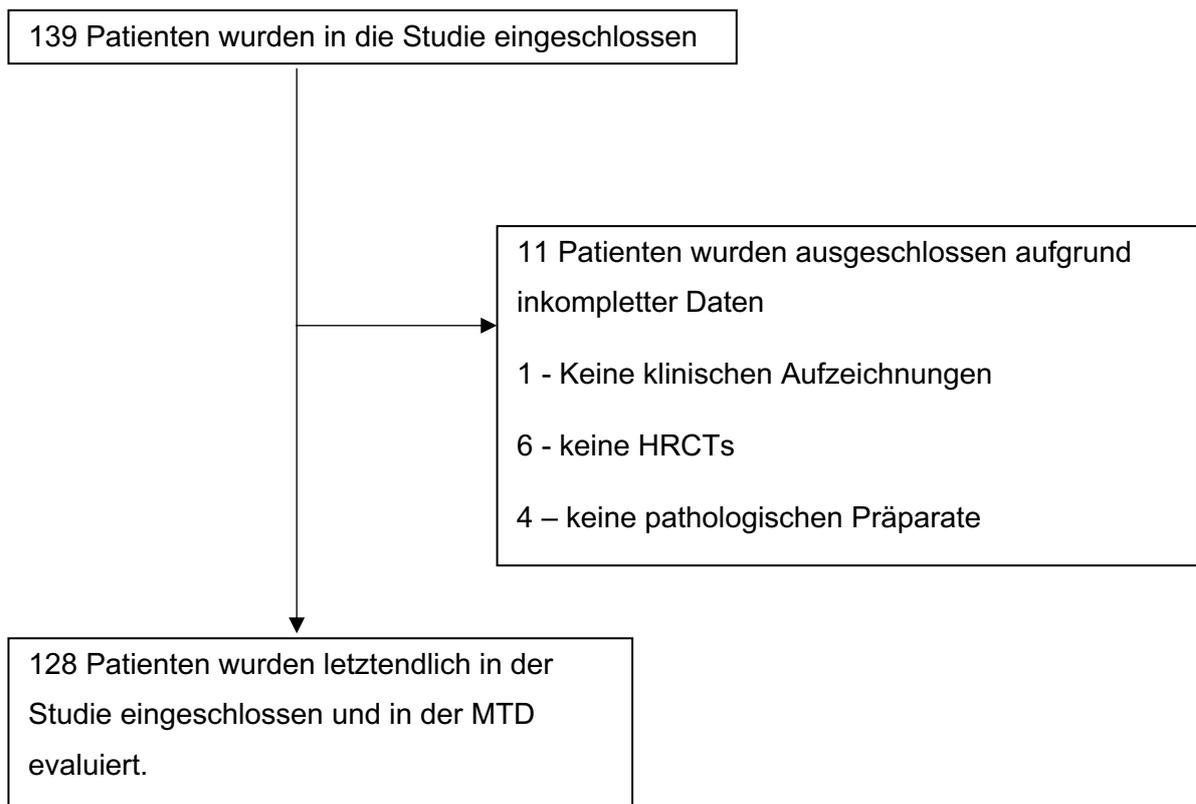
Mögliche Exazerbationen nach der TBLC wurden im Langzeit Follow-up für die Studie dokumentiert. Es wurde jeder teilnehmende Patient auf Verschlechterung der Atemnot, Verschlechterung des kapillären Sauerstoffpartialdrucks ( $pO_2$ ), sowie auf neu aufgetretene alveoläre Infiltrate im radiologischen Bild untersucht.

#### **2.3.9 Pseudomysierung und Dokumentation**

Alle Aufklärungen, Patientenprotokolle, standardisierte Fragebögen und Arztbriefe wurden im zentralen Studienzentrum Tübingen gesammelt und auf Vollständigkeit überprüft. Von jedem Patienten wurde eine HRCT des Thorax angefordert. Zwischen drei und zwanzig Objektträgern, eine repräsentative Anzahl an pathologischen fixierten TBLC-Biopsaten, und, sofern vorhanden, chirurgische Biopsaten wurde den Patienten zugeordnet. Nach Sichtung der Daten wurde jedem Patienten eine randomisierte Studiennummer zugeteilt, welche die Anonymität der Patienten schützt und die Herkunft aus den jeweiligen Zentren verschlüsselt. Mit Hilfe der DICOM-Bilddaten verarbeitenden Software „OsiriX-Viewer“, Pixmeo SARL, Genf, Schweiz, wurden die HRCTs pseudomysiert und auf zwei externe Festplatten gespeichert. Die pathologischen Schnitte wurden mit Hilfe des „NanoZoomer“ von HAMAMATSU Photonics K.K., Hamamatsu, Präfektur Shizuoka, Japan in der Abteilung für präklinische

Bildgebung und Radiopharmazie Tübingen zu hochauflösenden Daten digitalisiert und ebenso auf zwei separate externe Festplatten gespeichert. Diese konnten mit Hilfe der „NDP.view2 Software“ von HAMAMATSU Photonics K.K., Hamamatsu, Präfektur Shizuoka, betrachtet werden. Auch die Ergebnisse der Stufendiagnostik durch die lokale MDTD wurde im Studienprotokoll festgehalten, stand dem internationalen MDTD jedoch zu keinem Zeitpunkt zur Verfügung.

Von anfänglich 139 eingeschlossenen Patienten mussten elf Patienten nachträglich aufgrund fehlender Daten wieder ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten fehlten die klinischen Daten, bei vier Patienten fehlten die pathologischen Schnitte und bei sechs Patienten fehlten die HRCTs. Abschließend konnten demnach 128 Patienten für die internationale MDTD vorbereitet werden (Vergleich Abbildung 5).



### **Abb. 5. Patientenkollektiv.**

HRCT: high-resolution computed tomography (Engl.), Hochauflösende Coputertomographie; MTD: multidisciplinary team discussion (Engl.), Interdisziplinäre Teamdiskussion.

Angelehnt an Figure 1 aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

## **2.4 Interdisziplinäre Diagnosefindung**

### **2.4.1 Vorbereitung und Mitglieder MDTD**

Das Kernstück der Studie stellt die internationale zentrale MDTD (cMDTD) dar. Durch finanzielle Unterstützung der Firma Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, konnten Reise- Übernachtungs- sowie Organisations- und Datenerfassungskosten finanziert werden.

Das Studiendesign wurde im Vorfeld von J. Hetzel, A. Wells, U. Costabel und V. Poletti unter Leitung von J. Hetzel erstellt. Der weitere Studienplan und zugehörige Ethikantrag wurde durch J. Hetzel entworfen.

- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung medizinische Onkologie und Pneumologie, Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. A. U. Wells, Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom.
- Prof. Dr. U. Costabel, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrlandklinik, Universitätsklinik Essen, Deutschland.
- Prof. V. Poletti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni, Forlì, Italien.

Das cMDDT fand vom 10.01.2018 bis 14.01.2018 in den Räumlichkeiten des Ospedale G.B. Morgagni – L. Pierantoni Via Forlanini 34 – 47100, Forlì, Italien statt.

Es wurden jeweils zwei Pathologen, zwei Radiologen und zwei Kliniker, alle als führende Experten auf dem Gebiet der ILD bekannt, eingeladen. Folgende Experten waren vertreten:

Kliniker:

- Prof. Dr. U. Costabel, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrlandklinik, Universitätsklinik Essen, Deutschland
- Prof. Dr. A. U. Wells, Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom

Pathologen

- Dr. T. V. Colby, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, United States. Im Ruhestand
- Dr. A. Cavazza, Abteilung für Pathologie, Arcispedale S. Maria Nuova, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italien

Radiologen

- Prof. Dr. S.L.F. Walsh, Department of Radiology, Kings's College Hospital Foundation Trust, London, United Kingdom

- Prof. Dr. J. Verschakelen, Department of Radiology, University Hospital Leuven, Belgien

Die Pathologen erhielten zwei Monate vor der cMDTD in Forlì jeweils eine externe Festplatte mit allen pathologischen Schnitten, um sie in Ruhe alleine zu betrachten und Notizen für das Meeting zu machen. Sie erhielten keine Informationen zu klinisch-radiologischen Befunden. Ebenso erhielten die Radiologen jeweils eine externe Festplatte mit allen anonymisierten Thorax-HRCTs. Sie erhielten weder klinische noch pathologische Informationen. Die Kliniker erhielten im Vorfeld keine Daten.

Vorab wurden von M. Häntschel und mir die anamnestischen, klinischen und serologischen Daten mit Hilfe der Fragebögen und Arztbriefe komprimiert, standardisiert und mittels Power Point Präsentationen vorbereitet.

- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Tübingen, Deutschland.
- R. Musterle, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Tübingen, Deutschland.

J. Hetzel und V. Poletti fungierten während des cMDTD als Moderatoren und achteten darauf, dass der strenge Zeitplan eingehalten wurde, sowie alle Regeln des cMDTD befolgt wurden. J. Hetzel präsentierte die HRCTs.

C. Ravaglia und S. Tomasetti führten schriftliches Protokoll.

- Dr. C. Ravaglia, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni, Forlì, Italien.
- Dr. S. Tomasetti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni, Forlì, Italien.

Es wurde der Informatiker M. Buccioli engagiert, welcher mit Hilfe von L. Versari für ein reibungslosen technischen Ablauf sorgte, sowie das Onlineabstimmungsprogramm „CRYOBIOPSY Web Platform“ entwickelte.

Die cMDTD erfolgte in englischer Sprache. Es bleibt nochmals zu erwähnen, dass den Teilnehmern der internationalen cMDTD keine Informationen zu den

lokalen Diagnosen aus den lokalen MDTD (IMDTD) bereitstanden. Die Studie hatte zum Ziel möglichst neutral die 128 eingeschlossenen Patienten zu evaluieren. Die Teilnahme der Experten wurde nicht vergütet.

## **2.4.2 MDTD**

### 2.4.2.1 Grundrahmen

Der Ablauf der MDTD folgte einem genau festgelegten Schema nach der Methodik von Flaherty et al (Flaherty et al., 2004) (Tomassetti et al., 2016) und gemäß der aktuellen Leitlinien (Raghu et al., 2018). Für jeden der 128 zu diskutierenden Fälle bestand ein 15-minütiger zeitlicher Rahmen für den gesamten Abstimmungsprozess.

Vor Beginn der Abstimmungen und Diskussionen wurden folgende Diagnosen, welche zur Wahl bestehen, festgelegt:

- N/A: Not applicable/ no answer (Engl.); Unzutreffend, keine Antwort
- PPFE: Idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose
- CPFE: Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (Engl.); Kombinierte pulmonale Fibrose und Emphysem
- EOS-PNEUMONIA: Eosinophilic pneumonia (Engl.); Eosinophile Pneumonie
- ILD-CVD: Collagen-vascular disease associated with interstitial lung disease (Engl.); Interstitielle Lungenerkrankung assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
- AE-IPF: Akute Exazerbation einer idiopathischen Lungenfibrose
- UNCLASSIFIABLE: nicht klassifizierbar
- AFOP: Akute fibrinöse organisierte Pneumonie
- FAMILIAL PF: Familial pulmonary fibrosis (Engl.); Familiäre Pulmonalfibrose
- PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie
- DRUG RELATED ILD: drogenbedingte interstitielle Lungenerkrankung

- IPF: Idiopathic lung fibrosis (Engl.); Idiopathische Lungenfibrose
- iNSIP: idiopathische nichtspezifische interstitielle Pneumonie
- NSIP/OP: Nonspecific interstitial pneumonia overlap organizing pneumonia (Engl.); Nichtspezifische interstitielle Lungenentzündung überlappend mit organisierter Lungenentzündung
- AIP: Akute interstitielle Pneumonie
- COP: Cryptogenic organizing pneumonia (Engl.); Kryptogen organisierte Pneumonie
- RB-ILD: respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
- DIP: Desquamative interstitielle Pneumonie
- RB-ILD + DIP
- LIPOID PNEUMONIA: Lipidpneumonie
- PLCH: Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose
- OTHER GRANULOMATOUS DISEASES: andere Kollagenosen
- NSIP-CVD: Collagen-vascular disease associated with nonspecific interstitial pneumonia (Engl.); Nichtspezifische interstitielle Lungenentzündung assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
- UIP-CVD: Collagen-vascular disease associated with usual interstitial pneumonia (Engl.); Gewöhnliche interstitielle Pneumonie assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis
- FB-CVD: Collagen-vascular disease associated with fibrosis (Engl.); Fibrose assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis

DIP-CVD: Desquamative interstitielle Pneumonie assoziiert mit einer Kollagenose oder Vaskulitis

HP: Hypersensitivitätspneumonie

SR-ILD: Smoking related interstitial lung disease (Engl.); Tabakrauch-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung

SARCOIDOSIS: Sarkoidose

Das Onlineabstimmungsprogramm „CRYOBIOPSY Web Platform“ gab die Möglichkeit bis zu fünf Diagnosen in fünf Prozentschritten 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, summierend zu 100 Prozent, anzugeben. Basierend auf Ryerson et al. (Ryerson et al., 2017) wurden vor Beginn der MDTD verschiedene Konfidenzintervalle festgelegt (Vergleich Tabelle 1):

Wahrscheinlichkeit der Diagnosen [%]	Wahrscheinlichkeit für Sicherheit der Diagnose	Art der Diagnose
>= 90	hoch	Sichere Diagnose
70-89	mittel	Vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit
51-69	niedrig	Vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit
<= 50	Sehr-niedrig	Nicht-klassifizierbare ILD
Kein Konsensus		

Tab. 1. Wahrscheinlichkeit der Diagnosen mit dazugehöriger Sicherheit und Definition der Art von Diagnose nach Ryerson et al. (Ryerson et al., 2017).

ILD: interstitial lung disease (Engl.), Interstitielle Lungenerkrankung.

Die MDTD durchlief vier Phasen mit jeweils zwei Abstimmungen, sowie eine gesonderte Abstimmung nach Phase 2 und 3, wie im Folgenden ausführlich erklärt (Vergleich Abbildung 6).

Durch diese standardisierte Abstimmungsrichtlinien wurde gewährleistet die Veränderungen der Wahrscheinlichkeiten der Verdachtsdiagnosen und der verschiedenen Differentialdiagnosen, also die diagnostischen Genauigkeit nach jedem Schritt zu analysieren, um somit zu evaluieren, welcher Schritt welchen diagnostischen Wert hat.

#### 2.4.2.2 Phase 1: Klinisch-Radiologische Daten

M. Häntschel und ich stellten abwechselnd die anamnestischen, klinischen und serologischen Daten der Patienten der MDTD vor. Auf zwei Leinwänden konnten die Informationen zu jeder Zeit abgelesen werden. Die erste Leinwand zeigte Geschlecht (männlich, weiblich), Alter [Jahren], Größe [cm], Gewicht [kg], BMI [kg/m<sup>2</sup>] und den Rauchstatus (nie, früher, aktuell und kumulative Nikotindosis in [py]). Außerdem wurde die Patientengeschichte mit Überempfindlichkeit, Bindegewebserkrankungen und Arzneimitteltoxizität, sofern vorhanden, präsentiert. Des Weiteren zeigte die erste Leinwand die aktuell vorherrschenden Symptome mit den Schwerpunkten: Atemnot, Husten und Begleiterkrankungen. Auf der zweiten Leinwand konnten die Experten die oben genannten serologischen Daten und die Parameter der Lungenfunktionsdiagnostik, sowie der kapillären Blutgasanalyse begutachten.

Nach Darlegung der klinischen Daten präsentierte J. Hetzel das HRCT des Thorax im Transversalschnitt und wiederholte den Präsentationsvorgang auf Nachfrage. Die HRCTs wurden auf einem hochauflösenden Bildschirm betrachtet.

Ohne Meinungs austausch erfolgte die erste individuelle Abstimmung der Experten nach oben aufgeführten Grundregeln. Es sollte eine Angabe aller Differentialdiagnosen mit Angabe der Prozentsätze der Wahrscheinlichkeit abgegeben werden

Nach individueller Abstimmung erfolgte der interdisziplinäre Meinungs austausch. Die Radiologen erläuterten ihre Fachmeinung zu den vorliegenden HRCTs und diskutierten mit den Klinikern über mögliche Diagnosen. Es wurde versucht eine MDTD-Konsensdiagnose mit zugehörigem Prozentrang der Diagnosewahrscheinlichkeit zu finden. Falls jedoch Uneinigkeit bestand, wurden die Wahrscheinlichkeiten der Differentialdiagnosen dokumentiert.

Die beiden Pathologen nahmen an der Abstimmungsphase 1 nicht teil.

#### 2.4.2.3 Phase 2: BAL

Auf der zweiten Leinwand wurden nun von M. Häntschel und mir die zytologischen Ergebnisse der BAL vorgestellt. Alle sechs Experten stimmten daraufhin individuell ab und dokumentierten im Onlineabstimmungsprogramm ihre Verdachtsdiagnose und Differentialdiagnosen mit zugehörigen Wahrscheinlichkeiten. Nach erneutem Austausch wurde versucht wieder eine Konsensdiagnose zu finden. Sofern keine Einigung erzielt werden konnte, erfolgte erneut die Dokumentation der Wahrscheinlichkeiten der Differentialdiagnosen. Da gemäß aktueller Leitlinien bei unklarer Diagnose an dieser Stelle die histopathologische Gewebeprobensicherung durch SLB erfolgt (Raghu et al., 2018), wurde hier eine Zwischenabstimmung eingefügt. Die Experten sollten im Konsens abstimmen, ob sie, sofern es nicht die Möglichkeit zu einer TBLC gäbe, eine SLB indizieren würden. Für die gegebene Indikationsempfehlung wurde der diagnostische Wert durch SLB dem periinterventionellen Risiko und den Komplikationsmöglichkeiten, basierend auf den bisher vorhandenen Informationen, gegenübergestellt. Sofern über die Indikationsempfehlung Uneinigkeit bestand, wurde individuell abgestimmt.

#### 2.4.2.4 Phase 3: TBLC

Im Vorfeld wurden von T. Colby jeweils ein Schnitt pro Patient ausgewählt, um ihn in der cMDTD als digitalisiertes histologisches Bild zu zeigen. Nach Präsentation dieses repräsentativen TBLC-Schnittes durch J. Hetzel auf einem hochauflösenden Bildschirm erfolgte ohne Informationsaustausch der Teilnehmer nach bekanntem Schema eine individuelle Abstimmung mit

Dokumentation der Verdachtsdiagnose und allen Differentialdiagnosen mit zugehörigen Prozentanteilen der Wahrscheinlichkeit.

Im interdisziplinären Rahmen, nach kurzer Beurteilung der Schnitte durch beide Pathologen, wurde wieder nach einer Konsensdiagnose gesucht. Wieder wurde bei keiner Einigung die Dokumentation der Wahrscheinlichkeiten der Differentialdiagnosen einzeln dokumentiert.

Hierauf folgte wiederum die Gruppen-Abstimmung, ob die Experten, nach Abwägung von Vor- und Nachteilen der SLB, basierend auf bisherigen Befunden, eine solche an dieser Stelle indizieren würden. Wie oben erfolgte auch hier eine individuelle Abstimmung, sofern keine Einigung erzielt werden konnte.

#### 2.4.2.5 Phase 4: SLB

In 12 Fällen wurde durch die lokale MDTD eine VATS im Sinne einer SLB durchgeführt. Für diese 12 Fälle folgte in Phase vier, nach Präsentation des VATS Schnittes auf dem hochauflösenden Bildschirm durch J. Hetzel, eine abschließende individuelle Abstimmung über mögliche Verdachts- und Differentialdiagnosen mit jeweiligen Wahrscheinlichkeiten. Im Anschluss erfolgte, nach ausführlichem Meinungsaustausch, die Suche nach einer Konsensdiagnose, beziehungsweise bei Scheitern des Konsenses eine Dokumentation der Wahrscheinlichkeiten der Differentialdiagnosen.

Phase	Informationszuwachs				Teilnehmer MDTD	Abstimmung	Ergebnis in %
1a	Klinik HRCT				Kliniker Radiologen	Individuell	Verdachts- und Differentialdiagnosen
1b	Klinik HRCT				Kliniker Radiologen	Konsens	Konsensdiagnose bzw. Differentialdiagnosen (fehlender Konsens)
2a	Klinik HRCT	BAL			Kliniker Radiologen Pathologen	Individuell	Verdachts- und Differentialdiagnosen
2b	Klinik HRCT	BAL			Kliniker Radiologen Pathologen	Konsens	Konsensdiagnose bzw. Differentialdiagnosen (fehlender Konsens)
2c	Klinik HRCT	BAL			Kliniker Radiologen Pathologen	SLB Indikation	Ja Nein
3a	Klinik HRCT	BAL	TBLC		Kliniker Radiologen Pathologen	Individuell	Verdachts- und Differentialdiagnosen
3b	Klinik HRCT	BAL	TBLC		Kliniker Radiologen Pathologen	Konsens	Konsensdiagnose bzw. Differentialdiagnosen (fehlender Konsens)
3c	Klinik HRCT	BAL	TBLC		Kliniker Radiologen Pathologen	SLB Indikation	Ja Nein
4a	Klinik HRCT	BAL	TBLC	SLB	Kliniker Radiologen Pathologen	Individuell	Verdachts- und Differentialdiagnosen
4b	Klinik HRCT	BAL	TBLC	SLB	Kliniker Radiologen Pathologen	Konsens	Konsensdiagnose bzw. Differentialdiagnosen (fehlender Konsens)

**Abb. 6. Abstimmungsprozess der MDTD.**

Verdeutlicht wird der Informationsgewinn durch vier Phasen. In Phase 1 durch die anamnestisch, klinisch, serologischen Daten, in Phase 2 durch die BAL, in Phase 3 durch die TBLC und in Phase 4, sofern vorhanden, durch SLB bzw. VATS. In jeder Phase wurden zuerst durch individuelle Abstimmung die möglichen Differentialdiagnosen mit jeweiliger Wahrscheinlichkeit bestimmt. Dieser Abstimmung folgte ein interdisziplinärer Meinungsaustausch und der Versuch eine Konsensdiagnose mit Wahrscheinlichkeit zu

finden. In Phase 2c und 3c erfolgte eine hypothetische Fragestellung: Gäbe es keine TBLC, würden die Experten dann jeweils an dieser Stelle eine SLB indizieren?

HRCT: high-resolution computed tomography (Engl.), Hochauflösende Computertomographie; MDTD: multidisciplinary team discussion (Engl.), Interdisziplinäre Teamdiskussion; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (Engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie; SLB: surgical lung biopsy (Engl.), chirurgische Lungenbiopsie.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde durch das Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie Ulm unterstützt. Die Auswertung der Daten und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels der JMP Statistiksoftware von SAS Institute und Windows Microsoft Excel 16.26.

Eine Wahrscheinlichkeit von 70 Prozent und höher für die Verdachtsdiagnose der Wahl wurde im Rahmen dieser Studie als ausreichend gewertet, um eine ILD Diagnose zu subspezifizieren (Ryerson et al., 2017). Dieser Wert wurde gewählt, um den Informationsgewinn durch TBLC im Step-up Prozess zu analysieren. Die Nullhypothese lautete also wie folgt: Die TBLC trägt im diagnostischen Step-up Prozess nicht zur Stellung einer ILD-Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit bei. Im Fall, dass mehr als zehn Prozent der Fälle nach TBLC zu einer Diagnose mit mehr als 70 Prozent Wahrscheinlichkeit, also zu einer vorläufigen Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit oder zu einer sicheren Diagnose führen, muss die Nullhypothese abgelehnt werden. Die zweite Nullhypothese lautet: Die TBLC trägt im diagnostischen Step-up Prozess nicht zur Stellung einer sicheren ILD Diagnose bei. Im Fall, dass mehr als zehn Prozent der Fälle nach TBLC zu einer Diagnose mit mehr als 90 Prozent Wahrscheinlichkeit, also zu einer sicheren Diagnose führen, muss die Nullhypothese abgelehnt werden. Die Studie untersucht statistisch, mittels dem McNemar-Chi-Quadrat-Test, den schrittweisen prozentualen Zuwachs der Verdachtsdiagnosen, die damit verbundene diagnostische Sicherheit der Verdachtsdiagnosen, sowie die Verteilung der ILD-Subentitäten und die TBLC-assoziierten peri- und postinterventionellen Komplikationen. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 Prozent gewählt. Patientencharakteristika, laborchemische Untersuchungsergebnisse, sowie verschiedene Parameter der

Lungenfunktionsanalyse, der Anästhesie und Bronchoskopie im Rahmen der TBLC wurden im Mittelwert und Standardabweichung, beziehungsweise in prozentualen Häufigkeiten angegeben. Die Studie untersucht zudem, wie viele Fälle nach Präsentation der TBLC eine sichere Diagnose im Vergleich zum vorherigen Schritt erhielten und welchen Einfluss die durch eine Bronchoskopie gewonnenen Daten (BAL plus TBLC) auf die Diagnosewahrscheinlichkeit haben. Des Weiteren werden die Bronchoskopie-assoziierten Komplikationen statistisch evaluiert. Eine weitere Nullhypothese lautet: Die Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess bewirkt keine Reduktion der SLB-Indikationsstellung. Sofern nach Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess in mehr als 10 % der Fälle die Indikationsstellung zur Durchführung einer SLB wechselt, so muss die Nullhypothese verworfen werden. Die Untersuchung erfolgte mit Hilfe des McNemar-Tests.

### **3 Ergebnisse**

Ein Teil der Ergebnisse dieser Studie wurden im Paper „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. im European Respiratory Journal am 18.08.2020 veröffentlicht und sind im Folgenden in ausgeführter Version mit einigen wesentlichen Ergänzungen nochmals dargestellt und durch zusätzliche Auswertungen und Analysen erweitert. (Hetzel et al., 2020).

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Es wurden insgesamt 128 Patienten in der Studie analysiert. Davon waren 56 Frauen (43,8 Prozent) und 72 Männer (56,2 Prozent). Das Patientenkollektiv war im Mittel  $62,6 \pm 12,2$  Jahre alt. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste Patient war 85 Jahre alt. Davon waren insgesamt 63 Patienten (49,2 Prozent) über 65 Jahre alt, 49 Patienten (38,3 Prozent) über 70 Jahre alt und 16 Patienten (14,5 Prozent) über 75 Jahre alt. Wie zuvor erwähnt wurde ein Alter von über 80 Jahren als Ausschlusskriterium für die Durchführung einer Kryobiopsie festgelegt. Aufgrund individueller Entscheidungsfindung wurden zwei über 80-jährige Patienten untersucht und dann auch in die Analyse aufgenommen. Die Patienten waren zwischen 50 kg und 132 kg schwer, der Mittelwert betrug  $78,8 \text{ kg} \pm 17,4 \text{ kg}$ . Sie waren zwischen 143 cm und 191 cm groß, mit einem Mittelwert von  $167,8 \text{ cm} \pm 9,6 \text{ cm}$ . Demnach schwankte der BMI zwischen  $19,5 \text{ kg/m}^2$  und  $49,1 \text{ kg/m}^2$ , mit einem Mittelwert von  $27,8 \text{ kg/m}^2 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ . Die Angaben für Größe, Gewicht und BMI fehlten bei einem Patienten. Es handelte sich um 60 ehemalige Raucher (46,9 Prozent), 53 Niemalsraucher (41,4 Prozent), sowie 10 aktuelle Raucher (7,8 Prozent). Bei fünf Patienten (3,9 Prozent) fehlte die gewünschte Information. Die kumulative Rauchdosis des Patientenkollektivs in py betrug maximal 90 py, minimal 1 py und im Mittel  $27,0 \text{ py} \pm 22,0 \text{ py}$ . Der UCCI betrug im Median 1, mit einem Mittelwert von  $1,3 \pm 1,4$ . Im Patientenkollektiv hatten 36 Patienten (28,1 Prozent) einen UCCI von 2 oder höher (Quan et al., 2011). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 verdeutlicht.

<b>Geschlecht</b> – n (%)	
Frauen	56 (43,8)
Männer	72 (56,2)
<b>Alter</b> [Jahren]	
Mittel ± SD	62,6 ± 12,2
≥ 65 – n (%)	63 (49,2)
≥ 70 – n (%)	49 (38,3)
≥ 75 – n (%)	16 (14,5)
<b>Gewicht</b> [kg]	
Mittel ± SD	78,8 ± 17,4
<b>Größe</b> [cm]	
Mittel ± SD	167,8 ± 9,6
<b>Body mass index</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	
Mittel ± SD	27,8 ± 4,8
<b>Rauchstatus</b> – n (%)	
Nie	53 (41,4)
Früher	60 (46,9)
Aktuell	10 (7,8)
Kumulative Rauchdosis [pack years] – Mittel ± SD	27,0 ± 22,0
<b>Updated Charlson Comorbidity Index*</b>	
Median	1,0
Mittelwert	1,3 ± 1,4
≥ 2 – n (%)	36 (28,1)

**Tab. 2. Patientenkollektiv.**

n: Anzahl der Patienten und Prozentwert; SD: Standardabweichung.

Angaben für Größe, Gewicht und BMI fehlten bei einem Patienten, bei fünf Patienten fehlt die Angabe zum Rauchstatus.

\*Updated Charlson Comorbidity Index (UCCI) nach (Quan et al., 2011).

## 3.2 Untersuchungen

### 3.2.1 Anamnestische Daten

Von 128 Patienten zeigten 38 Patienten (29,7 Prozent) Anzeichen für Hypersensitivität gegenüber verschiedenen Agenzien, 31 Patienten (24,2 Prozent) zeigten Anzeichen für Kollagenosen und 20 Patienten (15,6 Prozent) zeigten Hinweise auf Arzneimitteltoxizitäten. Es wurde bei 7 Patienten (5,5 Prozent) von einer familiären Häufung von ILDs berichtet. 18 Patienten (14,1 Prozent) litten unter einer bekannten Lungenerkrankung und 12 Patienten (9,4 Prozent) unter einem präexistentiellen Tumorleiden. Aufgrund einer breiten Streuung und nichtstandardisierten Angaben von Komorbiditäten wird an dieser Stelle verzichtet einzelne Entitäten aufzulisten und davon abgesehen diese Nebendiagnosen statistisch zu bewerten. 89 Patienten litten unter Husten (69,5 Prozent), sowie 101 Patienten (78,9 Prozent) an Atemnot. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 festgehalten.

<b>Anamnese – n (%)</b>	
Potenzielle Hypersensitivität	38 (29,7)
Potenzielle Kollagenose	31 (24,2)
Potenzielle Arzneimitteltoxizität	20 (15,6)
Familiäre ILD	7 (5,5)
Präexistentielle Lungenerkrankung	18 (14,1)
Präexistentielles Tumorleiden	12 (9,4)
<b>Symptome – n (%)</b>	
Husten	89 (69,5)
Atemnot	101 (78,9)

**Tab. 3. Anamnestische Daten.**

n: Anzahl der Patienten und Prozentwert; ILD: Interstitial lung disease (Engl.), Interstitielle Lungenerkrankung.

### 3.2.2 Serologische Daten

Bei allen Studienteilnehmern wurde im Rahmen der Voruntersuchungen serologische Parameter in Hinblick auf Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und Kollagenosen abgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt. Der Rheumafaktor war bei 9 Patienten (7,0 Prozent) positiv und bei 79 Patienten (61,7 Prozent) negativ. Er fehlte bei 40 Patienten. ANA-Werte waren bei 66 Patienten (51,6 Prozent) der Patienten positiv und bei 57 Patienten (44,5 Prozent) negativ. Bei vier Patienten fehlten die Angaben zu ANA-Werten. Der ACA-Wert war bei keinem Patienten (0,0 Prozent) positiv und bei 26 Patienten (20,3 Prozent) negativ. Angaben hierfür fehlten bei 102 Patienten. ENA-Werte waren für 12 Patienten (9,4 Prozent) positiv und bei 89 Patienten (69,5 Prozent) negativ. Es fehlten die Angaben von 27 Teilnehmern. Der Anti-CCP-Wert war bei einem der Patienten (0,8 Prozent) positiv und wiederum bei 90 Patienten (70,3 Prozent) negativ. Dieser Wert fehlte von 37 Patienten. Der SCL-70-AK-Wert war bei 7 Patienten (5,5 Prozent) positiv und bei 88 Teilnehmern (68,8 Prozent) negativ. Diese Angabe fehlte bei 33 Patienten. Die Ursache der hohen Anzahl an fehlenden Werten kann nicht mit Sicherheit eruiert werden. Es bleibt zu vermuten, dass ein fehlender Wert im standardisierten Protokoll als negativ bewertet werden kann.

<b>Serologische Daten</b> – erhöht – n (%) / normal – n (%)	
RF (RW < 25 IU/ml)	9 (7,0) / 79 (61,7)
ANA (RW < 1:80)	66 (51,6) / 57 (44,5)
ACA	0 (0) / 26 (20,3)
ENA	12 (9,4) / 89 (69,5)
Anti-CCP (RW < 7 U/ml)	1 (0,8) / 90 (70,3)
Scl-70-AK	7 (5,5) / 88 (68,8)

**Tab. 4. Serologische Daten.**

n: Anzahl der Patienten und Prozentwert; RF: Rheumafaktor, RW: Referenzwert; ANA: Antinukleäre Antikörper; ACA: Anti-Centromer-Antikörper; ENA: Gruppe von Antikörpern, die gegen extrahierbare nukleäre Antigene reagieren; Anti-CCP: Antikörper gegen das zyklisch citrullinierte Peptid; Scl-70-AK: SCL-70- Antikörper.

Angaben für RF fehlend in 40 Fällen, für ANA in 4 Fällen, für ACA in 102 Fällen, für ENA in 27 Fällen, für Anti-CCP in 37 Fällen und für Scl-70-AK in 33 Fällen.

### **3.2.3 Lungenfunktionsdaten**

Die Lungenfunktionsparameter wurden mit Hilfe von Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätsbestimmung für Kohlenstoffmonooxid (CO) ermittelt. Es wurde außerdem eine kapilläre Blutgasanalyse zur Bestimmung des pH-Werts und der Blutgase durchgeführt. Die Ergebnisse sind ausführlich in Tabelle 5-8 dargestellt. Es bleibt festzuhalten, dass 13 Patienten (10,12 Prozent) eine Vitalkapazität in Prozent vom Sollwert von unter 55 Prozent aufwiesen, was als Ausschlusskriterium für die Durchführung einer Kryobiopsie festgelegt wurde. Aufgrund individueller Entscheidungsfindung wurden bei diesen Patienten trotzdem eine Kryobiopsie durchgeführt weshalb die Patienten weiter analysiert wurden. Ebenso wiesen 14 Patienten (10,9 Prozent) eine Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonooxid von unter 35 Prozent auf. Aus eben genanntem Grund wurden auch diese Patienten in der Studie aufgenommen.

Die VC betrug im Mittel 2,65 Liter  $\pm$  0,8 Liter. Die VC in Prozent vom Sollwert war im Mittel 76,2 Prozent  $\pm$  17,4 Prozent. Bei vier Patienten fehlten die Angaben zur VC, bei einem Patienten zur VC in Prozent vom Sollwert. Die FEV<sub>1</sub> betrug im Mittel 3,02 Liter  $\pm$  8,8 Liter. Die FEV<sub>1</sub> in Prozent vom Sollwert war im Mittel 81,3 Prozent  $\pm$  16,7 Prozent. Bei fünf Patienten gab es keine Angabe zur FEV<sub>1</sub> und bei einem Patienten keine zur FEV<sub>1</sub> in Prozent vom Sollwert. Die TLC betrug im Mittel 4,5 Liter  $\pm$  1,2 Liter. Die TLC in Prozent vom Sollwert betrug im Mittel 76,3 Prozent  $\pm$  16,9 Prozent. Bei 15 Patienten fehlten Angaben zur TLC und bei elf Patienten fehlten die Angaben zu TLC in Prozent vom Sollwert. Der SR war im Mittel bei 0,60 Pa\*s  $\pm$  0,31 Pa\*s. Der SR in Prozent vom Sollwert betrug im Mittel 67,0 Prozent  $\pm$  26,6 Prozent. Diese Angaben fehlten im Fall der SR bei 34 Patienten und bei der SR in Prozent vom Sollwert ebenfalls bei 34 Patienten. Die DCO war im Mittel 6,27 mmol/min/kPa  $\pm$  4,76 mmol/min/kPa. Die DCO in Prozent vom Sollwert betrug im Mittel 50,7 Prozent  $\pm$  15,3 Prozent. Es fehlten bei elf Patienten die Angaben zu DCO und bei sieben Patienten zur DCO in Prozent vom Sollwert. Die DCO/VA war im Mittel 1,7 mmol/min/kPa/l  $\pm$  1,2 mmol/min/kPa/l. Die DCO/VA in Prozent vom Sollwert betrug im Mittel 78,2 Prozent  $\pm$  17,6 Prozent. Keine Angaben zur DCO/VA wurden für elf Patienten

gemacht, beziehungsweise für zehn Patienten zur DCO/VA in Prozent vom Sollwert. Der pH-Wert der Teilnehmer war im Mittel bei  $7,43 \pm 0,03$ . Es wurden keine Angaben für den pH-Wert in 28 Fällen gemacht. Der  $pO_2$  betrug im Mittel  $75,68 \text{ mmHg} \pm 9,32 \text{ mmHg}$ . Der  $pCO_2$  betrug im Mittel  $37,5 \text{ mmHg} \pm 3,97 \text{ mmHg}$ . Es fehlten Angaben zum  $pO_2$  in 29 Fällen und zum  $pCO_2$  in 28 Fällen. Der BE war im Mittel  $2,6 \text{ mmol/l} \pm 7,2 \text{ mmol/l}$ . Er fehlte bei 31 Patienten.

	<b>VC</b> [l]	<b>VC % Soll</b> [%]	<b>FEV<sub>1</sub></b> [l]	<b>FEV<sub>1</sub> % Soll</b> [%]
n	124	127	123	127
Mittelwert	2,65	76,2	3,02	81,3
SD	0,8	17,4	8,8	16,7
Minimum	1,06	10,97	1,03	50,4
Maximum	4,92	116,9	5,6	123,6

**Tab. 5. Spirometrie.**

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; VC: Vitalkapazität [l]; VC % Soll: Vitalkapazität in Prozent vom Sollwert ( $VC/VC \text{ Soll} * 100$ ) [%]; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde [l]; FEV<sub>1</sub>% Soll: Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent vom Sollwert ( $FEV_1/FEV_1 \text{ Soll} * 100$ ) [%].

Angaben für VC fehlend in 3 Fällen, für FEV<sub>1</sub> in 5 Fällen und für FEV<sub>1</sub>% Soll in 1 Fall.

	<b>TLC</b> [l]	<b>TLC % Soll</b> [%]	<b>RV</b> [l]	<b>RV % Soll</b> Soll [%]	<b>SR</b> [Pa*s]	<b>SR % Soll</b> Soll [%]
n	113	117	112	113	94	94
Mittelwert	4,5	76,3	1,74	79,8	0,6	67
SD	1,2	16,9	0,59	25,9	0,31	26,6
Minimum	2,1	43	0,3	14	0,1	19
Maximum	8,9	133	4,1	207,5	1,6	138,6

**Tab. 6. Bodyplethysmographie.**

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; TLC: Totale Lungenkapazität [l]; TLC % Soll: Totale Lungenkapazität in Prozent vom Sollwert ( $TLC/TLC \text{ Soll} * 100$ ) [%]; RV: Residualvolumen [l]; RV % Soll: Residualvolumen in Prozent vom Sollwert ( $RV/RV \text{ Soll} * 100$ ) [%]; SR: Spezifischer Atemwegswiderstand [Pa\*s]; SR % Soll: Spezifischer Atemwegswiderstand in Prozent vom Sollwert ( $SR/SR \text{ Soll} * 100$ ) [%].

Angaben für TLC fehlend in 15 Fällen, für TLC % Soll in 11 Fällen, für RV in 16 Fällen, für RV % Soll in 15 Fällen, für SR in 34 Fällen und für SR % Soll in 34 Fällen.

	<b>DCO</b> [mmol/min/kPa]	<b>DCO % Soll</b> [%]	<b>DCO VA</b> [mmol/min/kPa/l]	<b>DCO % Soll</b> [%]
n	117	121	117	118
Mittelwert	6,27	50,7	1,7	78,2
SD	4,76	15,3	1,2	17,6
Minimum	1,45	21,3	0,4	33,4
Maximum	30,86	113,8	4,9	143,9

**Tab. 7. Diffusionskapazitätsbestimmung für Kohlenstoffmonoxid**

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; DCO: Diffusionskapazität für CO nach der Single-Breath-Methode, Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor [mmol/min/kPa]; DCO % Soll: Diffusionskapazität für CO nach der Single-Breath-Methode in Prozent vom Sollwert, Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor in Prozent vom Sollwert (DCO/ DCO Soll \* 100) [%]; DCO VA: Krogh-Index [mmol/min/kPa/l]; DCO VA % Soll: Krogh-Index in Prozent vom Sollwert (DCO VA/ DCO VA \* 100) [%].

Angaben für DCO fehlend in 11 Fällen, für DCO % Soll in 7 Fällen, für DCO VA in 11 Fällen und für DCO % Soll in 10 Fällen.

	<b>pH</b>	<b>pO<sub>2</sub></b> [mmHg]	<b>pCO<sub>2</sub></b> [mmHg]	<b>BE</b> [mmol/l]
n	100	99	100	97
Mittelwert	7,43	75,68	37,5	2,6
SD	0,03	9,32	3,97	7,2
Minimum	7,34	59,3	27,2	-6,7
Maximum	7,52	97	47,6	30

**Tab. 8. Kapilläre Blutgasanalyse**

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; pH: pH-Wert als Maß für sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck [mmHg]; pCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]; BE: Base excess [mmol/l].

Angaben für pH fehlend in 28 Fällen, für pO<sub>2</sub> in 29 Fällen für pCO<sub>2</sub> in 28 Fällen und für BE in 31 Fällen.

### 3.3 TBLC

#### 3.3.1 Anästhesie

Vor Beginn jeder Bronchoskopie mit TBLC wurde bei jedem Patienten eine Kontrolle der Gerinnungsparameter durchgeführt. In Tabelle 9 sind die INR, die PTT und die Thrombozytenzahl dargestellt. Der mittlere INR betrug  $1,00 \pm 0,08$ . Die PTT war im Mittel  $24,5 \text{ Sekunden} \pm 2,2 \text{ Sekunden}$ . Die Thrombozytenzahl betrug im Mittel  $245.000/\mu\text{l} \pm 65.800/\mu\text{l}$ . Angaben zur INR fehlten bei 5 Patienten, zur PTT bei 25 Patienten und zur Thrombozytenzahl bei 7 Patienten. Im Patientenkollektiv standen 27 Patienten (21,1 Prozent) unter Behandlung mit Acetylsalicylsäure. 82 Patienten (64,1 Prozent) verneinten ausdrücklich die Einnahme von Acetylsalicylsäure. Bei 19 Patienten (14,8 Prozent) wurde keine Angabe gemacht. Aufgrund guter Gerinnungsparameter und nach individueller Entscheidungsfindung wurden die Patienten unter Acetylsalicylsäuretherapie trotz Ausschlusskriterium ins Patientenkollektiv aufgenommen.

	INR	PTT [s]	Thrombozytenzahl [x 1000/ $\mu\text{l}$ ]
n	123	103	120
Mittelwert	1	24,5	245
SD	0,08	2,2	65,8
Minimum	0,84	19	116
Maximum	1,31	32	424

**Tab. 9. Gerinnungsparameter**

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; INR: International Normalized Ratio, Einheit zur weltweit standardisierten Messung der Blutgerinnung; PTT: Partielle Thromboplastinzeit [s].

Angaben für INR fehlend in 5 Fällen, für PTT in 25 Fällen und für Thrombozytenzahl in 7 Fällen.

Es bleibt festzuhalten, dass die Sedierungsprotokolle denjenigen des jeweiligen Zentrums entsprachen. Zusammenfassend kann aus vorliegenden Daten ermittelt werden, dass 100 der 128 Studienteilnehmer (78,1 Prozent) eine Vollnarkose während des Eingriffs erhielten. Die anderen 23 Patienten (18,0 Prozent) wurden in eine tiefe Sedierung versetzt. Bei fünf Patienten fehlte jedoch diese Information. 22 Patienten (17,2 Prozent) wurden in flexibler Technik intubiert und bronchoskopiert. 102 Patienten (79,7 Prozent) wurden mittels starrer Technik untersucht. Diese Angaben fehlten bei vier Patienten. Es wurde über den Tubus Sauerstoff verabreicht. Die Patienten atmeten spontan und wurden zu jeder Zeit mittels Sauerstoffsättigung, wiederholten nichtinvasiven Blutdruckmessungen und EKG überwacht (Vergleich Tabelle 10).

<b>Anästhesie – n (%)</b>	
Vollnarkose	100 (78,1)
Tiefe Sedierung	23 (18,0)
<b>Intubationstechnik – n (%)</b>	
Starre Technik	102 (79,7)
Flexible Technik	22 (17,2)

**Tab. 10. Anästhesie**

n: Anzahl der Patienten und Prozentwert

Angaben zur Anästhesie fehlend in 5 Fällen und für die Intubationstechnik in 4 Fällen.

### **3.3.2 Bronchoskopie: TBLC und BAL**

Es wurden für die Studie Kryosonden der Firma Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland, verwendet. Bei 91 Patienten (71,7 Prozent) wurde ein Sondendurchmesser von 1,9 mm verwendet. Bei 36 Patienten (28,1 Prozent) wurde ein Sondendurchmesser von 2,4 mm benutzt. Bei einem Patienten wurde hierzu keine Angabe gemacht. Insgesamt wurden 616 TBLC-Biopsate gewonnen. Im Mittel wurden pro Patient 4,8 Biopsien  $\pm$  1,3 Biopsien gewonnen. Die Bronchoskopeure gaben an, dass bei 3 Fällen (2,3 Prozent) die Positionierung der Kryosonde „schwer“ war. Die Untersucher bewerteten diesen Vorgang bei 19 Patienten (14,8 Prozent) als „mittel schwer“ und bei 95 Patienten (74,2 Prozent) als „leicht“. Bei 11 Patienten ließen sich hierfür keine Daten ermitteln. Die mittlere Bronchoskopiezeit betrug 27,2 Minuten  $\pm$  9,2 Minuten. Die schnellste Untersuchung dauerte 9 Minuten, die längste 60 Minuten. Von der Bronchoskopiezeit selbst dauerte die Dauer der Biopsiegewinnung im Mittel 11,7 Minuten  $\pm$  5,7 Minuten. Die schnellste TBLC dauerte 3 Minuten, die längste TBLC dauerte 30 Minuten. Angaben zur Bronchoskopiezeit lagen bei 118 Patienten vor, fehlten somit bei 10 Patienten. Angaben für die TBLC-Dauer lagen bei 80 Patienten vor und fehlten damit in 48 Fällen. Zur Biospieentnahmelokalisation lagen keine Daten vor. Bei jedem Patienten wurde außerdem eine BAL durchgeführt. Es wurden im Mittel 118,1  $\pm$  30,1 ml Flüssigkeit eingeführt und 68,1  $\pm$  21,3 ml BAL-Flüssigkeit wiedergewonnen. Angaben zur Einfuhr lagen bei 50 Patienten und zur Wiedergewinnung bei 40 Patienten vor (Vergleich Tabelle 11).

<b>TBLC – n (%)</b>	
Gesamtzahl der Biopsien	616
Anzahl der Biopsien pro Patient $\pm$ SD	4,8 $\pm$ 1,3
<4	21 (16,4)
4	28 (21,9)
5	28 (21,9)
6	47 (36,7)
>6	4 (3,1)
<b>TBLC-Schwierigkeit – n (%)</b>	
einfach	95 (74,2)
mittel-schwer	19 (14,8)
schwer	3 (2,3)
<b>Sondengröße – n (%)</b>	
klein 1.9 mm	91 (71,1)
groß 2.4 mm	36 (28,1)
<b>Dauer TBLC – min <math>\pm</math>SD</b>	11,7 $\pm$ 5,7
<b>Dauer Bronchoskopie – min <math>\pm</math>SD</b>	27,2 $\pm$ 9,2

**Tab. 11. Bronchoskopie.**

TBLC: Transbronchial lung cryobiopsy (Engl.), Transbronchiale Kryosondenbiopsie; n: Anzahl der Patienten und Prozentwert, SD: Standardabweichung

Angaben für TBLC-Schwierigkeit fehlend in 11 Fällen, für Sondengröße in einem Fall, für die TBLC-Dauer in 48 Fällen und für die Bronchoskopiedauer in 10 Fällen.

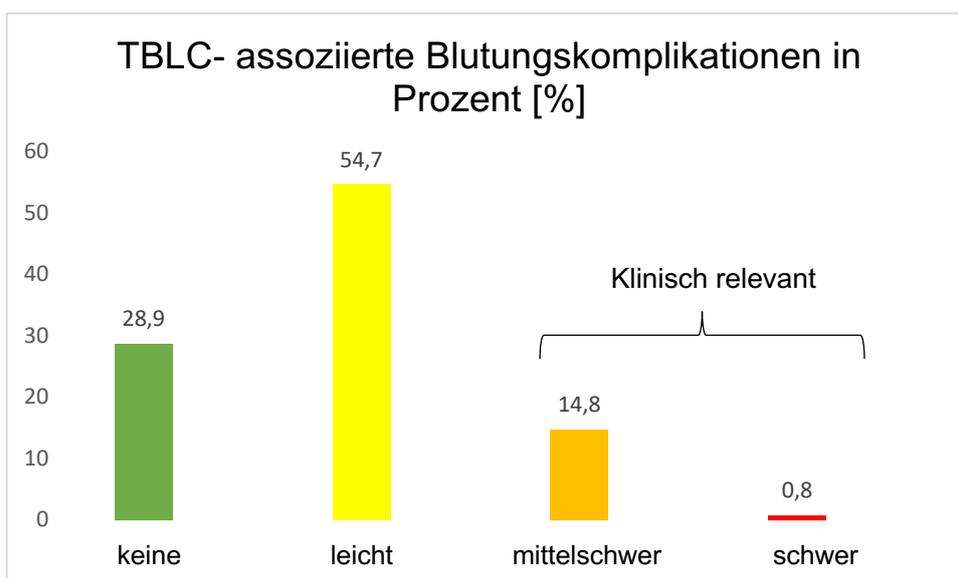
### **3.3.3 Komplikationen**

Bei 90 Patienten (70,3 Prozent) wurden durch die TBLC ausgelöste Blutungsereignisse beschrieben. Davon wurden 70 Ereignisse (54,7 Prozent) als „leicht“, 19 Ereignisse (14,8 Prozent) als „mittelschwer“ und ein Ereignis (0,8 Prozent) als „schwer“ eingestuft. Mittelschwere oder schwere Blutungen wurden als klinisch relevant beurteilt. Klinisch relevante Blutungen stellten demnach 20 der Fälle (15,6 Prozent) dar. Klinisch nicht relevante Blutungen oder keine Blutung waren insgesamt 107 (84,3 Prozent) aller Fälle. In 37 Fällen (28,9 Prozent) trat gar keine Blutungen auf. Von einem Patienten fehlt hierfür die Angabe. Alle Blutungen der Studienteilnehmer konnten gestillt werden. Bei 58

Patienten (45,3 Prozent) wurde aufgrund der Blutung interveniert, jedoch fehlen zu 26 Fällen (20,3 Prozent) Angaben zur genauen Blutungsbehandlung. Es wurde bei 19 Fällen (14,8 Prozent) allein durch Absaugung die Blutung gestillt. Bei 28 Patienten (21,9 Prozent) wurde eine Kompression ausgeführt und in elf Fällen (8,6 Prozent) wurde die Angabe gemacht, dass verschiedene Verfahren kombiniert wurden. Es wurde bei keinem Patienten kalte Kochsalzlösung oder ein vasokonstriktives Medikament eingesetzt. Bei 6 Fällen (4,7 Prozent) musste, trotz Blutung, nicht interveniert werden.

In 21 Fällen (16,4 Prozent) trat postinterventionell ein Pneumothorax auf. Elf Fälle (8,6 Prozent) wurden mittels Drainage therapiert. Bei acht Patienten (6,3 Prozent) wurden keine Angaben zum Auftreten eines postinterventionellen Pneumothorax gemacht.

Die Ergebnisse der TBLC-assozierten periinterventionellen Komplikationen sind in Tabelle 12 aufgeführt. Die Blutungskomplikationen sind in Abbildung 7 veranschaulicht.



**Abb. 7. Relative Häufigkeit und Stärke von Blutungsereignissen durch TBLC.**

TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie; Leicht: nur Absaugen erforderlich; Mäßig: interventionsbedürftig; Schwer: intensivierete Überwachung bzw. tödliches Ereignis.

Angaben in Prozent.

Angaben für periinterventionelle Blutungsereignisse fehlend in einem Fall.

<b>Blutungskomplikationen – n (%)</b>	
Keine Blutung	37 (28,9)
Blutung	90 (70,3)
Leicht	70 (54,7)
Mittelschwer	19 (14,8)
Schwer	1 (0,8)
Klinisch relevante Blutungen	20 (15,6)
Klinisch nicht-relevante Blutungen oder keine Blutung	107 (84,3)
<b>Intervention bei Blutung– n (%)</b>	
<b>Keine Intervention nötig</b>	6 (4,7)
<b>Intervention nötig</b>	58 (45,3)
Absaugen	19 (14,8)
Kompression	28 (21,9)
Kombination mehrerer Verfahren	11 (8,6)
Kalte Kochsalzlösung	0 (0)
Vasokonstriktive Medikamente	0 (0)
<b>Pneumothorax – n (%)</b>	
Kein Pneumothorax	99 (77,3)
Pneumothorax	21 (16,4)
Drainage	11 (8,6)

**Tab. 12. TBLC-assoziierte periinterventionelle Komplikationen.**

n: Anzahl der Patienten und Prozentwert

Angaben für periinterventionelle Blutungsereignisse fehlend in einem Fall, für Interventionstechnik in 26 Fällen (20,3 Prozent) , für Pneumothorax in 8 Fällen (6,3 Prozent).

### 3.4 Follow-up

Es wurde kein Todesfall innerhalb von 30 Tagen postinterventionell registriert.

### 3.5 MDTD

Aufgrund der Masse an Daten beschränkt sich diese Arbeit auf die statistische Evaluation der Änderung der Konsensdiagnosen aus Phase 1b, 2b, 3b und 4b (Vergleich Abbildung 6). In der folgenden Tabelle ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nochmals dargestellt, welche Abstimmungsschritte im Folgenden statistisch ausgewertet wurden (Vergleich Tabelle 13).

Phase	Informationszuwachs				Teilnehmer MDTD	Abstimmung und Ergebnis
1	Klinik HRCT				Kliniker Radiologen	Konsensdiagnose in % bzw. Individuelle Diagnose in %
2	Klinik HRCT	BAL			Kliniker Radiologen Pathologen	Konsensdiagnose in % bzw. Individuelle Diagnose in %
3	Klinik HRCT	BAL	TBLC		Kliniker Radiologen Pathologen	Konsensdiagnose in % bzw. Individuelle Diagnose in %
4	Klinik HRCT	BAL	TBLC	SLB	Kliniker Radiologen Pathologen	Konsensdiagnose in % bzw. Individuelle Diagnose in %

**Tab. 13. Vereinfachter Abstimmungsprozess der MDTD.**

MDTD: multidisciplinary team discussion (Engl.), Interdisziplinäre Teamdiskussion; HRCT: high-resolution computed tomography (Engl.), Hochauflösende Computertomographie; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (Engl.), Transbronchiale Kryosondenbiopsie; SLB: surgical lung biopsy (Engl.), chirurgische Lungenbiopsie.

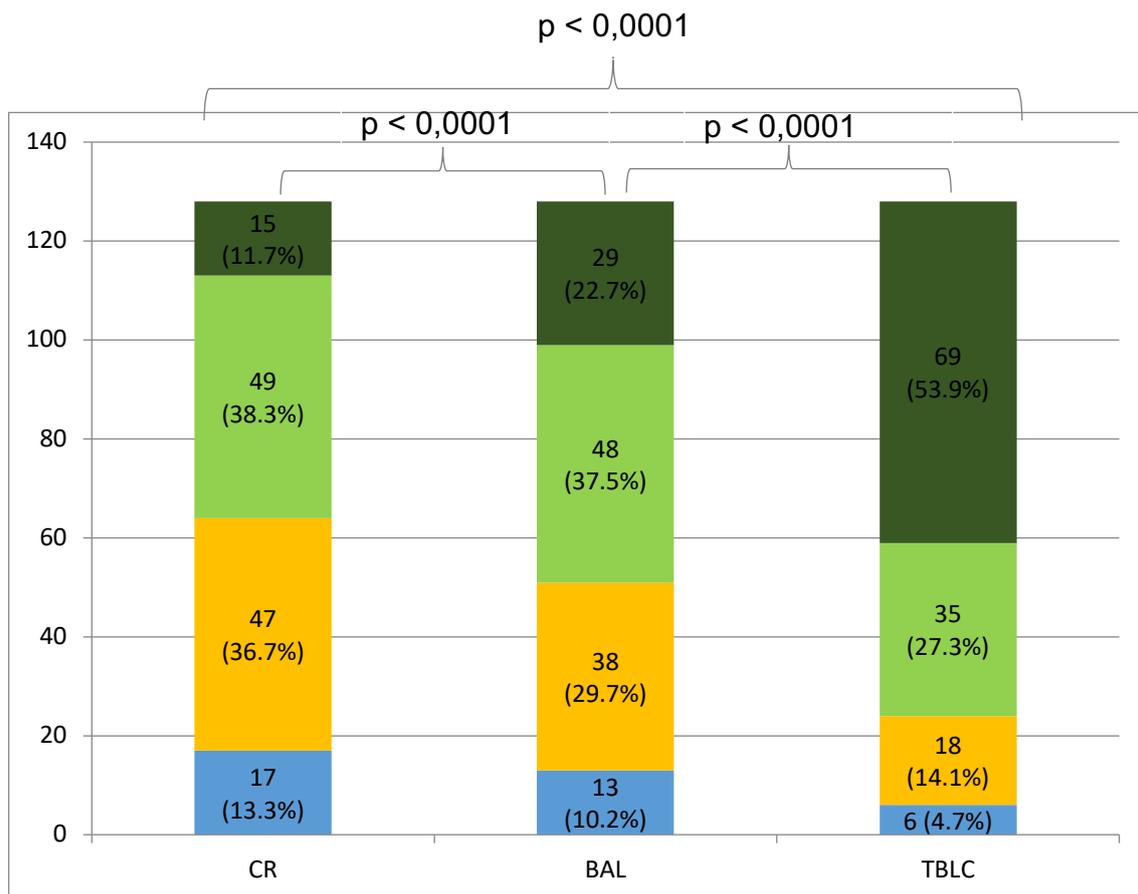
### **3.5.1 Wechsel der Konsensdiagnosen**

Die cMDDT konnte in 86,7 Prozent der Fälle nach Diskussion der klinischen und radiologischen Daten, in 89,5 Prozent der Fälle nach zusätzlichem Informationsgewinn durch BAL ( CR – BAL:  $p = 0,25$ ) und in 95,3 Prozent der Fälle mit Hilfe der TBLC-gewonnenen Erkenntnisse (BAL – TBLC:  $p = 0,11$ ; CR – TBLC:  $p = 0,005$ ) eine Konsensverdachtsdiagnose finden. In zwei Fällen wurde keine BAL durchgeführt, sodass die Diagnosesicherheit von CR- und BAL-Phase in diesen Fällen als gleich bewertet wurde. Der p-Wert wurde mit Hilfe des McNemar-Tests kalkuliert, indem die Verdachtskonsensdiagnosen von Phase 1b mit Phase 2b, der Phase 2b mit der Phase 3b, sowie der Phase 1b mit der von Phase 3b (Vergleich Abbildung 6) verglichen wurden.

Abbildung 8, als Original aus dem beschriebenen Paper „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020), veranschaulicht den Anteil der verschiedenen Diagnosesicherheiten der Verdachtsdiagnosen nach den jeweiligen Phasen mit neuem Informationszugewinnen durch cMDDT. Es bleibt nochmals zu erwähnen, dass lediglich die Evaluation der Änderung der Konsensdiagnosen stattfindet und nicht der individuellen Abstimmungsergebnisse (siehe Tabelle 13).

Fälle mit einer diagnostischen Sicherheit  $\geq 70$  Prozent (Vergleich hellgrünes plus dunkelgrünes Segment in Abbildung 8) stiegen von 50,0 Prozent nach CR auf 60,2 Prozent nach BAL, sowie auf 81,2 Prozent nach TBLC (CR – BAL :  $p = 0,008$ ; BAL – TBLC :  $p < 0,0001$ ; CR – TBLC :  $p < 0,0001$ ). Eine sichere Diagnose, sprich mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 90$  Prozent (Vergleich dunkelgrünes Segment in Abbildung 8) wurde in 11,7 Prozent nach CR getroffen. Dieser Wert wurde signifikant auf 22,7 Prozent nach BAL (  $p < 0,0001$ ) bis auf 53,9 Prozent nach TBLC (  $p = 0,0001$ ) gesteigert werden.

In Abbildung 8 lässt sich auch grafisch erkennen, dass der Anteil der Diagnosen mit hoher Wahrscheinlichkeit (mit einer diagnostischen Sicherheit  $\geq 70$  Prozent) in jedem Schritt signifikant ansteigt, sowie der Anteil unsicherer Diagnosen ( $< 70$  Prozent) signifikant abnimmt.



**Abb. 8. Wechsel der Konsensverdachtsdiagnosen in verschiedenen Phasen.**

CR: clinikoradiological data, klinisch und radiologische Information; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie.

Segmente in Aufsteigender Reihenfolge von unten nach oben: keine Konsensdiagnose nach multidisziplinärer Diskussion; Nicht-klassifizierbare ILD oder vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 70%); Vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit (70-89%); Sichere Diagnose (>=90%).

Alle Angaben in ganzen Zahlen und ihr Prozentwert.

In zwei Fällen wurde keine BAL durchgeführt, sodass die Diagnosesicherheit von CR- und BAL-Phase gleich gewertet wurde. Der p-Wert wurde mit dem McNemar-Test, vergleichend CR vs BAL, BAL vs TBLC und CR vs TBLC, kalkuliert

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

Die folgende Abbildung 9, ebenso als Original aus dem beschriebenen Paper „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020), verdeutlicht graphisch die Entwicklung der diagnostischen Sicherheit der Konsensus-Verdachtsdiagnosen nach jedem Abstimmungsprozess in den jeweiligen Phasen und unterstreicht den dynamischen Prozess des Abstimmungsverfahrens. Als Grenzwert der diagnostischen Sicherheit, ab welcher die Arbeitsdiagnose festgelegt werden kann, wurde 70 Prozent gewählt. Links sind demnach die Fälle mit diagnostischer Wahrscheinlichkeit <70 Prozent dargestellt und rechts die Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit von  $\geq 70$  Prozent. Im unteren Teil wurden die vier Wahrscheinlichkeitsränge nochmals aufgespalten. Es wird hier unterscheiden zwischen Fällen, bei welchen auch nach cMDD keine Konsensusdiagnose erhoben werden konnte, Fällen mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit <70 Prozent, also nichtklassifizierbare ILDs, unsichere Diagnosen und vorläufige Diagnosen mit geringer Wahrscheinlichkeit. Die im Flow-chart abgebildeten Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit von 70 Prozent und höher wurden nochmals aufgeteilt in vorläufige Diagnosen mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) und sichere Diagnosen ( $\geq 90$  Prozent).

Durch den Informationsgewinn der BAL konnte die Zahl der Fälle mit einer diagnostischen Sicherheit von größer 70 Prozent von initial 50,0 Prozent (64 Fälle) nach CR auf 60,2 Prozent (77 Fälle) gesteigert werden, was einen Zuwachs von 31,3 Prozent darstellt. Auf der anderen Seite sank in 10,9 Prozent der nach CR größer 70 Prozent deklarierten Fälle die diagnostische Sicherheit auch wieder, sodass sie wieder kleiner 70 Prozent war. Zusammenfassend zeigte sich ein nichtsignifikanter Anstieg der sicheren und vorläufigen, mit hoher Wahrscheinlichkeit sicheren, Konsensus-Verdachtsdiagnosen nach BAL ( $p = 0,23$ ).

Der Anteil der Konsensus-Verdachtsdiagnosen mit diagnostischer Sicherheit größer als 70 Prozent stieg durch den Informationsgewinn der TBLC von initial 60,2 Prozent (77 Fälle) auf 81,2 Prozent (104 Fälle), was einem Zuwachs von 62,7 Prozent entspricht. In nur 6,5 Prozent (5 Fälle) sank der Anteil der sicheren

und vorläufigen, mit hoher Wahrscheinlichkeit sicheren, Konsensus-Verdachtsdiagnosen auf kleiner 70 Prozent zurück. Dies spiegelt einen signifikanten Anstieg der diagnostischen Wahrscheinlichkeit durch den Informationsgewinn der TBLC wider ( $p < 0,0001$ ).

Mit Hilfe BAL und TBLC konnte in 47,8 Prozent aller Fälle eine sichere Diagnose, sprich eine Diagnose mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit von größer als 90 Prozent, gestellt werden.

Im Fall von 51 Patienten (39,8 Prozent) konnte nach Diskussion der BAL-Ergebnisse in der cMDD keine Konsensusdiagnose gefunden werden, oder die Konsensusverdachtsdiagnose war kleiner als 70 Prozent, sprich eine vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit oder eine unsichere Diagnose. In diesen Fällen wäre, nach aktuellen Leitlinien und sofern es die Möglichkeit einer Durchführung einer TBLC nicht geben würde, eine SLB indiziert. In diesen 51 Fällen konnte die TBLC jedoch in 32 Fällen (62,7 Prozent) der zuvor nicht-diagnostizierten Fällen eine Diagnose höher 70 prozentiger Wahrscheinlichkeit, sprich eine sichere Diagnose oder eine vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit, stellen und somit eine SLB verhindern (Vergleich Abbildung 9).

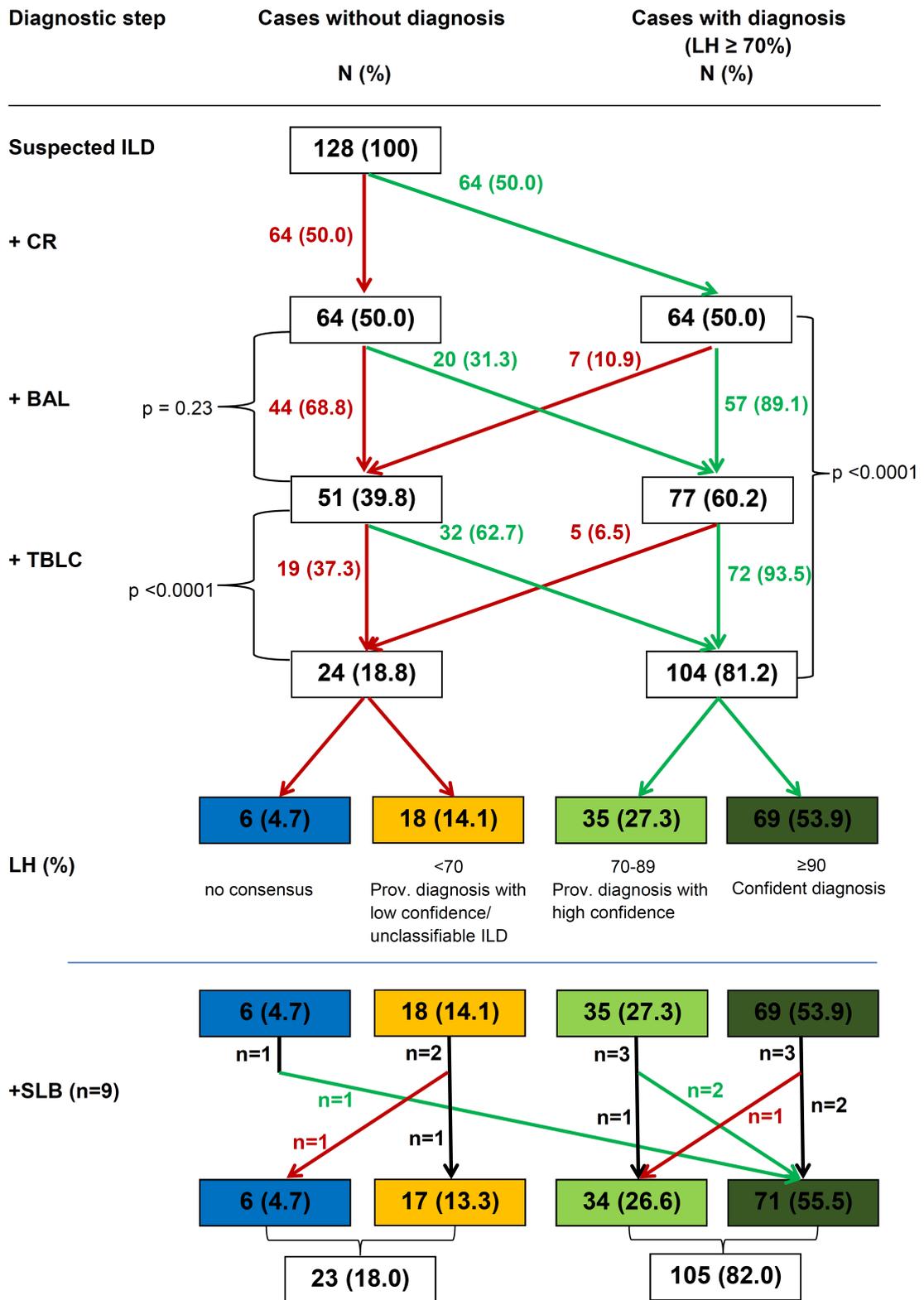


Abb. 9. Entwicklung der Diagnosesicherheit im Abstimmungsprozess ( $\geq 70$  Prozent).

Zur Linken werden die Fälle ohne Diagnose (Wahrscheinlichkeit <70% oder keine Konsensusdiagnose) gezeigt. Zur Rechten die Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 70\%$ ). Die Segmente am Ende zeigen die Summe der am Ende des diagnostischen Workflows entstandenen Wahrscheinlichkeiten.

Diagnostic Step: Phase mit jeweiligem Informationsgewinn; Cases without diagnosis: Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit einer vorläufigen Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (<70%); Cases with diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 70$  Prozent; ILD: interstitial lung disease (engl.), interstitielle Lungenerkrankung; CR: clinicoradiological data, klinisch und radiologische Information; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie; LH: likelihood, Wahrscheinlichkeit; no consensus: keine Konsensusdiagnose; <70 prov. diagnosis with low confidence/ unclassifiable ILD: <70 vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit/ unklassifizierbare ILD; 70-89 prov. diagnosis with high confidence: 70-89 vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit;  $\geq 90$  confident diagnosis:  $\geq 90$  sichere Diagnose; SLB: surgical lung biopsy (engl.), chirurgische Lungenbiopsie.

Blaues Segment: keine Konsensusdiagnose nach multidisziplinärer Diskussion; Gelbes Segment: Nicht-klassifizierbare ILD oder vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 70%); Hellgrünes Segment: Vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit (70-89%); Dunkelgrün Segment: Sichere Diagnose ( $\geq 90\%$ ).

Alle Angaben in ganzen Zahlen und ihr Prozentwert.

In zwei Fällen wurde keine BAL durchgeführt, sodass die Diagnosesicherheit von CR- und BAL-Phase gleich gewertet wurde. Der p-Wert wurde mit dem McNemar-Test, vergleichend CR vs BAL, BAL vs TBLC und CR vs TBLC, kalkuliert.

SLB wurde in 9 Fällen durch die lokalen Zentren durchgeführt.

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

Die weitere Abbildung 10, wie oben auch als Original aus dem beschriebenen Paper „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020), verdeutlicht gleichermaßen graphisch die Entwicklung der diagnostischen Sicherheit der Konsensus-Verdachtsdiagnosen nach jedem Abstimmungsprozess in den jeweiligen Phasen und unterstreicht den dynamischen Prozess des Abstimmungsverfahrens. Als Grenzwert der diagnostischen Sicherheit, ab welcher die Arbeitsdiagnose festgelegt werden kann, wurde hierbei zum Vergleich mit 90 Prozent gewählt. Links sind demnach die Fälle mit diagnostischer Wahrscheinlichkeit <90 Prozent dargestellt und rechts die Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit von  $\geq 90$  Prozent. Im unteren Teil wurden die vier Wahrscheinlichkeitsränge nochmals aufgespalten.

Durch den Informationsgewinn der BAL konnte die Zahl der Fälle mit einer diagnostischen Sicherheit von größer 90 Prozent von initial 11,7 Prozent (15 Fälle) nach CR auf 22,7 Prozent (29 Fälle) gesteigert werden, was einen Zuwachs von 13,5 Prozent darstellt. Auf der anderen Seite sank in 12,5 Prozent der nach CR größer 90 Prozent deklarierten Fälle die diagnostische Sicherheit auch wieder, sodass sie wieder kleiner 90 Prozent war. Zusammenfassend zeigte sich ein signifikanter Anstieg der sicheren Konsensus-Verdachtsdiagnosen nach BAL ( $p = 0,0001$ ).

Der Anteil der Konsensus-Verdachtsdiagnosen mit diagnostischer Sicherheit größer als 90 Prozent stieg durch den Informationsgewinn der TBLC von initial 22,7 Prozent (29 Fälle) auf 53,9 Prozent (69 Fälle), was einem Zuwachs von 41,4 Prozent entspricht. In nur 3,2 Prozent (1 Fall) sank der Anteil der sicheren Konsensus-Verdachtsdiagnosen auf kleiner 90 Prozent zurück. Dies spiegelt einen signifikanten Anstieg der diagnostischen Wahrscheinlichkeit durch den Informationsgewinn der TBLC wider ( $p < 0,001$ ).

Mit Hilfe BAL und TBLC konnte in 47,8 Prozent aller Fälle eine sichere Diagnose, sprich eine Diagnose mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit von größer als 90 Prozent, gestellt werden.

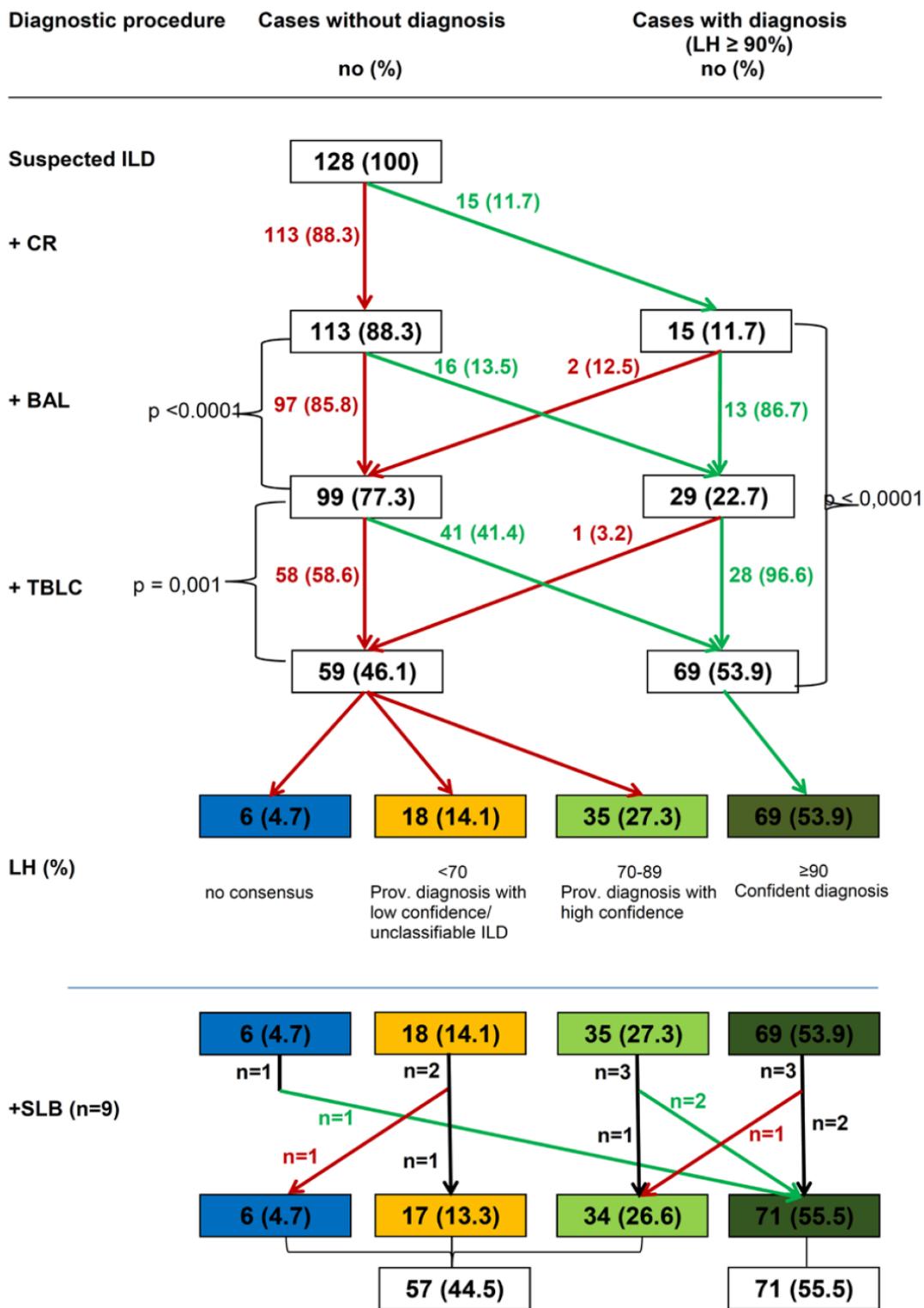


Abb. 10. Entwicklung der Diagnosesicherheit im Abstimmungsprozess (>= 90 Prozent).

Zur Linken werden die Fälle ohne Diagnose (Wahrscheinlichkeit <90% oder keine Konsensusdiagnose) gezeigt. Zur Rechten die Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 90\%$ ). Die Segmente am Ende zeigen die Summe der am Ende des diagnostischen Workflows entstandenen Wahrscheinlichkeiten.

Diagnostic Step: Phase mit jeweiligem Informationsgewinn; Cases without diagnosis: Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit einer vorläufigen Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (<90%); Cases with diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 90$  Prozent; ILD: interstitial lung disease (engl.), interstitielle Lungenerkrankung; CR: clinicoradiological data, klinisch und radiologische Information; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie; LH: likelihood, Wahrscheinlichkeit; no consensus: keine Konsensusdiagnose; <70 prov. diagnosis with low confidence/ unclassifiable ILD: <70 vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit/ unklassifizierbare ILD; 70-89 prov. diagnosis with high confidence: 70-89 vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit;  $\geq 90$  confident diagnosis:  $\geq 90$  sichere Diagnose; SLB: surgical lung biopsy (engl.), chirurgische Lungenbiopsie.

Blaues Segment: keine Konsensusdiagnose nach multidisziplinärer Diskussion; Gelbes Segment: Nicht-klassifizierbare ILD oder vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (< 70%); Hellgrünes Segment: Vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit (70-89%); Dunkelgrün Segment: Sichere Diagnose ( $\geq 90\%$ ).

Alle Angaben in ganzen Zahlen und ihr Prozentwert.

In zwei Fällen wurde keine BAL durchgeführt, sodass die Diagnosesicherheit von CR- und BAL-Phase gleich gewertet wurde. Der p-Wert wurde mit dem McNemar-Test, vergleichend CR vs BAL, BAL vs TBLC und CR vs TBLC, kalkuliert.

SLB wurde in 9 Fällen durch die lokalen Zentren durchgeführt.

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

### **3.5.2 Rolle der SLB im diagnostischen Prozess**

Die Indikation zur SLB wurde durch die IMDTD in neun Fällen (7,0 Prozent) gestellt. In diesen Fällen konnte die cMDTD die Phase 4 (Vergleich Abbildung 6) anschließen. In diesen besagten neun Fällen konnte die Konsensusverdachtsdiagnose nach TBLC in sechs Fällen durch den Informationsgewinn durch die SLB bestätigt werden. Bei zwei dieser Fälle wurde die diagnostische Sicherheit von einer Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine sichere Diagnose erhöht. Bei einem dieser Fälle konnte von einer diagnostischen Sicherheit mit niedriger Wahrscheinlichkeit auf eine sichere Diagnose die Diagnosesicherheit erhöht werden.

In zwei Fällen blieb der Prozentrang der bestätigten Diagnose genau gleich.

Ein Fall mit zuvor fehlender Konsensusverdachtsdiagnose erhielt durch die SLB eine sichere Diagnose mit  $\geq 90$  prozentiger Wahrscheinlichkeit. In einem zuvor unklassifizierbaren Fall konnte nach SLB keine Konsensusdiagnose mehr gefunden werden. In einem Fall änderte sich eine zuvor bestehende Diagnose auf eine andere mit demselben Prozentrang. In einem Fall blieb die Verdachtsdiagnose bestehen, erniedrigte jedoch ihren Prozentwert im selben Prozentrang (Vergleich Abbildung 9 und Abbildung 10).

Tabelle 14 zeigt die Konsensusverdachtsdiagnosen mit jeweiliger diagnostischer Sicherheit nach TBLC und nach SLB.

Fälle mit durchgeführter SLB (n = 9)				
Fall	Konsensus- verdachtsdiagnose nach TBLC	diagnostische Sicherheit (%)	Konsensus- verdachtsdiagnose nach SLB	diagnostische Sicherheit (%)
1	Kein Konsensus	-	DIP	100
2	IPF	70	IPF	100
3	Unklassifizierbar	70	Kein Konsensus	-
4	HP	75	HP	90
5	HP	100	HP	100
6	Unklassifizierbar		Unklassifizierbar	
7	IPF	90	IPF	100
8	HP	90	HP	80
9	Familial IF	80	Drogenbedingte-ILD	70

**Tab. 14. Fälle mit durchgeführter SLB.**

SLB: surgical lung biopsy, chirurgische Lungenbiopsie; n: Anzahl der Fälle; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie; DIP: Desquamative interstitielle Pneumonie; IPF: Idiopathic lung fibrosis (Engl.), Idiopathische Lungenfibrose; HP: Hypersensitivitätspneumonie; Familial IF: familiäre idiopathische Pneumonie

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

### 3.5.3 Verteilung der endgültigen ILD-Entitäten

In der folgenden Tabelle 15, im Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020), wird die Verteilung der endgültigen ILD-Entitäten dargestellt. Es wird unterschieden zwischen IIPs und anderen ILDs. Die häufigste IIP-Diagnose stellt die IPF dar. Die häufigste Nicht-IIP Erkrankung der Studie ist die HP, dicht gefolgt von der CVD-ILD. Die Entwicklung der genannten drei häufigsten Diagnosen werden im Folgenden nochmals detailliert dargestellt.

<b>Verteilung der endgültigen ILD- Entitäten</b>	
	<b>N= 128 (100%)</b>
<b>Major IIPs</b>	<b>52 (39.1)</b>
Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	37 (28.9)
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (iNSIP)	7 (5.5)
Respiratory bronchiolitis Interstitial lung disease (RB ILD)	4 (3.1)
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)	1 (0.8)
Cryptogenic organizing pneumonia (COP)	3 (2.3)
<b>Rare IIPs</b>	<b>3 (2.3)</b>
Idiopathic lymphoid interstitial pneumonia (LIP)	1 (0.8)
Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (iPPFE)	1 (0.8)
<b>Unclassifiable IIPs</b>	<b>3 (2.3)</b>

<b>Other ILDs</b>	<b>57 (44.5)</b>
Hypersensitivity pneumonitis (HP)	27 (21.1)
Collagen vascular disease (CVD)	17 (13.3)
Familial interstitial pneumonia (Familial IF)	6 (4.7)
Coexisting Patterns	2 (1.6)
Drug related interstitial pneumonia (Drug related ILD)	5 (3.9)
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH)	1 (0.8)
<b>Granulomatous lung disease</b>	<b>3 (2.3)</b>
Sarcoidosis	2 (1.6)
Other granulomatosis	1 (0.8)
<b>Others</b>	<b>4 (3.1)</b>
Carcinomatous lymphangitis	1 (0.8)
Bronchiolitis (Infectious / respiratory - IB/ RB)	2 (1.6)
Unspecified Non-ILD	1 (0.8)
<b>No consensus</b>	<b>6 (4.7)</b>

**Tab. 15. Verteilung der endgültigen Konsensusverdachtsdiagnosen nach TBLC bzw. SLB.**

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

### **3.5.4 Analyse der häufigsten Konsensdiagnosen**

Die drei häufigsten in der nach Präsentation der klinischen und radiologischen Daten gefundenen Konsensusverdachtsdiagnosen waren die IPF, die HP und die CVD-ILD. Im Folgenden ist die Entwicklung der diagnostischen Sicherheit dieser drei Diagnosen im Abstimmungsprozess analysiert.

#### 1. IPF

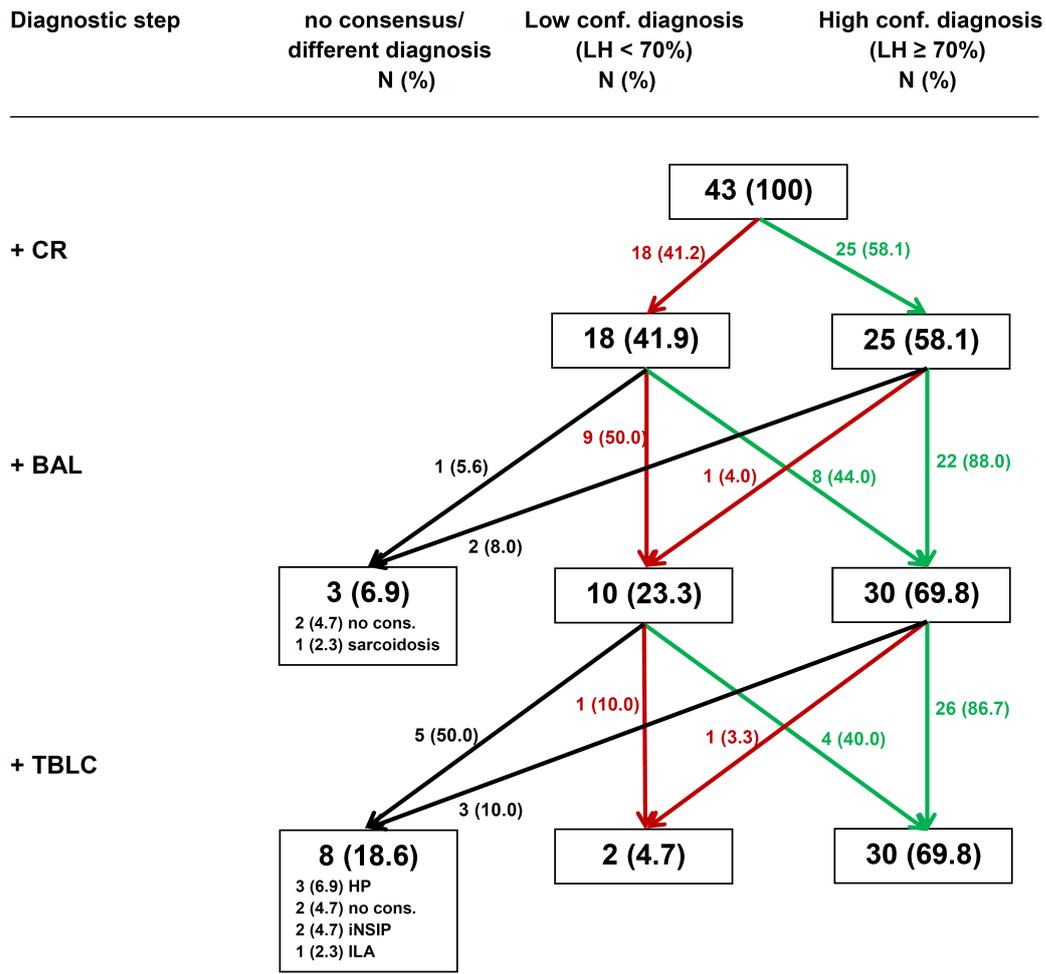
Von initial 40 IPF-Fällen als Verdachtsdiagnose (100 Prozent) blieben am Ende des Abstimmungsprozesses nach Kenntnisnahme aller Informationen 32 Fälle (74,5 Prozent) übrig. Davon waren 30 (69,8 Prozent) mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 70$  Prozent und 2 (4,7 Prozent) mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $< 70$  Prozent. In elf Fällen (25,5 Prozent) zeigte sich eine andere Diagnose nach Kenntnis der BAL und TBLC (Vergleich Abbildung 11).

#### 2. HP

Von initial 24 HP-Fällen als Verdachtsdiagnose (100 Prozent) blieben am Ende des Abstimmungsprozesses nach Kenntnisnahme aller Informationen 21 Fälle (87,5 Prozent) übrig. Davon waren alle 21 Fälle (87,5 Prozent) mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 70$  Prozent. In drei Fällen (12,5 Prozent) zeigte sich eine andere Diagnose nach Kenntnis der BAL und TBLC (Vergleich Abbildung 12).

#### 3. CVD-ILD

Von initial 19 CVD-ILD-Fällen als Verdachtsdiagnose (100 Prozent) blieben am Ende des Abstimmungsprozesses nach Kenntnisnahme aller Informationen 15 Fälle (78,9 Prozent) übrig. Davon waren 13 (68,4 Prozent) mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $\geq 70$  Prozent und 2 (10,5 Prozent) mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit  $< 70$  Prozent. In vier Fällen (21,1 Prozent) zeigte sich eine andere Diagnose nach Kenntnis der BAL und TBLC (Vergleich Abbildung 13).



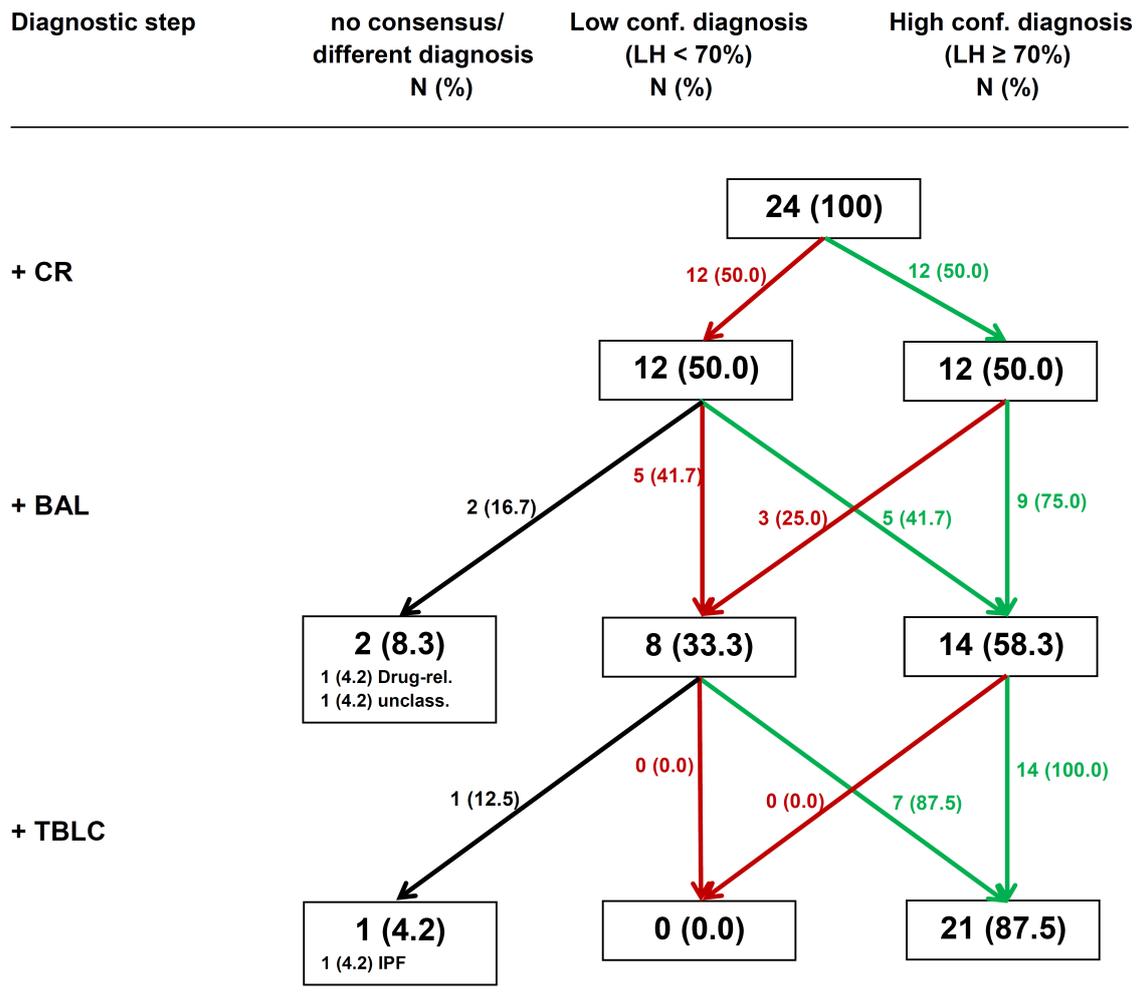
**Abb. 11. Entwicklung der Diagnosesicherheit von IPF im Abstimmungsprozess.**

Zur Linken werden die Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit anderer Diagnose als IPF gezeigt. In der Mitte die Fälle der IPF mit einer Wahrscheinlichkeit <70%. Zur Rechten die IPF-Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit ≥70%. Ein roter Pfeil signalisiert den Verbleib im oder Rückgang in den Prozentrang <70%. Ein grüner Pfeil signalisiert den Aufstieg in den oder Verbleib im Prozentrang ≥70%. Die schwarzen Pfeile signalisieren den Wechsel der Diagnose IPF.

Diagnostic Step: Phase mit jeweiligem Informationsgewinn; no consensus/different diagnosis: Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit anderer Diagnose; low conf. diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit <70 Prozent; high conf. diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit ≥70 Prozent; LH: likelihood, Wahrscheinlichkeit; CR: clinicoradiological data, klinisch und radiologische Information; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie.

Alle Angaben in ganzen Zahlen und ihr Prozentwert.

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)



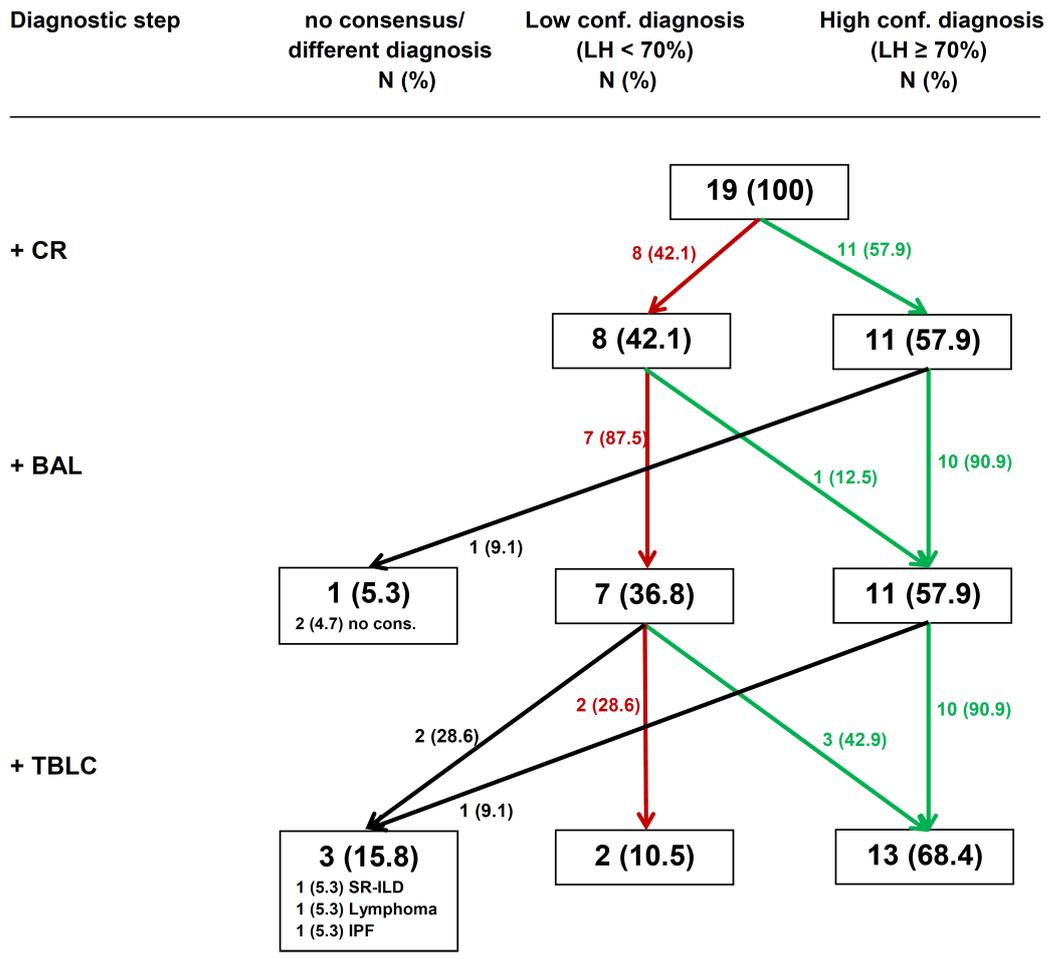
**Abb. 12. Entwicklung der Diagnosesicherheit von HP im Abstimmungsprozess.**

Zur Linken werden die Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit anderer Diagnose als HP gezeigt. In der Mitte die Fälle der HP mit einer Wahrscheinlichkeit <70%. Zur Rechten die HP-Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit ≥ 70%. Ein roter Pfeil signalisiert den Verbleib im oder Rückgang in den Prozentrang <70%. Ein grüner Pfeil signalisiert den Aufstieg in den oder Verbleib im Prozentrang ≥70%. Die schwarzen Pfeile signalisieren den Wechsel der Diagnose HP.

Diagnostic Step: Phase mit jeweiligem Informationsgewinn; no consensus/different diagnosis: Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit anderer Diagnose; low conf. diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit <70 Prozent; high conf. diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit ≥70 Prozent; LH: likelihood, Wahrscheinlichkeit; CR: clinicoradiological data, klinisch und radiologische Information; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie.

Alle Angaben in ganzen Zahlen und ihr Prozentwert.

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)



**Abb. 13. Entwicklung der Diagnosesicherheit von CVD-ILD im Abstimmungsprozess.**

Zur Linken werden die Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit anderer Diagnose als CVD-ILD gezeigt. In der Mitte die Fälle der CVD-ILD mit einer Wahrscheinlichkeit <70%. Zur Rechten die CVD-ILD-Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit ≥ 70%. Ein roter Pfeil signalisiert den Verbleib im oder Rückgang in den Prozentrang <70%. Ein grüner Pfeil signalisiert den Aufstieg in den oder Verbleib im Prozentrang ≥70%. Die schwarzen Pfeile signalisieren den Wechsel der Diagnose CVD-ILD.

Diagnostic Step: Phase mit jeweiligem Informationsgewinn; no consensus/different diagnosis: Fälle ohne Konsensusdiagnose oder mit anderer Diagnose; low conf. diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit <70 Prozent; high conf. diagnosis: Fälle mit einer diagnostischen Wahrscheinlichkeit ≥70 Prozent; LH: likelihood, Wahrscheinlichkeit; CR: clinicoradiological data, klinisch und radiologische Information; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie.

Alle Angaben in ganzen Zahlen und ihr Prozentwert.

Als Original entnommen aus „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2020)

### **3.5.5 SLB-Indikationsabstimmung**

In Phase 2c und Phase 3c (Vergleich Abbildung 6) wurde jeweils ein Abstimmungsprozess zur Evaluation einer SLB Indikation eingeschoben, nachdem die bis zu diesem Zeitpunkt gewonnenen Daten diskutiert wurden. Phase 2c fand nach Präsentation der klinischen und radiologischen Daten, sowie der BAL Information statt. Die Experten sollten entscheiden, sofern die TBLC kein mögliches Diagnostikum darstelle, ob sie eine histopathologische Gewebeprobensicherung mittels SLB wünschen. Phase 3c wurde nach Diskussion der TBLC Ergebnisse angeschlossen. Es wurde primär festgehalten, ob sich die Experten im Konsens für oder gegen eine SLB einigen konnten oder nicht. In der ersten SLB-Indikationsabstimmung (Phase 2c) kam es zu 110 Konsensabstimmungen (85,9 Prozent). In der zweiten SLB-Indikationsabstimmung (Phase 3c) kam es zu 120 Konsensabstimmungen (93,75 Prozent). Sofern es zu keiner Einigung kam, so wurde im Folgenden die Mehrzahl der Stimmen als ausschlagend gewertet.

Nach Präsentation der klinischen und radiologischen Daten, sowie der BAL (Phase 2c) stimmten die Experten in 31 Fällen (24,21 Prozent) für die Durchführung einer SLB. In wiederum 97 Fällen (75,78 Prozent) erachteten sie dies als nicht nötig.

Von diesen 31 Fällen kam es bei sechs Fällen (19,36 Prozent) zu keiner Konsensdiagnose. Ein Fall (3,23 Prozent) wurde als sicher unklassifizierbare ILD gewertet. Bei drei Fällen (9,68 Prozent) trafen die Experten keine Antwort (n/a). Ein weiterer Fall (3,23 Prozent) wurde mit  $\leq 50$  Prozent Wahrscheinlichkeit als unsichere Diagnose klassifiziert. 14 Fälle (45,16 Prozent) stellten eine vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit dar. Sechs Fälle (19,36 Prozent) waren vorläufige Diagnosen mit hoher Wahrscheinlichkeit. Zusammenfassend stimmten die Experten somit bei sechs Fällen (4,69 Prozent im Hinblick auf die Gesamtheit aller Patienten) für eine SLB, wenngleich bereits eine vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht war.

Nach Präsentation der TBLC äußerten die Experten in 10 Fällen (7,8 Prozent) den Wunsch zur Durchführung einer TBLC. In 97 Fällen (92,18 Prozent) wurde dies nicht gewünscht.

Die Experten änderten ihre Meinung nach Addition der TBLC in 21 Fällen (16,41 Prozent). In diesen 21 Fällen änderten sie ihre Meinung in allen Fällen von bestehender SLB-Indikation zu keiner SLB-Indikation. In 10 Fällen (7,8 Prozent) wurde auch nach TBLC eine SLB weiter für nötig befunden. In 97 Fällen (75,78 Prozent) sahen die Experten nach Präsentation der TBLC weiterhin keine SLB-Indikation. Durch Hinzunahme der TBLC konnte die Anzahl der SLB-Indikation in einem signifikanten Anteil der Fälle reduziert werden ( $p < 0,0001$ ).

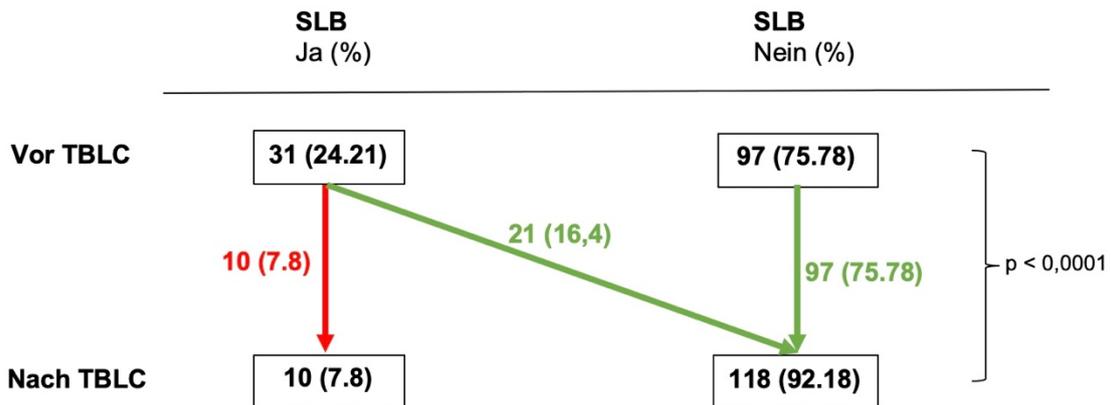
Die zehn Fälle, welche weiterhin einer SLB-Indikation unterlagen, zeigten verschiedene Verdachtsdiagnosen und Wahrscheinlichkeitsintervalle auf: In zwei Fällen kam es auch nach Evaluation der TBLC zu keiner Konsensusverdachtsdiagnose durch die Experten. In zwei Fällen wurde die Diagnose Unklassifizierbar ausgesprochen. Des Weiteren waren drei IPF-Verdachtsdiagnosen, eine ILD-CVD, eine iNSIP und eine HP unter den berichteten Fällen. Vier Fälle waren in der Kategorie vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (2x IPF, iNSIP, ILD-CVD), ein Fall (IPF) war in der Kategorie vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit und ein Fall war eine sichere Diagnose (HP). In drei der zehn Fälle mit bestehender SLB-Indikation nach TBLC wurde tatsächlich durch die IMDTD eine SLB durchgeführt. In zwei Fällen kam es auch nach SLB zu keiner Konsensusverdachtsdiagnose. In einem Fall wurde eine sichere Diagnose gefunden.

Dies ist in der folgenden Tabelle 16 im Detail aufgeführt.

Konsens in der SLB-Indikationsabstimmung	Fälle (Prozent)
1. Abstimmung (Phase 2c)	110 (85.9)
2. Abstimmung (Phase 3c)	120 (93.75)
<b>SLB-Indikation</b>	
1. Abstimmung (Phase 2c)	
Ja	31 (24.21)
Nein	97 (75.78)
2. Abstimmung (Phase 3c)	
Ja	10 (7.8)
Nein	118 (92.18)
<b>Vergleich Phase 2c und Phase 3c bezüglich SLB-Indikation</b>	
Nein bleibt Nein	97 (75.78)
Ja wird zu Nein	21 (16.4)
Ja bleibt Ja	10 (7.8)
Nein wird Ja	0 (0)

**Tab. 16. Abstimmungsprozess der Phase 2c und 3c zur SLB-Indikation.**

SLB: surgical lung biopsy



**Abb. 14. Entwicklung der SLB Indikation der Phase 2c und 3c.**

SLB: surgical lung biopsy; TBLC: transbronchial lung cryobiopsy (engl.), transbronchiale Kryosondenbiopsie.

## 4 Diskussion

Ein Teil der Ergebnisse dieser Studie wurden, wie bereits genannt, im Paper „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. hochrangig im European Respiratory Journal am 18.08.2020 veröffentlicht (Hetzel et al., 2020) und durch einige wesentliche Ergänzungen, zusätzlichen Auswertungen, Analysen und Interpretationen erweitert:

Die hier dargelegte Studie zeigt als erste internationale, multizentrische, prospektive, klinische Studie die diagnostische Bedeutung der TBLC in einer großen Patientenkohorte an ILD erkrankten Personen in einem festgelegten interdisziplinären Setting als MDTD, mit unabhängigen Experten auf dem Gebiet der ILD. Neben erwähnter diagnostischer Aussagekraft wurden ebenso die unerwünschten Nebeneffekte dieser Intervention untersucht. Ziel der Studie ist die Festigung der Rolle der TBLC im diagnostischen Step-up-Prozess zur Diagnosefindung einer ILD in internationalen Leitlinien.

SLBs sind gemäß aktueller Leitlinie der Goldstandard zur histopathologischen Gewebeprobensicherung nach Erörterung eines Falles in der MDTD mit dem hochgradigen Verdacht auf eine ILD (Raghu et al., 2018). Die SLB führt laut Raghu et al. in 88,2 Prozent aller Fälle zu einer definitiven Diagnose (Raghu et al., 2018, Kreuter et al., 2016). Eine TBLF als Diagnostikum zeigt einen nur eingeschränkten Nutzen bei Patienten mit dem Verdacht auf eine IPF und stellt somit keine Alternative zur Gewebeprobensicherung dar. (Raghu et al., 2018) Eine konkrete Äußerung zur Empfehlung einer TBLC wird aktuell nicht getroffen. Aufgrund der aktuellen Leitlinien besteht daher eine gewisse Unklarheit, ab welchem Level an diagnostischer Sicherheit man nach transbronchialer Gewebeprobensicherung auf eine SLB verzichten kann (American Thoracic and European Respiratory, 2002, Raghu et al., 2011, Travis et al., 2013).

Eine grundlegende Ontologie, als Versuch genannte Ebenen an diagnostischer Sicherheit zu definieren, um dargelegtes Problem zu quantifizieren, wurde in dieser Studie nach dem Vorbild von Ryerson et al. gewählt (Ryerson et al., 2017). In der Studie wurden fünf Wahrscheinlichkeitskategorien zur Unterscheidung der

Sicherheit einer jeweiligen Diagnose gewählt: eine sichere Diagnose ( $\geq 90$  Prozent), eine vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit (70 – 89 Prozent), eine vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit (51 – 69 Prozent), eine nicht-klassifizierbare ILD ( $\leq 50$  Prozent) und der Fall einer fehlenden Konsensus-Entscheidung.

In dieser Studie soll die Evaluation der Bedeutung der TBLC in einem diagnostischen Abstimmungsprozess im Rahmen einer MDTD erfolgen, um möglichst genau die klinische Realität widerzuspiegeln. Laut Walsh et al. (Walsh et al., 2019) erachtet die Mehrheit aller Kliniker eine diagnostische Sicherheit  $\geq 70$  Prozent nach MDTD als ausreichend, um eine antifibrotische Therapie einzuleiten. Eine SLB war häufiger bei Diagnosen mit geringer Wahrscheinlichkeit nach präinterventioneller Evaluation gewünscht. Dies bestätigt wiederum nochmals die Aussage, dass neben der signifikanten Zunahme von Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) oder gar sichere Diagnose ( $\geq 90$  Prozent) durch Zuhilfenahme der TBLC, parallel gesehen, die Abnahme der SLB Indikationen im diagnostischen Prozess bewirkt wird. In der Studie von Walsh et al. (Walsh et al., 2019) bestand nur die Minderheit der klinischen Kollegen auf eine diagnostische Wahrscheinlichkeit  $\geq 90$  Prozent als Basis zur Einleitung einer passenden Therapie.

Die Nullhypothese 1 beinhaltet, dass die Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Algorithmus nicht zu einer ILD-Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70\%$ ) führen kann. Diese Hypothese muss nach Auswertung der Abstimmungsergebnisse der Phasen 1b, 2b und 3b (Vergleich Abbildung 6) zufolge verworfen werden (Vergleich Abbildung 8 und 9):

In 81,2 Prozent aller Fälle konnte in unserer Studie nach Berücksichtigung der klinischen und radiologischen Daten, der BAL und mit Hilfe von den pathologischen Gewebeproben durch TBLC eine Konsensverdachtsdiagnose nach der cMDTD mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) oder gar eine sichere Diagnose ( $\geq 90$  Prozent) ermittelt werden. Dies bedeutet, dass für eben diese 81,2 Prozent der Fälle eine ausreichende Basis für ein weiteres therapeutisches Prozedere gefunden wurde. Dieser Feststellung liegt die

vorherige Definition einer Grenze zu Grunde, nach welcher eine ausreichende Sicherheit besteht, um ein spezifisches therapeutisches Vorgehen einzuleiten. In dieser Studie wurde nach dem oben genannten Vorbild von Walsh et al. eine Konsensverdachtsdiagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) als die besagte Grenze definiert, welche eine Arbeitsdiagnose erlaubt (Walsh et al., 2019).

62,7 Prozent der verbleibenden 51 Fälle, welche nach Evaluation von klinischen und radiologischen Daten, sowie von den Ergebnissen der BAL nicht sichere Diagnosen oder Konsensdiagnosen mit geringer Wahrscheinlichkeit lieferten ( $< 70$  Prozent), konnten nach Hinzunahme von TBLC einen Wert von  $\geq 70$  Prozent erreichen und stiegen somit in die Gruppe der Diagnosen mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) oder sicheren Diagnose ( $\geq 90$  Prozent) auf.

Die Nullhypothese 2 beinhaltet, dass die Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Algorithmus nicht zu einer sicheren ILD-Diagnose ( $\geq 90\%$ ) führen kann. Diese Hypothese muss nach Auswertung der Abstimmungsergebnisse der Phasen 1b, 2b und 3b (Vergleich Abbildung 6) zufolge verworfen werden (Vergleich Abbildung 8 und 10):

Die vorliegende Studie verzeichnet einen Anstieg der sicheren Diagnosen ( $\geq 90$  Prozent) von 11,7 Prozent auf 22,7 Prozent nach Hinzunahme der BAL Informationen und wiederum einen Anstieg auf 53,9 Prozent nach Integration der durch TBLC gewonnenen Gewebeproben. Dies zeigt, dass die TBLC ebenso bei einer erhöhten diagnostischen Grenze von  $\geq 90$  Prozent, nach welcher eine ausreichende Sicherheit besteht, um ein spezifisches therapeutisches Vorgehen einzuleiten, einen signifikanten Anteil von Arbeitsdiagnosen stellen kann.

Zahlreiche, bisher hauptsächlich retrospektive, monozentrische Studien (Pajares et al., 2014, Griff et al., 2014, Cascante et al., 2016, Fruchter et al., 2014, Hagemeyer et al., 2016, Walscher et al., 2019, Hernandez-Gonzalez et al., 2015, Kronborg-White et al., 2017, Kropski et al., 2013, Pourabdollah et al., 2016, Ramaswamy et al., 2016, Johannson et al., 2016, Hetzel et al., 2012, Colby et al., 2017, Dhooria et al., 2016, Sharp et al., 2017) zeigen ebenso beschriebene Vorteile der TBLC auf und bestätigen den Fakt, dass die TBLC, trotz der bisher

fehlenden Empfehlung genannter Leitlinien, eine Alternative zur SLB darstellt und in vielen Zentren bereits die bevorzugte Methode der Wahl zur Gewebeprobensicherung darstellt. Es bleibt zu erwähnen, dass ein standardisiertes Vorgehen, wie durch Hetzel et al. beschrieben, als wünschenswert zur Vereinheitlichung des interventionellen Procederes bleibt (Hetzel et al., 2018). Auch stellt die TBLC in wirtschaftsökonomischer Hinsicht eine kostensparende Alternative zur SLB dar (Hernandez-Gonzalez et al., 2015, Sharp et al., 2017).

Einige Studien konnten den Nutzen der MDTD im diagnostischen Prozess von ILD bereits darlegen (Tomassetti et al., 2016, Flaherty et al., 2004, Walsh et al., 2016). In unserer Studie wurde in nur 17 der 111 Fälle ein Wechsel der anfänglichen, durch klinische und radiologische Evaluation erhaltenen, Verdachtsdiagnose, nach Diskussion der TBLC Ergebnissen, verzeichnet. Von diesen 17 Fällen waren nach dem ersten Abstimmungsprozess fünf Fälle Verdachtsdiagnosen hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) und 12 Fälle Verdachtsdiagnosen geringer Wahrscheinlichkeit (51 - 69 Prozent). Kein Fall mit einer sicheren Verdachtsdiagnose ( $\geq 90$  Prozent) nach klinisch und radiologischer Evaluation erhielt eine Änderung der Verdachtsdiagnose nach Addition der BAL- und TBLC-Ergebnisse. Diese Daten lassen erkennen, welche wichtige Rolle eine durch Experten der ILD durchgeführte MDTD einnimmt.

Nach Beleuchtung der diagnostischen Aussagekraft der TBLC in der Step-up-Diagnostik zur Einleitung einer bestimmten Therapie muss an diesem Punkt auf die jeweiligen interventionellen Risiken eingegangen werden. Beide hier verglichene Verfahren, sei es eine SLB oder eine TBLC, bergen das Risiko von Infektionen, Blutungen, Pneumothoraces, Exazerbationen bestehender ILDs und eine erhöhte periinterventionelle Mortalität. Eine SLB führt unumstritten in einem großen Prozentsatz der Fälle zu einer definitiven Diagnose. So berichten Raghu et al., dass in 88,2 Prozent aller Fälle nach SLB eine definitive Diagnose gestellt werden kann (Raghu et al., 2018). Stellt man diesem positivem Punkt jedoch eine dem Eingriff bedingten Mortalität von 1,7 Prozent bei elektiven Eingriffen bis hin zu einer Gesamtmortalität aller Eingriffe von 3,5 Prozent gegenüber, so liegt nahe, dass an dieser Stelle das interventionelle Risiko einer Bronchoskopie

beleuchtet werden muss, um als Alternative zur SLB weitere Vorteile nennen zu können (Raghu et al., 2018, Hutchinson et al., 2016) (Fisher et al., 2019, Ravaglia et al., 2016, Hutchinson et al., 2019, Han et al., 2015). Weitere Studien sprechen sich ebenso für die hohe diagnostische Relevanz der SLB aus, bestätigen auf der anderen Seite ebenso die hohe Morbidität und Mortalität durch SLBs und mahnen zu einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung (Vaszar et al., 2018, Ooi et al., 2005, Sigurdsson et al., 2009, Han et al., 2015). Um die zu analysierende Mortalität der Personengruppe, welche einer histopathologischen Gewebeprobensicherung bedarf, quantifizieren zu können, wurde in dieser Studie von jedem Patienten der UCCI als objektivierbares Maß der Morbidität und Mortalität der Patientenkohorte bestimmt (Quan et al., 2011). Das Patientenkollektiv unserer Studie zeigte im Median einen UCCI von eins. Jedoch wurde bei 36 Personen (28,1 Prozent) ein UCCI von zwei oder höher dokumentiert. Dies spiegelt das oft multimorbide Patientenkollektiv, bei welchem der Verdacht auf eine ILD besteht, realitätsnah wider. Ein UCCI von zwei oder höher besagt ein bereits deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und zeigt nochmals die Notwendigkeit einer komplikationsarmen Diagnostik auf. Ebenso stehen Patienten, vor allem solche mit relevanten Komorbiditäten, einer richtigen Operation zurückhaltender gegenüber und sind eher bereit sich einer TBLC zu unterziehen (Behr et al., 2020). In unserer Studie war für die 36 Personen (28,1 Prozent) mit einem UCCI von zwei oder höher eine SLB aufgrund des deutlich erhöhten Risikoprofils kein diagnostischer Baustein. Gäbe es für diese Patienten kein anderes Diagnosemittel, wie die TBLC, so nimmt man einem relevanten Patientenkollektiv die Chance einer etwaigen Therapieoption. Neben relevanten Komorbiditäten darf das Patientenalter ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere da die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit gehobenem Alter ansteigt. Ab einem Alter von circa 65 Jahren steht man einer SLB zurückhaltend gegenüber. Allein im Patientenkollektiv der hier dargelegten Studie waren 63 Personen (49,2 Prozent) über 64 Jahre alt. Hiervon waren 16 Personen (14,5 Prozent) älter als 74 Jahre alt. So wird die Option der Durchführung einer SLB nicht nur durch einen erhöhten UCCI, sondern auch durch ein oftmals gehobenes Patientenalter eingeschränkt. Wir weisen darauf

hin, dass sofern auf eine SLB nicht verzichtet werden kann, laut Hutchinson et al. die Durchführung dieser in spezialisierten klinischen Zentren, aufgrund einer niedrigeren interventionsabhängigen Mortalität, anzustreben ist (Hutchinson et al., 2019).

In dieser Studie starb kein Patient innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell. Ein Patient starb fünf Wochen nach Durchführung einer komplikationsfreien Bronchoskopie, nachdem drei Wochen nach der Intervention eine akute Exazerbation der Lungenerkrankung eintrat. Jedoch bleibt zu erwähnen, dass die jährliche Prävalenzrate akuter Exazerbationen einer IPF bei fünf Prozent liegt, sodass eine akute Exazerbation nach Bronchoskopie nicht zweifelsfrei auf die stattgehabte Intervention rückgeschlossen werden darf.

Wir verzeichneten bei 20 Patienten (15,6 Prozent) eine klinisch relevante Blutung. Dieses Ergebnis zeigt ähnliche Resultate wie die Studie zum Vergleich des Blutungsrisikos bei TBLC und transbronchialer Zangenbiopsie mit 359 Patienten und dem Gebrauch der selbigen Schweregradeinteilung der Blutungen von Hetzel et al. (Hetzel et al., 2019). Die Blutungsschwere der Intervention zeigte sich insgesamt vergleichbar zu anderen bereits veröffentlichten Studien. Die Blutungsschwere nach TBLC weist jedoch eine generelle breite Spannweite auf (Raghu et al., 2018, Pajares et al., 2014, Sharp et al., 2017, Johansson et al., 2016) . Diese breite Variation kann zum einen durch eine unterschiedliche Schweregradeinteilung erklärt werden, zum anderen liegt hier auch eine jeweils subjektive Einschätzung des Bronchoskops vor. Des Weiteren kann die Blutungsschwere durch die Biopsietechnik, sprich die Gefrierdauer, sowie das jeweilige Nutzen verschiedener Kryosonden, beeinflusst werden. Außerdem zeigt das prophylaktische Platzieren eines endobronchialen Ballons zum bronchialen Verschluss einen positiven Einfluss. Eine klinisch relevante periinterventionelle Blutung stellt mit 15,6 Prozent eine recht häufige Komplikation dar, jedoch ist diese für gewöhnlich nur kurz anhaltend und durch die prophylaktische Platzierung eines Ballons gut zu kontrollieren. In dieser Studie wurde nur eine schwere Blutung mit verbundenem intensivstationärem Aufenthalt und keine fatale Blutung verzeichnet. Zusammenfassend kann die Inzidenz und Schwere von periinterventionellen Blutungskomplikationen unter

Einhaltung von Sicherheitsbestimmungen, vor allem durch oropharyngeale Intubation und dem prophylaktischen Platzieren eines endobronchialen Ballons, gut kontrolliert werden.

In 21 Fällen (16,4 Prozent) entwickelten die Patienten postinterventionell einen Pneumothorax. Diese Rate war etwas höher als in bisher veröffentlichten Studien (Raghu et al., 2018, Pajares et al., 2014, Sharp et al., 2017, Johansson et al., 2016). Es musste jedoch nur bei 11 Patienten (8,6 Prozent) eine Pleuradrainage gelegt werden.

Die Hypothese 3 besagt, dass die Hinzunahme der TBLC in den diagnostischen Step-up Prozess keine Reduktion der SLB-Indikationsstellung bewirkt. Hypothese 3 muss nach Auswertung der Abstimmungsergebnisse von Abstimmungsphase 2c und 3c (Vergleich Abbildung 6) ebenfalls verworfen (Vergleich Tabelle 16 und Abbildung 18) werden.

In der ersten Abstimmung (Phase 2c, Vergleich Abbildung 6) wurde die SLB Indikation abgefragt, unter Annahme, dass eine TBLC, wie in bestehenden internationalen Leitlinien, keine histopathologische Gewebesicherungsmöglichkeit darstellt. Vor Präsentation der TBLC Ergebnisse stimmten die Experten in 31 Fällen (24,21 Prozent) für die Durchführung einer SLB. Von diesen 31 Fällen zeigten 25 dieser Fälle (80,65 Prozent) keine Konsensdiagnose, eine unsichere oder nicht zu klassifizierende Diagnose, beziehungsweise eine vorläufige Diagnose mit geringer Wahrscheinlichkeit auf. In sechs Fällen (19,36 Prozent) war jedoch bereits eine vorläufige Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit festgehalten. Wie oben erörtert wird im klinischen Alltag die Grenze von 70 Prozent oder höher als hinreichende Schwelle zur Einleitung einer Therapie gewählt (Walsh et al., 2019), sodass unsere Studie nochmals unterstreicht, wie wichtig eine Vereinheitlichung des Prozesses mit fester Ontologie zur leitliniengerechten Behandlung ist. Auch unsere Experten stimmten somit in sechs Fällen (4,69 Prozent) für die Durchführung einer SLB, wohingegen diese nicht unbedingt notwendig gewesen wäre.

In 21 Fällen (16,4 Prozent) änderten die Experten von anfänglicher SLB-Indikation zu keiner weiter bestehenden Interventionsbedürftigkeit nach

Hinzunahme der Informationen durch die TBLC. Bei lediglich zehn Fällen (7,8 Prozent) war weiterhin eine SLB empfohlen. Bei diesen zehn Fällen wurden bei drei Patienten, durch Beschluss der IMDTD durch die jeweils teilnehmenden Zentren, tatsächlich eine SLB durchgeführt. Nach Evaluation dieser histopathologischen Ergebnisse im Plenum wurde in zwei Fällen weiterhin keine Konsensdiagnose gefunden. Lediglich bei einem Patienten kam es zum Konsens und zur Festlegung einer sicheren Arbeitsdiagnose. Diese Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass durch Hinzunahme der TBLC im diagnostischen Step-up-Prozess, bei einer statistisch signifikanten Anzahl von Personen ein, wie oben erörtert, risikoreicher Eingriff verhindert werden kann. Ebenso zeigt unsere Studie hier nochmals auf, dass eine SLB gerade in komplexen und diskussionsreichen Fällen nicht stets zu einer Lösung führen muss. Ebenfalls wird hier erneut deutlich, dass die Initiierung eines einheitlichen Rahmens im Sinne einer definierten Leitlinie notwendig ist, da unsere Experten in dieser Studie in sechs Fällen (4,69 Prozent), ausgehend vom gesamten Patientenkollektiv, bei Patienten mit vorläufiger Diagnose mit bereits hoher Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer weiteren interventionellen Diagnostik im Sinne einer SLB plädierten, obwohl dies auch als Überdiagnostik zu werten sein könnte. Es bleibt festzuhalten, dass eine definierte Leitlinie wichtig ist, jedoch Spielräume für eine individuelle Entscheidungsfindung offenlassen sollte. Bei jedem einzelnen Patienten muss die individuelle Situation, mit Berücksichtigung der begleitenden Komorbiditäten, des Patientenalters und möglicher persönlicher Wünsche, berücksichtigt werden und ein ständiges Abwägen von Risiko und Nutzen, beziehungsweise Gewinn durch weitere Diagnostik erfolgen. Eine definierte Leitlinie ist hierfür unumgänglich und sollte als Orientierungshilfe dienen.

An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass ein direkter Vergleich zwischen TBLC und SLB aus wissenschaftlicher Sichtweise die wohl einzige und sicherste Validierung der TBLC zu sein scheint. Vergleicht man den diagnostischen Wert einer SLB-assoziierten Gewebeprobe mit dem einer TBLC-assoziierten Gewebeprobe, so wird zweifelsohne die SLB eine höhere histologische Aussagekraft aufweisen (Troy et al., 2020). Diese Studie möchte die TBLC, als

Alternative zur SLB mit geringerem interventionsassoziiertem Risiko, als Balance einer guten Patientenversorgung mit möglichst hohem diagnostischem Nutzen, präsentieren. Romagnoli et al. beschreiben eine schlechte Übereinstimmung zwischen TBLC und SLB bei 21 Patienten (Romagnoli et al., 2019), hingegen wird, wie bereits oben erwähnt, in der multizentrischen Studie von Troy et al. bei 65 Patienten eine sehr gute Übereinstimmung von, sowohl histopathologischen Gewebeprobenevaluationen und finalen MDTD Konsensdiagnosen, gesprochen (Troy et al., 2020). In unserer Studie wurden bei neun Patienten (7 Prozent) eine SLB durchgeführt. In sechs Fällen wurde die Konsensusverdachtsdiagnose nach TBLC durch die SLB bestätigt. Bei diesen Fällen änderte sich lediglich das Sicherheitsniveau der Diagnose. Ein Fall mit zuvor fehlender Konsensusverdachtsdiagnose erhielt durch die SLB eine sichere Diagnose mit  $\geq 90$  prozentiger Wahrscheinlichkeit. In einem zuvor unklassifizierbaren Fall konnte nach SLB keine Konsensusdiagnose mehr gefunden werden. In nur einem einzigen Fall änderte sich eine zuvor bestehende Diagnose auf eine andere mit demselben Prozentrang. Bei diesem kleinen Patientenkollektiv mit durchgeführter SLB ist von einer statistisch relevanten Aussage Abstand zu nehmen, jedoch legen dargelegte Ergebnisse eine Unterstützung der Studienergebnisse der Kollegen Troy et al. (Troy et al., 2020) zur Übereinstimmung von TBLC-assoziierten MDTD-Diagnosen im Vergleich zu SLB-assoziierten MDTD-Diagnosen nahe.

Eine Limitation der Studie stellt die fehlende Spezifizierung von Patientenkriterien dar, wann eine TBLC und wann, sofern eine TBLC als nicht aussagekräftig gewertet wurde, eine SLB indiziert war. Ein standardisiertes Patientenkollektiv hat bei Evaluation der Studienergebnisse einige Vorteile. Demgegenüber wurden in dieser Studie alle Patienten in verschiedenen Zentren durch die jeweils IMDTD evaluiert und in die Studie aufgenommen. In der Fallevaluation der einzelnen Patienten spielen neben Präferenzen der lokalen Zentren, ab welcher diagnostischen Sicherheit eine histologische Gewebeprobensicherung anzustreben ist, einige andere individuelle, zentrumsabhängige Parameter eine Rolle, welche die Zusammensetzung des Patientenkollektivs beeinflusst. Aus diesem Grund wurde dem Studiendesign die Empfehlungen der Fleischner

Society zu Grunde gelegt: die Entscheidung zur histopathologischen Gewebeprobensicherung beinhaltet die Integration der MDTD, sowie den individuellen Patientenwunsch und ist somit eine von Fall zu Fall individuelle Entscheidung. Eine standardisierte Patientenauswahl aus streng entwickelten diagnostischen Wahrscheinlichkeiten stellt nicht den Alltag der teilnehmenden Zentren dar und hätte die Ergebnisse der Studie weniger relevant in der realen Praxis erscheinen lassen. Ebenso existieren aufgrund der Vielzahl möglicher Diagnosen keine allgemeine, anerkannte, alle Diagnosen umfassende Empfehlungen zur Durchführung einer Biopsie. Hingegen ist ein großer Vorteil der Studie, dass sie aufgrund des Fehlens von standardisiertem Vorgehen ein realistisches Abbild der Indikationsstellung zur TBLC und SLB widerspiegelt. Die Indikation einen Patienten in diese Studie aufzunehmen wurde von den IMDTD bereits vor Durchführung der BAL, mit entsprechender Evaluation der hierdurch gewonnenen Ergebnisse, getroffen. Bei 81,3 Prozent aller Probanden wurde nur eine Bronchoskopie mit konsekutiver Durchführung von BAL und TBLC in einer einzigen Intervention durchgeführt, um einen zweiten Eingriff, mit erneutem Risikoprofil, zu vermeiden. Diese Kombination ist, wie auch durch die Zahlen in unserer Patientenkohorte zeigt, bereits in den meisten Zentren der gewöhnliche Ablauf. Um den statistisch zu analysierendem Nutzen beider Prozeduren jedoch getrennt evaluieren zu können, wurde BAL und TBLC in der MDTD getrennt betrachtet.

Diese Ergebnisse zeigen zusammenfassend auf, dass das Diagnostikum der TBLC in einem relevanten Anteil von Fällen die Indikation einer SLB in Frage stellt, da bereits die Schwelle zur Einleitung eines therapeutischen Procederes überschritten wurde. Sie zeigen, dass nach reiner Evaluation von klinisch und radiologischer Daten, sowie nach Evaluation von BAL im Setting einer MDTD eine TBLC als hinreichendes Diagnostikum genügt, um eine ausreichende Basis für ein therapeutisches Vorgehen zu haben. Stellt man diese Erkenntnisse der wie bereits erörterten nicht zu leugnenden hohen Mortalität durch die SLB Prozedur selbst von 1,7 bis 1,9 Prozent gegenüber (Raghu et al., 2018, Fisher et al., 2019, Hutchinson et al., 2016, Hagemeyer et al., 2016, Ravaglia et al., 2016, Vaszar et al., 2018, Ooi et al., 2005, Sigurdsson et al., 2009, Han et al., 2015,

Hutchinson et al., 2019), folgt zwangsläufig die Überlegung einer Anpassung bestehender, nach Reevaluation der neu publizierten Ergebnisse gegebenenfalls veralteten, internationalen Leitlinien. So trifft die aktuelle ATS/ERS Leitlinie (Raghu et al., 2018) beispielsweise keinerlei Empfehlung für oder gegen eine TBLC bei Patienten mit klinisch vermuteter IPF, jedoch radiologisch im HRCT anderen Befunden als einer UIP. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die deutsche Leitlinie von Behr et al. im Unterschied zu internationalen Leitlinien die TBLC zur Diagnose einer IPF bereits gegenüber der SLB favorisiert (Behr et al., 2020). Neben gleichwertiger diagnostischer Aussagekraft und geringeren finanziellen Kosten sehen die Experten die Chance ein größeres Patientenkollektiv, inklusive Patienten mit erhöhtem UCCI und Alter, untersuchen zu können (Behr et al., 2020, Quan et al., 2011).

## 5 Zusammenfassung

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die TBLC, mitunter aufgrund mangelnder multizentrischer prospektiver Studien im interdisziplinären Rahmen, kein fester Bestandteil aktueller internationaler Leitlinien. Mit vorliegender internationaler, multizentrischer, prospektiver, klinischer Studie zeigen wir, dass die TBLC im diagnostischen Step-up-Prozess die diagnostische Sicherheit einer Diagnose erhöht und in einer signifikanten Anzahl von Fällen zur Stellung einer IL-Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit oder sicheren Diagnose führt. Gleichzeitig verfügt die TBLC über ein akzeptables Nebenwirkungsprofil. Diese Studie konnte zeigen, dass die Addition einer TBLC nach Evaluation von klinischen, radiologischen und BAL-Ergebnissen, in 62,7 Prozent aller Fälle mit zuvor bestehender diagnostischer Wahrscheinlichkeit  $< 70$  Prozent zu einer definitiven Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit ( $\geq 70$  Prozent) und in 41,4 Prozent aller Fälle mit zuvor bestehender diagnostischer Wahrscheinlichkeit  $< 90$  Prozent zu einer sicheren Diagnose ( $\geq 90$  Prozent) führt und somit ein hohes Maß an diagnostischer Wertigkeit besitzt. Davon ausgehend, dass eine Verdachtsdiagnose mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 70 Prozent als ausreichend gewertet wird, dass eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann, verfügt die TBLC im Rahmen einer MDTD über das Potential eine prinzipiell indizierte SLB verhindern zu können. Dies untersuchte die vorliegende Arbeit in einem zweiten Schritt und zeigte, dass in 16,4 Prozent der Fälle die Experten in unserer Studie ihre Meinung gegenüber einer SLB-Indikation nach Evaluation der TBLC-Ergebnisse änderten. Auch kann die TBLC in einem Patientenkollektiv mit erhöhtem UCCI und gehobenem Patientenalter ein alternatives Diagnostikum darstellen, sofern die Durchführung einer SLB aufgrund bestehender Multimorbidität keine Option darstellt. Es wird betont, dass unsere Studie die Rolle der SLB bei einer Verdachtsdiagnose mit  $< 70$  Prozent Sicherheit nach TBLC unter Berücksichtigung der Patientenrisiken nicht abstreitet. TBLC-, beziehungsweise Bronchoskopie-assoziierte Risiken bestehen, sind jedoch, vor allem in einem standardisierten Rahmen mit einem erfahrenen Team und der Möglichkeit einer prophylaktischen Ballonplatzierung bei etwaiger Blutung, vertretbar.

## 6 Tabellenverzeichnis

### Tabelle 1

Wahrscheinlichkeit der Diagnosen mit dazugehöriger Sicherheit und Definition der Art von Diagnose nach Ryerson et al. (Ryerson et al., 2017).

### Tabelle 2

Patientenkollektiv.

### Tabelle 3

Anamnestische Daten.

### Tabelle 4

Serologische Daten.

### Tabelle 5

Spirometrie.

### Tabelle 6

Bodyplethysmographie.

### Tabelle 7

Diffusionskapazitätsbestimmung für Kohlenstoffmonoxid.

### Tabelle 8

Kapilläre Blutgasanalyse.

### Tabelle 9

Gerinnungsparameter.

### Tabelle 10

Anästhesie.

### Tabelle 11

Bronchoskopie.

Tabelle 12

TBLC-assoziierte periinterventionelle Komplikationen.

Tabelle 13

Vereinfachter Abstimmungsprozess der MDTD.

Tabelle 14

Fälle mit durchgeführter SLB.

Tabelle 15

Verteilung der endgültigen Konsensusverdachtsdiagnosen nach TBLC bzw. SLB.

Tabelle 16

Abstimmungsprozess der Phase 2c und 3c zur SLB-Indikation.

## 7 Abbildungsverzeichnis

### Abbildung 1

Schema der Klassifikation der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD).  
Adaptiert nach (American Thoracic and European Respiratory, 2002).

### Abbildung 2

Neue Klassifikation der Idiopathisch interstitiellen Pneumonien (IIP).  
Adaptiert nach (Travis et al., 2013).

### Abbildung 3

Diagnostischer Algorithmus einer ILD. Adaptiert nach (Raghu et al., 2018).

### Abbildung 4

Empfohlenes Schema der Diagnosefindung durch die lokale MDTD.

### Abbildung 5

Patientenkollektiv.

### Abbildung 6

Abstimmungsprozess der MDTD.

### Abbildung 7

Relative Häufigkeit und Stärke von Blutungsereignissen durch TBLC.

### Abbildung 8

Wechsel der Konsensverdachtsdiagnosen in verschiedenen Phasen.

### Abbildung 9

Entwicklung der Diagnosesicherheit im Abstimmungsprozess ( $\geq 70$  Prozent).

### Abbildung 10

Entwicklung der Diagnosesicherheit im Abstimmungsprozess ( $\geq 90$  Prozent).

Abbildung 11

Entwicklung der Diagnosesicherheit von IPF im Abstimmungsprozess.

Abbildung 12

Entwicklung der Diagnosesicherheit von HP im Abstimmungsprozess.

Abbildung 13

Entwicklung der Diagnosesicherheit von CVD-ILD im Abstimmungsprozess.

Abbildung 14

Entwicklung der SLB Indikation der Phase 2c und 3c.

## 8 Literaturverzeichnis

- (ACCP), A. C. O. C. P. 2020, January 12. *CHEST Interstitial and Diffuse Lung Disease Patient Questionnaire* [Online]. Available: <https://foundation.chestnet.org/wp-content/uploads/2018/04/ILDIPF-Patient-Questionnaire.pdf> [Accessed].
- AMERICAN THORACIC, S. & EUROPEAN RESPIRATORY, S. 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 277-304.
- BAUMGARTNER, K. B., SAMET, J. M., STIDLEY, C. A., COLBY, T. V. & WALDRON, J. A. 1997. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 155, 242-8.
- BEHR, J., BENDSTRUP, E., CRESTANI, B., GUNTHER, A., OLSCHESKI, H., SKOLD, C. M., WELLS, A., WUYTS, W., KOSCHEL, D., KREUTER, M., WALLAERT, B., LIN, C. Y., BECK, J. & ALBERA, C. 2016. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 4, 445-53.
- BEHR, J., GUNTHER, A., AMMENWERTH, W., BITTMANN, I., BONNET, R., BUHL, R., EICKELBERG, O., EWERT, R., GLASER, S., GOTTLIEB, J., GROHE, C., KREUTER, M., KROEGEL, C., MARKART, P., NEUROHR, C., PFEIFER, M., PRASSE, A., SCHONFELD, N., SCHREIBER, J., SITTER, H., THEEGARTEN, D., THEILE, A., WILKE, A., WIRTZ, H., WITT, C., WORTH, H., ZABEL, P., MULLER-QUERNHEIM, J. & COSTABEL, U. 2013. [German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis]. *Pneumologie*, 67, 81-111.
- BEHR, J., GUNTHER, A., BONELLA, F., DINKEL, J., FINK, L., GEISER, T., GEISSLER, K., GLASER, S., HANDZHIEV, S., JONIGK, D., KOSCHEL, D., KREUTER, M., LEUSCHNER, G., MARKART, P., PRASSE, A., SCHONFELD, N., SCHUPP, J. C., SITTER, H., MULLER-QUERNHEIM, J. & COSTABEL, U. 2020. [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. *Pneumologie*, 74, 263-293.
- BORENSZTAJN, K., CRESTANI, B. & KOLB, M. 2013. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers--insights from the bench side. *Respiration*, 86, 441-52.
- BRADLEY, B., BRANLEY, H. M., EGAN, J. J., GREAVES, M. S., HANSELL, D. M., HARRISON, N. K., HIRANI, N., HUBBARD, R., LAKE, F., MILLAR, A. B., WALLACE, W. A., WELLS, A. U., WHYTE, M. K., WILSHER, M. L., BRITISH THORACIC SOCIETY INTERSTITIAL LUNG DISEASE GUIDELINE GROUP, B. T. S. S. O. C. C., THORACIC SOCIETY OF, A., NEW ZEALAND THORACIC, S. & IRISH THORACIC, S. 2008. 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*, 63 Suppl 5, v1-58.

- CARLONI, A., POLETTI, V., FERMO, L., BELLOMO, N. & CHILOSI, M. 2013. Heterogeneous distribution of mechanical stress in human lung: a mathematical approach to evaluate abnormal remodeling in IPF. *J Theor Biol*, 332, 136-40.
- CASCANTE, J. A., CEBOLLERO, P., HERRERO, S., YAGUE, A., ECHEGOYEN, A., ELIZALDE, J. & HUETO, J. 2016. Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease: Are We on the Right Path? *J Bronchology Interv Pulmonol*, 23, 204-9.
- COLBY, T. V., TOMASSETTI, S., CAVAZZA, A., DUBINI, A. & POLETTI, V. 2017. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease: Update for the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*, 141, 891-900.
- DE LAURETIS, A., VEERARAGHAVAN, S. & RENZONI, E. 2011. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*, 8, 53-82.
- DHOORIA, S., SEHGAL, I. S., AGGARWAL, A. N., BEHERA, D. & AGARWAL, R. 2016. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care*, 61, 700-12.
- EGAN, J. J., STEWART, J. P., HASLETON, P. S., ARRAND, J. R., CARROLL, K. B. & WOODCOCK, A. A. 1995. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*, 50, 1234-9.
- FISHER, J. H., SHAPER, S., TO, T., MARRAS, T. K., GERSHON, A. & DELL, S. 2019. Procedure volume and mortality after surgical lung biopsy in interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 53.
- FLAHERTY, K. R., ANDREI, A. C., KING, T. E., JR., RAGHU, G., COLBY, T. V., WELLS, A., BASSILY, N., BROWN, K., DU BOIS, R., FLINT, A., GAY, S. E., GROSS, B. H., KAZEROONI, E. A., KNAPP, R., LOUVAR, E., LYNCH, D., NICHOLSON, A. G., QUICK, J., THANNICKAL, V. J., TRAVIS, W. D., VYSKOCIL, J., WADENSTORER, F. A., WILT, J., TOEWS, G. B., MURRAY, S. & MARTINEZ, F. J. 2007. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 1054-60.
- FLAHERTY, K. R., KING, T. E., JR., RAGHU, G., LYNCH, J. P., 3RD, COLBY, T. V., TRAVIS, W. D., GROSS, B. H., KAZEROONI, E. A., TOEWS, G. B., LONG, Q., MURRAY, S., LAMA, V. N., GAY, S. E. & MARTINEZ, F. J. 2004. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 904-10.
- FRUCHTER, O., FRIDEL, L., EL RAOUF, B. A., ABDEL-RAHMAN, N., ROSENGARTEN, D. & KRAMER, M. R. 2014. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*, 19, 683-8.
- GESUNDHEIT, B. F. 2019, October 17. *Gesundheitsgefahren: Seltene Erkrankungen* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> [Accessed].

- GRIBBIN, J., HUBBARD, R. B., LE JEUNE, I., SMITH, C. J., WEST, J. & TATA, L. J. 2006. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*, 61, 980-5.
- GRIFF, S., SCHONFELD, N., AMMENWERTH, W., BLUM, T. G., GRAH, C., BAUER, T. T., GRUNING, W., MAIRINGER, T. & WURPS, H. 2014. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med*, 14, 171.
- HAGMEYER, L., THEEGARTEN, D., WOHLSCHLAGER, J., TREML, M., MATTHES, S., PRIEGNITZ, C. & RANDERATH, W. J. 2016. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J*, 10, 589-95.
- HAN, Q., LUO, Q., XIE, J. X., WU, L. L., LIAO, L. Y., ZHANG, X. X. & CHEN, R. C. 2015. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149, 1394-401 e1.
- HANSELL, D. M., GOLDIN, J. G., KING, T. E., JR., LYNCH, D. A., RICHELDI, L. & WELLS, A. U. 2015. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*, 3, 483-96.
- HERNANDEZ-GONZALEZ, F., LUCENA, C. M., RAMIREZ, J., SANCHEZ, M., JIMENEZ, M. J., XAUBET, A., SELLARES, J. & AGUSTI, C. 2015. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol*, 51, 261-7.
- HETZEL, J., EBERHARDT, R., HERTH, F. J., PETERMANN, C., REICHEL, G., FREITAG, L., DOBBERTIN, I., FRANKE, K. J., STANZEL, F., BEYER, T., MOLLER, P., FRITZ, P., OTT, G., SCHNABEL, P. A., KASTENDIECK, H., LANG, W., MORRESI-HAUF, A. T., SZYRACH, M. N., MUCHE, R., SHAH, P. L., BABIAK, A. & HETZEL, M. 2012. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J*, 39, 685-90.
- HETZEL, J., EBERHARDT, R., PETERMANN, C., GESIERICH, W., DARWICHE, K., HAGMEYER, L., MUCHE, R., KREUTER, M., LEWIS, R., EHAB, A., BOECKELER, M. & HAENTSCHEL, M. 2019. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease - a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res*, 20, 140.
- HETZEL, J., MALDONADO, F., RAVAGLIA, C., WELLS, A. U., COLBY, T. V., TOMASSETTI, S., RYU, J. H., FRUCHTER, O., PICIUCCHI, S., DUBINI, A., CAVAZZA, A., CHILOSI, M., SVERZELLATI, N., VALEYRE, D., LEDUC, D., WALSH, S. L. F., GASPARINI, S., HETZEL, M., HAGMEYER, L., HAENTSCHEL, M., EBERHARDT, R., DARWICHE, K., YARMUS, L. B., TORREGO, A., KRISHNA, G., SHAH, P. L., ANNEMA, J. T., HERTH, F. J. F. & POLETTI, V. 2018. 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*, 95, 188-200.

- HETZEL, J., WELLS, A. U., COSTABEL, U., COLBY, T. V., WALSH, S. L. F., VERSCHAKELN, J., CAVAZZA, A., TOMASSETTI, S., RAVAGLIA, C., BOCKELER, M., SPENGLER, W., KREUTER, M., EBERHARDT, R., DARWICHE, K., TORREGO, A., PAJARES, V., MUCHE, R., MUSTERLE, R., HORGER, M., FEND, F., WARTH, A., HEUSSEL, C. P., PICIUCCHI, S., DUBINI, A., THEEGARTEN, D., FRANQUET, T., LERMA, E., POLETTI, V. & HANTSCHHEL, M. 2020. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicenter trial. *Eur Respir J*.
- HODGSON, U., PULKKINEN, V., DIXON, M., PEYRARD-JANVID, M., REHN, M., LAHERMO, P., OLLIKAINEN, V., SALMENKIVI, K., KINNULA, V., KERE, J., TUKIAINEN, P. & LAITINEN, T. 2006. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet*, 79, 149-54.
- HUTCHINSON, J., HUBBARD, R. & RAGHU, G. 2019. Surgical lung biopsy for interstitial lung disease: when considered necessary, should these be done in larger and experienced centres only? *Eur Respir J*, 53.
- HUTCHINSON, J. P., FOGARTY, A. W., MCKEEVER, T. M. & HUBBARD, R. B. 2016. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 1161-7.
- JINDAL, S. K., AGGARWAL, A. N. & GUPTA, D. 2001. Dust-induced interstitial lung disease in the tropics. *Curr Opin Pulm Med*, 7, 272-7.
- JOHANNSON, K. A., MARCOUX, V. S., RONKSLEY, P. E. & RYERSON, C. J. 2016. Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc*, 13, 1828-1838.
- KÄHLER, C. L.-R. J. 2015. Medikamenten-induzierte diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen. *Journal für Pneumologie*, 3 18-23.
- KING, T. E., JR., BRADFORD, W. Z., CASTRO-BERNARDINI, S., FAGAN, E. A., GLASPOLE, I., GLASSBERG, M. K., GORINA, E., HOPKINS, P. M., KARDATZKE, D., LANCASTER, L., LEDERER, D. J., NATHAN, S. D., PEREIRA, C. A., SAHN, S. A., SUSSMAN, R., SWIGRIS, J. J., NOBLE, P. W. & GROUP, A. S. 2014. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370, 2083-92.
- KING, T. E., JR., PARDO, A. & SELMAN, M. 2011. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 378, 1949-61.
- KREUTER, M., COSTABEL, U., HERTH, F. & KIRSTEN, D. 2016. *Seltene Lungenerkrankungen*, Berlin, Springer.
- KREUTER, M., HERTH, F. J., WACKER, M., LEIDL, R., HELLMANN, A., PFEIFER, M., BEHR, J., WITT, S., KAUSCHKA, D., MALL, M., GUNTHER, A. & MARKART, P. 2015. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry--The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res Int*, 2015, 123876.
- KREUTER, M., OCHMANN, U., KOSCHEL, D., BEHR, J., BONELLA, F., CLAUSSEN, M., COSTABEL, U., JUNGSMANN, S., KOLB, M., NOWAK, D., PETERMANN, F., PFEIFFER, M., POLKE, M., PRASSE, A.,

- SCHREIBER, J., WALSCHEER, J., WIRTZ, H. & KIRSTEN, D. 2018. [DGP Interstitial Lung Disease Patient Questionnaire]. *Pneumologie*, 72, 446-457.
- KRONBORG-WHITE, S., FOLKERSEN, B., RASMUSSEN, T. R., VOLDBY, N., MADSEN, L. B., RASMUSSEN, F., POLETTI, V. & BENDSTRUP, E. 2017. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J*, 4, 1274099.
- KROPSKI, J. A., PRITCHETT, J. M., MASON, W. R., SIVARAJAN, L., GLEAVES, L. A., JOHNSON, J. E., LANCASTER, L. H., LAWSON, W. E., BLACKWELL, T. S., STEELE, M. P., LOYD, J. E. & RICKMAN, O. B. 2013. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One*, 8, e78674.
- MEYER, K. C., RAGHU, G., BAUGHMAN, R. P., BROWN, K. K., COSTABEL, U., DU BOIS, R. M., DRENT, M., HASLAM, P. L., KIM, D. S., NAGAI, S., ROTTOLI, P., SALTINI, C., SELMAN, M., STRANGE, C., WOOD, B. & AMERICAN THORACIC SOCIETY COMMITTEE ON, B. A. L. I. I. L. D. 2012. 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*, 185, 1004-14.
- MIYAKE, Y., SASAKI, S., YOKOYAMA, T., CHIDA, K., AZUMA, A., SUDA, T., KUDOH, S., SAKAMOTO, N., OKAMOTO, K., KOBASHI, G., WASHIO, M., INABA, Y. & TANAKA, H. 2005. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg*, 49, 259-65.
- MÜLLER-QUERNHEIM, J., ZIEGENHAGEN, M. W., SCHNABEL, A., KAUCZOR, H.-U., PAPADOPOULOS, T. & FREIHORST, J. 2003. *Interstitielle Lungenerkrankungen: Standards in Klinik, Diagnostik und Therapie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- NOBLE, P. W., ALBERA, C., BRADFORD, W. Z., COSTABEL, U., GLASSBERG, M. K., KARDATZKE, D., KING, T. E., JR., LANCASTER, L., SAHN, S. A., SZWARCBERG, J., VALEYRE, D., DU BOIS, R. M. & GROUP, C. S. 2011. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*, 377, 1760-9.
- OBERLE, A. S. 2013. *Randomisierte, prospektive Studie zum Vergleich von transbronchialen Zangenbiopsien mit Kryosondenbiopsien bei interstitiellen Lungenerkrankungen*. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Eberhard Karls Universität Tübingen.
- OOI, A., IYENGER, S., FERGUSON, J. & RITCHIE, A. J. 2005. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ*, 14, 90-2.
- PAJARES, V., PUZO, C., CASTILLO, D., LERMA, E., MONTERO, M. A., RAMOS-BARBON, D., AMOR-CARRO, O., GIL DE BERNABE, A., FRANQUET, T., PLAZA, V., HETZEL, J., SANCHIS, J. & TORREGO, A. 2014. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*, 19, 900-6.

- POURABDOLLAH, M., SHAMAEI, M., KARIMI, S., KARIMI, M., KIANI, A. & JABBARI, H. R. 2016. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J*, 10, 211-6.
- PRAKASH, P., KALRA, M. K., SHARMA, A., SHEPARD, J. A. & DIGUMARTHY, S. R. 2010. FDG PET/CT in assessment of pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol*, 194, 231-6.
- QUAN, H., LI, B., COURIS, C. M., FUSHIMI, K., GRAHAM, P., HIDER, P., JANUEL, J. M. & SUNDARARAJAN, V. 2011. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*, 173, 676-82.
- RAGHU, G. 1995. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med*, 151, 909-14.
- RAGHU, G., COLLARD, H. R., EGAN, J. J., MARTINEZ, F. J., BEHR, J., BROWN, K. K., COLBY, T. V., CORDIER, J. F., FLAHERTY, K. R., LASKY, J. A., LYNCH, D. A., RYU, J. H., SWIGRIS, J. J., WELLS, A. U., ANCOCHEA, J., BOUROS, D., CARVALHO, C., COSTABEL, U., EBINA, M., HANSELL, D. M., JOHKOH, T., KIM, D. S., KING, T. E., JR., KONDOH, Y., MYERS, J., MULLER, N. L., NICHOLSON, A. G., RICHELDI, L., SELMAN, M., DUDDEN, R. F., GRISS, B. S., PROTZKO, S. L., SCHUNEMANN, H. J. & FIBROSIS, A. E. J. A. C. O. I. P. 2011. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*, 183, 788-824.
- RAGHU, G., FREUDENBERGER, T. D., YANG, S., CURTIS, J. R., SPADA, C., HAYES, J., SILLERY, J. K., POPE, C. E., 2ND & PELLEGRINI, C. A. 2006. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 27, 136-42.
- RAGHU, G., REMY-JARDIN, M., MYERS, J. L., RICHELDI, L., RYERSON, C. J., LEDERER, D. J., BEHR, J., COTTIN, V., DANOFF, S. K., MORELL, F., FLAHERTY, K. R., WELLS, A., MARTINEZ, F. J., AZUMA, A., BICE, T. J., BOUROS, D., BROWN, K. K., COLLARD, H. R., DUGGAL, A., GALVIN, L., INOUE, Y., JENKINS, R. G., JOHKOH, T., KAZEROONI, E. A., KITAICHI, M., KNIGHT, S. L., MANSOUR, G., NICHOLSON, A. G., PIPAVATH, S. N. J., BUENDIA-ROLDAN, I., SELMAN, M., TRAVIS, W. D., WALSH, S., WILSON, K. C., AMERICAN THORACIC SOCIETY, E. R. S. J. R. S. & LATIN AMERICAN THORACIC, S. 2018. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 198, e44-e68.
- RAMASWAMY, A., HOMER, R., KILLAM, J., PISANI, M. A., MURPHY, T. E., ARAUJO, K. & PUCHALSKI, J. 2016. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 23, 14-21.
- RAVAGLIA, C., BONIFAZI, M., WELLS, A. U., TOMASSETTI, S., GURIOLI, C., PICIUCCHI, S., DUBINI, A., TANTALOCCHO, P., SANNA, S., NEGRI, E., TRAMACERE, I., VENTURA, V. A., CAVAZZA, A., ROSSI, A., CHILOSI, M., LA VECCHIA, C., GASPARINI, S. & POLETTI, V. 2016. Safety and

- Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration*, 91, 215-27.
- RAVAGLIA, C., WELLS, A. U., TOMASSETTI, S., GURIOLI, C., GURIOLI, C., DUBINI, A., CAVAZZA, A., COLBY, T. V., PICIUCCHI, S., PUGLISI, S., BOSI, M. & POLETTI, V. 2019. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med*, 19, 16.
- RICHELDI, L., COSTABEL, U., SELMAN, M., KIM, D. S., HANSELL, D. M., NICHOLSON, A. G., BROWN, K. K., FLAHERTY, K. R., NOBLE, P. W., RAGHU, G., BRUN, M., GUPTA, A., JUHEL, N., KLUGLICH, M. & DU BOIS, R. M. 2011. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 365, 1079-87.
- RICHELDI, L., DU BOIS, R. M., RAGHU, G., AZUMA, A., BROWN, K. K., COSTABEL, U., COTTIN, V., FLAHERTY, K. R., HANSELL, D. M., INOUE, Y., KIM, D. S., KOLB, M., NICHOLSON, A. G., NOBLE, P. W., SELMAN, M., TANIGUCHI, H., BRUN, M., LE MAULF, F., GIRARD, M., STOWASSER, S., SCHLENKER-HERCEG, R., DISSE, B., COLLARD, H. R. & INVESTIGATORS, I. T. 2014. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 370, 2071-82.
- ROMAGNOLI, M., COLBY, T. V., BERTHET, J. P., GAMEZ, A. S., MALLET, J. P., SERRE, I., CANCELLIERI, A., CAVAZZA, A., SOLOVEI, L., DELL'AMORE, A., DOLCI, G., GUERRIERI, A., REYNAUD, P., BOMMART, S., ZOMPATORI, M., DALPIAZ, G., NAVA, S., TRISOLINI, R., SUEHS, C. M., VACHIER, I., MOLINARI, N. & BOURDIN, A. 2019. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 199, 1249-1256.
- RYERSON, C. J., CORTE, T. J., LEE, J. S., RICHELDI, L., WALSH, S. L. F., MYERS, J. L., BEHR, J., COTTIN, V., DANOFF, S. K., FLAHERTY, K. R., LEDERER, D. J., LYNCH, D. A., MARTINEZ, F. J., RAGHU, G., TRAVIS, W. D., UDWADIA, Z., WELLS, A. U. & COLLARD, H. R. 2017. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 196, 1249-1254.
- RYERSON, C. J., URBANIA, T. H., RICHELDI, L., MOONEY, J. J., LEE, J. S., JONES, K. D., ELICKER, B. M., KOTH, L. L., KING, T. E., JR., WOLTERS, P. J. & COLLARD, H. R. 2013. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 42, 750-7.
- SHARP, C., MCCABE, M., ADAMALI, H. & MEDFORD, A. R. 2017. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease-a systematic review and cost analysis. *QJM*, 110, 207-214.
- SHIMBORI, C., GAULDIE, J. & KOLB, M. 2013. Extracellular matrix microenvironment contributes actively to pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 19, 446-52.
- SIGURDSSON, M. I., ISAKSSON, H. J., GUDMUNDSSON, G. & GUDBJARTSSON, T. 2009. Diagnostic surgical lung biopsies for

- suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann Thorac Surg*, 88, 227-32.
- SKEOCH, S., WEATHERLEY, N., SWIFT, A. J., OLDROYD, A., JOHNS, C., HAYTON, C., GIOLLO, A., WILD, J. M., WATERTON, J. C., BUCH, M., LINTON, K., BRUCE, I. N., LEONARD, C., BIANCHI, S. & CHAUDHURI, N. 2018. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*, 7.
- TANG, Y. W., JOHNSON, J. E., BROWNING, P. J., CRUZ-GERVIS, R. A., DAVIS, A., GRAHAM, B. S., BRIGHAM, K. L., OATES, J. A., JR., LOYD, J. E. & STECENKO, A. A. 2003. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol*, 41, 2633-40.
- TASKAR, V. S. & COULTAS, D. B. 2006. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*, 3, 293-8.
- THOMAS, A. Q., LANE, K., PHILLIPS, J., 3RD, PRINCE, M., MARKIN, C., SPEER, M., SCHWARTZ, D. A., GADDIPATI, R., MARNEY, A., JOHNSON, J., ROBERTS, R., HAINES, J., STAHLMAN, M. & LOYD, J. E. 2002. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1322-8.
- TOMASSETTI, S., WELLS, A. U., COSTABEL, U., CAVAZZA, A., COLBY, T. V., ROSSI, G., SVERZELLATI, N., CARLONI, A., CARRETTA, E., BUCCIOLI, M., TANTALOCCHO, P., RAVAGLIA, C., GURIOLI, C., DUBINI, A., PICIUCCHI, S., RYU, J. H. & POLETTI, V. 2016. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 745-52.
- TRAVIS, W. D., COSTABEL, U., HANSELL, D. M., KING, T. E., JR., LYNCH, D. A., NICHOLSON, A. G., RYERSON, C. J., RYU, J. H., SELMAN, M., WELLS, A. U., BEHR, J., BOUROS, D., BROWN, K. K., COLBY, T. V., COLLARD, H. R., CORDEIRO, C. R., COTTIN, V., CRESTANI, B., DRENT, M., DUDDEN, R. F., EGAN, J., FLAHERTY, K., HOGABOAM, C., INOUE, Y., JOHKOH, T., KIM, D. S., KITAICHI, M., LOYD, J., MARTINEZ, F. J., MYERS, J., PROTZKO, S., RAGHU, G., RICHELDI, L., SVERZELLATI, N., SWIGRIS, J., VALEYRE, D. & PNEUMONIAS, A. E. C. O. I. I. 2013. 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*, 188, 733-48.
- TRAVIS, W. D., HUNNINGHAKE, G., KING, T. E., JR., LYNCH, D. A., COLBY, T. V., GALVIN, J. R., BROWN, K. K., CHUNG, M. P., CORDIER, J. F., DU BOIS, R. M., FLAHERTY, K. R., FRANKS, T. J., HANSELL, D. M., HARTMAN, T. E., KAZEROONI, E. A., KIM, D. S., KITAICHI, M., KOYAMA, T., MARTINEZ, F. J., NAGAI, S., MIDTHUN, D. E., MULLER, N. L., NICHOLSON, A. G., RAGHU, G., SELMAN, M. & WELLS, A. 2008. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 1338-47.

- TROY, L., GLASPOLE, I., GOH, N., ZAPPALA, C., HOPKINS, P., WILSHER, M., MOODLEY, Y. & CORTE, T. 2014. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 43, 1529-30.
- TROY, L. K., GRAINGE, C., CORTE, T. J., WILLIAMSON, J. P., VALLELY, M. P., COOPER, W. A., MAHAR, A., MYERS, J. L., LAI, S., MULYADI, E., TORZILLO, P. J., PHILLIPS, M. J., JO, H. E., WEBSTER, S. E., LIN, Q. T., RHODES, J. E., SALAMONSEN, M., WROBEL, J. P., HARRIS, B., DON, G., WU, P. J. C., NG, B. J., OLDMEADOW, C., RAGHU, G., LAU, E. M. T. & CRYOBIOPSY VERSUS OPEN LUNG BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE ALLIANCE, I. 2020. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*, 8, 171-181.
- UEDA, T., OHTA, K., SUZUKI, N., YAMAGUCHI, M., HIRAI, K., HORIUCHI, T., WATANABE, J., MIYAMOTO, T. & ITO, K. 1992. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis*, 146, 266-8.
- VASZAR, L. T., LARSEN, B. T., SWANSON, K. L., RYU, J. H. & TAZELAAR, H. D. 2018. Diagnostic utility of surgical lung biopsies in elderly patients with indeterminate interstitial lung disease. *Respirology*, 23, 507-511.
- WALSCHER, J., GROSS, B., EBERHARDT, R., HEUSSEL, C. P., EICHINGER, M., WARTH, A., LASITSCHKA, F., HERTH, F. J. F. & KREUTER, M. 2019. Transbronchial Cryobiopsies for Diagnosing Interstitial Lung Disease: Real-Life Experience from a Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Disease. *Respiration*, 97, 348-354.
- WALSH, S. L. F., LEDERER, D. J., RYERSON, C. J., KOLB, M., MAHER, T. M., NUSSER, R., POLETTI, V., RICHELDI, L., VANCHERI, C., WILSHER, M. L., ANTONIOU, K. M., BEHR, J., BENDSTRUP, E., BROWN, K. K., CORTE, T. J., COTTIN, V., CRESTANI, B., FLAHERTY, K. R., GLASPOLE, I. N., GRUTTERS, J., INOUE, Y., KONDOH, Y., KREUTER, M., JOHANNSON, K. A., LEY, B., MARTINEZ, F. J., MOLINA-MOLINA, M., MORAIS, A., NUNES, H., RAGHU, G., SELMAN, M., SPAGNOLO, P., TANIGUCHI, H., TOMASSETTI, S., VALEYRE, D., WIJSENBECK, M., WUYTS, W. A. & WELLS, A. U. 2019. Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 200, 1146-1153.
- WALSH, S. L. F., WELLS, A. U., DESAI, S. R., POLETTI, V., PICIUCCHI, S., DUBINI, A., NUNES, H., VALEYRE, D., BRILLET, P. Y., KAMBOUCHNER, M., MORAIS, A., PEREIRA, J. M., MOURA, C. S., GRUTTERS, J. C., VAN DEN HEUVEL, D. A., VAN ES, H. W., VAN OOSTERHOUT, M. F., SELDENRIJK, C. A., BENDSTRUP, E., RASMUSSEN, F., MADSEN, L. B., GOOPTU, B., POMPLUN, S., TANIGUCHI, H., FUKUOKA, J., JOHKOH, T., NICHOLSON, A. G., SAYER, C., EDMUNDS, L., JACOB, J., KOKOSI, M. A., MYERS, J. L., FLAHERTY, K. R. & HANSELL, D. M. 2016. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med*, 4, 557-565.

## 9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Dissertationsarbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin VIII - Medizinische Onkologie und Pneumologie unter Betreuung von J. Hetzel und M. Häntschel durchgeführt.

- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch J. Hetzel, A. Wells, U. Costabel und V. Poletti und M. Häntschel wurde unter Leitung von J. Hetzel erstellt. Der weitere Studienplan und zugehörige Ethikantrag wurden durch J. Hetzel entworfen.

- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland
- Prof. Dr. A. U. Wells, Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom.
- Prof. Dr. U. Costabel, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrlandklinik, Universitätsklinik Essen, Deutschland.
- Prof. V. Poletti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.

J. Hetzel, S. Tomassetti, C. Ravaglia, M. Böckeler, W. Spengler, M. Kreuter, R. Eberhardt, K. Darwiche, A. Torrego, V. Poletti und M. Häntschel führten die Bronchoskopien und TBLC durch.

- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland
- Dr. S. Tomassetti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Dr. C. Ravaglia, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Dr. M. Böckeler, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Dr. W. Spengler, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. M. Kreuter, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Röntgenstraße 1 69126 Heidelberg, Deutschland.
- Prof. Dr. R. Eberhardt, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Röntgenstraße 1 69126 Heidelberg, Deutschland.
- PD Dr. K. Darwiche, Zentrum für interventionelle Bronchologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Tüschener Weg 40 45239 Essen, Deutschland.
- Dr. Alfons Torrego, Feina Hospital Santa Creu I Sant Pau, Sant Quitiní 89 08026 Barcelona, Spanien.
- Prof. V. Poletti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.

F. Fend, A. Warth, A. Dubini, D. Theegarten und E. Lerma führten die Evaluation der Gewebeproben im IMDTD durch.

- Prof. Dr. F. Fend, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Liebermeisterstraße 8 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. A. Warth, AG Translationale Thoraxpathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Röntgenstraße 1 69126 Heidelberg, Deutschland.
- Dr. A. Dubini, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Prof. Dr. D. Theegarten, Zentrum für interventionelle Bronchologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Tüschener Weg 40 45239 Essen, Deutschland.
- Dr. E. Lerma, Feina Hospital Santa Creu I Sant Pau, Sant Quitiní 89 08026 Barcelona, Spanien.

M. Horger, C.-P. Heußel, S. Piciucchi und T. Franquet führten die Evaluation der HRCTs in der IMDTD durch.

- Prof. Dr. M. Horger, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Radiologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. C.-P. Heußel, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Röntgenstraße 1 69126 Heidelberg, Deutschland.
- Dr. S. Piciucchi, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Dr. T. Franquet, Feina Hospital Santa Creu I Sant Pau, Sant Quitiní 89 08026 Barcelona, Spanien.

Als Experten der cMDTD fungierten U. Costabel, A. Wells, T. Colby, A. Cavazza, S. Walsh und J. Verschakelen:

- Prof. Dr. U. Costabel, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrlandklinik, Universitätsklinik Essen, Deutschland.
- Prof. Dr. A. U. Wells, Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom.

- Dr. T. V. Colby, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, United States. Im Ruhestand.
- Dr. A. Cavazza, Abteilung für Pathologie, Arcispedale S. Maria Nuova, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italien.
- Prof. Dr. S.L.F. Walsh, Department of Radiology, Kings's College Hospital Foundation Trust, London, United Kingdom.
- Prof. Dr. J. Verschakelen, Department of Radiology, University Hospital Leuven, Belgien.

Die Datenpräsentation während der cMDDT erfolgte durch mich, J. Hetzel und M. Häntschel. Die Moderation wurde von V. Poletti übernommen.

- R. Musterle, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. V. Poletti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.

C. Ravaglia und S. Tomasetti führten während der cMDDT schriftliches Protokoll.

- Dr. C. Ravaglia, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Dr. S. Tomasetti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.

Das Onlineabstimmungsprogramm wurde von M. Buccioli entwickelt.

- M. Buccioli, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.

Teile der hier dargelegten Studie wurden im Vorfeld am 18.08.2020 hochrangig im European Respiratory Journal unter dem Titel „Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. veröffentlicht (Hetzel et al., 2020).

Die Datenerhebung, Datenanalyse, und statistische Auswertung der hierbei veröffentlichten Ergebnisse erfolgten durch J.Hetzel, M. Häntschel und mich mit Überprüfung durch R. Muche vom Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie.

- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- R. Musterle, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. Rainer Muche, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie/ Gruppe Biometrie, Universität Ulm, Schwabstraße 13 89075 Ulm, Deutschland.

Durch J. Hetzel, M. Häntschel, A. Wells, T. Colby und V. Poletti, U. Costabel und mich wurde die Dateninterpretation durchgeführt. Das Verfassen des veröffentlichten Manuskripts, sowie der beigefügten Graphiken und Tabellen erfolgte durch J. Hetzel, M. Häntschel, A. Wells, U. Costabel, T. Colby, V. Poletti und mich.

- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Dr. M. Häntschel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.

- Prof. Dr. A. U. Wells, Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, United Kingdom.
- Dr. T. V. Colby, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, United States. Im Ruhestand.
- Prof. V. Poletti, Dipartimento Toracico, Ospedale GB Morgagni L. Pierantoni Via Forlanini 34 47100, Forlì, Italien.
- Prof. Dr. U. Costabel, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrländische Universitätsklinik Essen, Deutschland.
- R. Musterle, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.

Über die veröffentlichten Ergebnisse hinaus wurden in der vorliegenden Dissertationsschrift alle erhobenen Stichprobenbeschreibungen und Häufigkeitsverteilungen, sowie der Updated Charlson Comorbidity Index (UCCI) des Patientenkollektivs durch mich erhoben, evaluiert und interpretiert. Zusätzlich erfolgte die statistische Erhebung, Auswertung und Analyse, sowie Interpretation der SLB-Indikationsstellung (Hypothese 3) und die sich daraus ergebenden Aspekte unter Berücksichtigung der TBLC Ergebnisse im diagnostischen Step-up-Prozess durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch J. Hetzel verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

- R. Musterle, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland.
- Prof. Dr. J. Hetzel, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen, Deutschland

Tübingen, den 04.04.2022

## **10 Veröffentlichungen**

„Transbronchial Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in Interstitial Lung Disease: a Prospective Multicenter Trial“ von Hetzel et al. veröffentlicht im European Respiratory Journal am 18.08.2020 (Hetzel et al., 2020).

## **11 Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Prof. Dr. J. Hetzel und meinem Betreuer Dr. M. Häntschel für die außerordentliche Betreuung im Rahmen meiner Doktorarbeit bedanken.