

Pathologe 2020 · 41:46–51

<https://doi.org/10.1007/s00292-019-00747-x>

Online publiziert: 28. Januar 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Stephan C. Schäfer^{1,2} · Manuela Funke-Chambour³ · Sabina Berezowska⁴¹ Institut für Pathologie im Medizin Campus Bodensee, Friedrichshafen, Deutschland² Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland³ Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz⁴ Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern, Schweiz

Idiopathische Lungenfibrose – Epidemiologie, Ursachen und klinischer Verlauf

Hintergrund

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine Erkrankung mit erbarmungslosem und heimtückischen Verlauf und einem bisherigen medianen Überleben von 2–3 Jahren vom Zeitpunkt der Diagnosestellung [21, 22]. Der natürliche Verlauf der Erkrankung kann sich bei einigen Patienten mit einer stetigen Verminderung der Lungenfunktion präsentieren, während bei anderen Patienten ein rapider Progress und/oder Episoden mit Exazerbationen im Vordergrund stehen, die nicht selten rasch zum Tode führen. Ob diese Unterschiede im Krankheitsverlauf auf verschiedene Phänotypen zurückzuführen sind oder auch von anderen Faktoren, wie zum Beispiel Umwelteinflüssen, Exposition zu pneumotoxischen Substanzen, ethnischen Unterschieden oder genetischen Veränderungen, beeinflusst werden, ist Gegenstand aktueller Forschung [14, 21, 22, 27].

Epidemiologie der IPF

Belastbare Daten zur Epidemiologie der IPF sind insofern kritisch zu interpretieren, da sich sowohl die Klassifikation der idiopathischen Pneumopathien („interstitial lung diseases“, ILD) als auch die diagnostischen Kriterien der IPF und insbesondere die diagnostischen Möglichkeiten in den letzten Jahrzehnten – teils mehrfach – geändert haben. Insbesondere bei Letztgenannten hat die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) die diagnostische Präzision deut-

lich verbessert. Vor diesem Hintergrund müssen vergleichende epidemiologische Daten früherer Jahrzehnte aufmerksam hinterfragt werden. Prävalenz und Inzidenz nehmen mit zunehmendem Alter zu und sind bei Männern höher als bei Frauen. Der Großteil der bislang vorliegenden Daten spricht von einer globalen Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der IPF.

Basierend auf einer systematischen Übersichtsarbeit zu Inzidenz und Mortalität der IPF unter Einbeziehung von 34 Studien aus 21 Ländern mit Daten, die zwischen 1968–2012 erhoben wurden, scheint die Mortalität in mehreren Ländern zu steigen. Hierbei waren die altersbezogenen Mortalitätsraten in Schweden, Spanien und Neuseeland (4,68; 5,38 und 5,55 pro 100.000 Personen) am niedrigsten und im Vereinigten Königreich (England und Wales), Japan und Schottland (9,84; 10,26 und 10,71 pro 100.000 Personen) am höchsten [6]. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass es sich um Daten aus einer Zeit vor Einführung der mittlerweile sehr gebräuchlichen antifibrotischen medikamentösen Therapie handelt, die daher nicht mehr den aktuell zu erwartenden Krankheitsverlauf widerspiegeln.

Die Todesursache ist in der Mehrheit der Fälle respiratorisches Versagen. Weitere Todesursachen sind koronare Herzkrankung, Lungenembolie und Lungenkarzinome [22].

Klinischer Verlauf der IPF

Die IPF ist gekennzeichnet durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion mit einer ausgeprägten Heterogenität bezüglich der Überlebensraten [21]. Patienten mit einer stetig moderaten Verschlechterung ihrer Lungenfunktion zeigen eine beginnende Dyspnoe 1–3 Jahre vor Diagnosestellung und ein gemäß älteren Studien medianes Überleben von 2–3 Jahren ab Zeitpunkt der Diagnosestellung. Daneben werden auch Langzeitüberlebende identifiziert sowie auch Patienten mit rasch progredientem Verlauf und wiederholten Exazerbationen, die schon innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung versterben. Die Gründe für die unterschiedlichen Phänotypen liegen möglicherweise in einem komplexen Zusammenspiel von Geschlecht, Alter, genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen.

Verschiedene Scores wurden entwickelt, um eine prognostische Verlaufsvoraussage machen zu können. Hierzu gehören z. B. der „composite physiological index“ (CPI) oder das Gender-Age-Physiology(GAP)-Modell. Es hat sich jedoch keiner von beiden definitiv durchgesetzt [11].

Pathogenese der IPF

Immunität, Entzündung

Die ehemals vorherrschende Meinung über die Genese der IPF als ausschließlich

immunvermittelte Erkrankung, die über eine chronische Entzündung in eine Fibrosierung des Lungenparenchyms übergeht, hat sich in den vergangenen Jahrzehnten als unzutreffend erwiesen. Derzeit sieht man die IPF als eine pathologische alveoläre Wundheilungsstörung mit fibroblastärer Proliferation mit fehlorganisierter Matrixablagerung auf dem Boden eines repetitiven Alveolarschadens unter Mitbeteiligung einer möglichen genetischen Prädisposition [14, 22]. Ein Schlüsselereignis in diesem Umdenken ist in der PANTHER-IPF-Studie zu sehen [7]. Hierbei wurde in einem Therapiearm eine antiinflammatorische Therapie mittels einer Kombination aus oralen Corticosteroiden, Azathioprin und N-Acetylcystein gegeben. Diese Kombination erwies sich nicht nur als völlig unwirksam, sondern führte auch zu einer höheren Mortalität und Hospitalisation innerhalb von durchschnittlich 32 Wochen. Der Arm wurde deshalb im Oktober 2011 vorzeitig gestoppt. Ebenfalls zeigte die Monotherapie mit N-Acetylcystein keinen Vorteil gegenüber der Placebogruppe [7].

Eine neue Ära der medikamentösen Therapie begann mit Einführung von Pirfenidon (EU-Zulassung 2011) und Nintedanib (EU-Zulassung 2014), beides Substanzen mit pleiotropen Wirkmechanismen, in deren Zentrum ein antifibrotischer Effekt steht. Nahezu alle derzeit in Entwicklung befindlichen Substanzen zielen auf Inhibition der Kollagen- und extrazellulären Matrixproduktion sowie Reparatur und Regeneration des Lungengewebes ab. Immunmodulatorische Effekte werden ebenfalls erprobt. Die antiinflammatorischen und immunsuppressiven Effekte werden hierbei kaum noch berücksichtigt. Allerdings können die aktuell zugelassenen Medikamente den Erkrankungsprozess nicht aufhalten oder gar umkehren, sondern lediglich den Progress verzögern, häufig unter Inkaufnahme zahlreicher unerwünschter Wirkungen, wie zum Beispiel Lichtüberempfindlichkeitsreaktionen, gastrointestinale Beschwerden und Erhöhung der Leberwerte.

Chronische immunologische Prozesse scheinen zwar eine Funktion in der Pathogenese der IPF zu besitzen,

der Stellenwert ist derzeit allerdings noch unklar. Lymphoide Aggregate, die im Randbereich von Fibroblastenfoci gefunden werden können, bestehen aus aktivierten CD3+-T-Lymphozyten, dendritischen Zellen und aktivierten CD20+-Zellen und sind suggestiv für eine lymphatische Neogenese [2, 17].

Zahlreiche Moleküle sind in dieser komplexen Orchestrierung der Pathogenese Gegenstand der aktuellen Forschung, darunter Toll-like-Rezeptoren (TLRs), MUC5B, MUC1 und chemotaktische Zytokine – um nur einige zu nennen. So könnte TLR4 – ähnlich wie für den Darm beschrieben – über Interaktionen mit dem Mikrobiom Einfluss auf die Homöostase des Alveolarepithels ausüben [13]. MUC5B ist die Hauptkomponente des Atemwegschleims und zusammen mit MUC1 das am stärksten exprimierte Muzin im unteren Respirationstrakt [5]. MUC5B spielt bei Gesunden eine wichtige Rolle in der unspezifischen Abwehr und ist in Lungen von IPF Patienten interessanterweise überexprimiert [24]. Chemotaktische Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Orchestrierung der chronischen Entzündung [8]. Aktivierung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Fibroblasten führen zu vermehrter Ablagerung von Matrixproteinen, vaskulärer Remodellierung, Neoangiogenese – hierin liegt einer der Wirkmechanismen des antineoangiogenetisch wirkenden Tyrosinkinaseinhibitors Nintedanib – und letztendlich fibrotischem Umbau. Zudem ist eine Lungenbeteiligung bei zahlreichen chronisch-entzündlichen und autoimmunen Grunderkrankungen beschrieben worden, wie z. B. rheumatische Erkrankungen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, systemische Sklerose, Polymyositis und Sarkoidose.

Genetische Faktoren

Die Tatsache, dass fibrosierende Lungenerkrankungen mehrere Mitglieder einer Familie betreffen können, deutet auf eine genetische Komponente in der Pathogenese der Erkrankung hin. Neuere Forschungsergebnisse konnten zeigen, dass die gleichen genetischen Mechanismen,

die in der familiären Lungenfibrose eine Rolle spielen, auch in den sporadisch auftretenden Formen interstitieller Lungenerkrankungen zu finden sind, insbesondere bei der IPF [14].

Die familiäre Lungenfibrose („familial pulmonary fibrosis“, FPF) ist definiert über das Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung bei 2 oder mehr Mitgliedern derselben Familie. Insgesamt zählt die FPF zu den seltenen Erkrankungen innerhalb einer Population, weist aber spezifische Besonderheiten auf. Die Erforschung der FPF hat damit auch das Verständnis für die Pathomechanismen der IPF deutlich vergrößert [9]. In FPF-Familien ist die Lungenfibrose die häufigste Diagnose, jedoch zeigt sich eine große Heterogenität bezüglich der Subtypen. In 45% der betroffenen Familien finden sich Patienten mit unterschiedlichen ILD(interstitielle Lungenerkrankung)-Subtypen [25]. Die betroffenen Familienmitglieder können neben der progressiven Lungenfibrose auch unter anderen Formen der ILD leiden, inklusive solchen mit bekannter Ursache, wie zum Beispiel chronischer Hypersensitivitätspneumonie [15, 29]. Je nach zugrunde liegender Definition und untersuchter Population zeigen bis zu 20% aller IPF-Patienten eine positive Familienanamnese oder einen Verwandten ersten oder zweiten Grades mit einer fibrosierenden Lungenerkrankung. Die familiäre Vorbelastung scheint hierbei einer der stärksten, wenn nicht gar der stärkste Risikofaktor für das Auftreten einer fibrosierenden Lungenerkrankung zu sein [4]. In FPF-Familien zeigen auch asymptotische Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Lungenfibrose vermehrt subklinische radiologische, histopathologische und/oder pathophysiologische Befunde [3, 9]. Die derzeit vorliegenden Studien zeigen jedoch eine starke Variabilität bezüglich der subklinischen Befunde in asymptotischen FPF-Familienmitgliedern, sodass derzeit kein Befund als spezifisch oder prognostisch belastbar angesehen werden kann. Folglich gibt es derzeit auch keine klaren Empfehlungen zu Art und Frequenz der Testung asymptotischer FPF-Familienmitglieder.

Eine Übersicht über die komplexen Pathomechanismen in der Entstehung der IPF zeigt **Abb. 1**.

Veränderungen im *MUC5B*-Gen

Das *MUC5B*-Gen codiert für das hoch glykosylierte Protein MUC5B, welches ein wichtiger Bestandteil des Schleims der Mundhöhle, der unteren Atemwege und der Zervix ist und eine zentrale Rolle in der unspezifischen Abwehr einnimmt [5, 23]. Im Jahr 2011 wurde ein Single-nucleotide-Polymorphismus (SNP) beschrieben, welcher sowohl mit FPF als auch mit sporadischer IPF assoziiert ist. Die Allelfrequenz dieses Polymorphismus beträgt 34% bei FPF und 38% bei IPF im Vergleich zu 9% bei der Kontrollgruppe. Das relative Risiko einer manifesten Erkrankung („odds ratio“) für heterozygote Träger in IPF bzw. FPF Patienten beträgt 9,0 bzw. 6,8; für homozygote Träger 21,8 bzw. 20,8. Der *MUC5B*-SNP führt zu einer Hochregulation und 14fach höheren Expression von MUC5B in Patienten mit Lungenfibrose verglichen mit gesunden Probanden [24]. Diese Assoziation konnte auch in nachfolgenden Studien aus verschiedenen Ländern bestätigt werden, wobei die Allelfrequenzen teils erheblich variierten [14]. Der *MUC5B*-Polymorphismus als Risikofaktor scheint spezifisch für bestimmte Subtypen fibrosierender Lungenerkrankungen zu sein wie FPF, IPF und chronische Hypersensitivitätspneumonie [12], nicht jedoch für eine Lungenbeteiligung bei anderen fibrosierenden Grunderkrankungen wie systemischer Sklerose oder Sarkoidose [26]. In neueren Studien konnte auch eine Assoziation zwischen den als Vorläuferläsion beschriebenen ILAs (radiologisch interstitielle Lungenabnormalitäten) und dem *MUC5B*-Polymorphismus aufgezeigt werden [1, 20]. Andere in der Literatur genannte genetische Varianten, die mit einer Lungenfibrose assoziiert werden, betreffen *TERT*-Gene, *SPPL2C* („signal peptidase like 2C“) und *TOLLIP* („TOLL interacting protein“) [16], wobei die Assoziation von *TOLLIP* in neueren Resequenzierungsstudien nicht mehr verifiziert werden konnte [14].

Pathologie 2020 · 41:46–51 <https://doi.org/10.1007/s00292-019-00747-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. C. Schäfer · M. Funke-Chambour · S. Berezowska

Idiopathische Lungenfibrose – Epidemiologie, Ursachen und klinischer Verlauf

Zusammenfassung

Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) nimmt aufgrund ihres unaufhaltsamen Verlaufs und ihrer besonderen medikamentösen Behandlung eine Sonderstellung unter den interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) ein. Mit einem medianen Überleben von nur ca. 2–3 Jahren nach Diagnosestellung hat die IPF eine schlechtere Prognose als viele Krebserkrankungen. Der klinische Verlauf ist individuell und insgesamt schwer prognostizierbar. Akute Exazerbationen im Krankheitsverlauf können zu einer Akzeleration und erhöhter Letalität führen. Im Gegensatz zu vielen anderen interstitiellen Lungenerkrankungen spricht die IPF nicht auf eine antiinflammatorische Therapie mit Corticosteroiden an, sondern erfordert eine spezifische medikamentöse Therapie. Diese kann die Erkrankung allerdings nicht heilen, sondern den Krankheitsverlauf nur verlangsamen. Die Lungentransplantation stellt die einzige kurative Maßnahme für die progressive Lungenfibrose dar. Die Ursachen der IPF mit den komplexen immunologischen Prozessen und die den

Verlauf beeinflussenden Faktoren sind im Fokus zahlreicher aktueller Studien. Hierbei werden sowohl Lebensstil und Umwelteinflüsse als auch genetische Faktoren für die Entstehung der IPF und deren individuellen Verlauf verantwortlich gemacht. Zigarettenrauch, pneumotoxische Medikamente und Inhalation von Stäuben gelten als bekannte Risikofaktoren. Inzwischen werden auch genetischen Faktoren und familiärer Belastung entscheidende Rollen zugeschrieben. In diesem Übersichtsartikel sollen zum besseren Verständnis ausgewählte Besonderheiten der IPF hervorgehoben werden, insbesondere in Bezug auf die zugrunde liegenden Mechanismen sowie den klinischen Verlauf und ihre Therapierbarkeit.

Schlüsselwörter

Interstitielle Lungenerkrankung · Epidemiologie · Pathogenese · Familiäre Lungenfibrose · Genetische Faktoren

Idiopathic pulmonary fibrosis—epidemiology, causes, and clinical course

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) plays a special role within the group of interstitial lung diseases (ILDs) due to its inexorable progression and its specific medical treatment. With a median survival of only 2–3 years from the time of diagnosis, the prognosis is worse than many carcinomas. In contrast to other ILDs, IPF does not respond to anti-inflammatory treatment with corticosteroids but rather demands a specific medical therapy. Even though this cannot cure the disease, it can prolong survival. Lung transplantation is the only cure for progressive lung fibrosis. The clinical course is individual and difficult to predict. Acute exacerbations accelerate the clinical course and lead to high mortality. The underlying pathomechanisms of IPF, with its complex immunological and inflammatory

processes and external impacts, have been the focus of recent research. Lifestyle and environmental influences are held responsible for much of its natural history. Smoking, pneumotoxic medications, and inhalation of dusts are well-known risk factors. Likewise, genetic and hereditary factors play a crucial role. This short review focuses on the peculiarities of IPF within the group of ILDs, especially in relation to its underlying mechanisms and clinical progression.

Keywords

Interstitial lung disease · Epidemiology · Pathogenesis · Familial lung fibrosis · Genetic factors

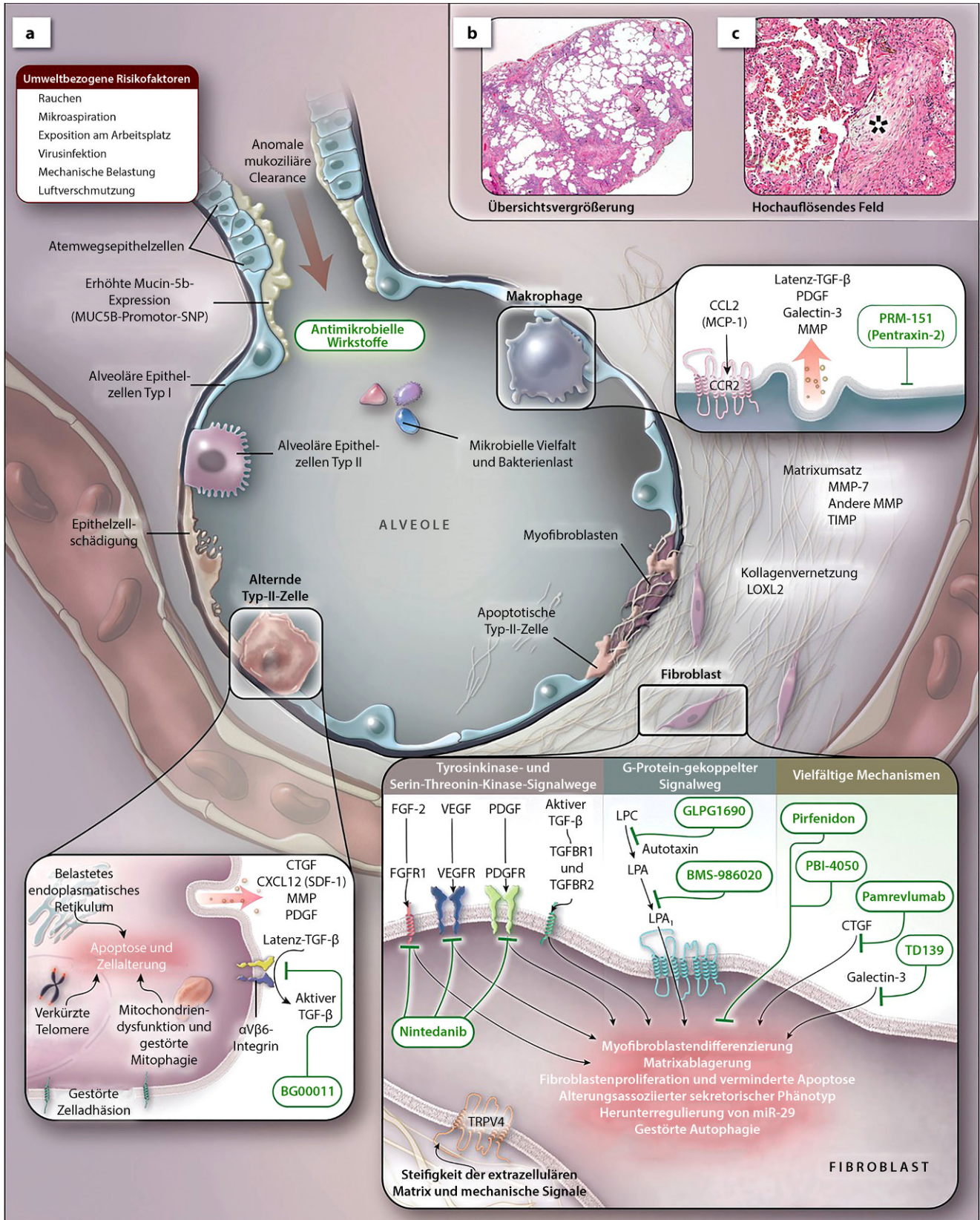


Abb. 1 ▲ Übersicht der verschiedenen Mechanismen in der Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose (IPF). Rezidivierende Epithelschäden, Alterungsprozesse des Alveolarepithels, profibrotische Mediatoren, Veränderungen im Mikrobiom und ein gestörtes Abwehrsystem spielen eine entscheidende Rolle. Potenzielle therapeutische Angriffspunkte sind grün unterlegt. Teilabbildung a fasst umweltbedingte Risikofaktoren zusammen. Teilabbildungen b (HE-Färbung, Übersichtsvergrößerung) und c (HE-Färbung, hochauflösendes Feld) zeigen ein histologisches UIP-Muster. Charakteristisch hierfür sind eine unregelmäßig verteilte, subpleural betonte Fibrose (b) mit Fibroblastenfoci (c, *Sternchen*). *CCL2* Chemokin(C-C-Motiv)-Ligand 2, *CCR2* Chemokin(C-C-Motiv)-Rezeptor 2, *CTGF* „connective tissue growth factor“ (Bindegewebewachstumsfaktor), *CXCL12* C-X-C-Motiv-Chemokin-Ligand 12, *FGF-2* „fibroblast growth factor 2“ (Fibroblastenwachstumsfaktor 2), *FGFR1* „fibroblast growth factor receptor 1“ (Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor 1), *LOXL2* „lysyl oxidase-like 2“ (Lysyloxidase-ähnliches Protein), *LPA* „lysophosphatidic acid“ (Lysophosphatidsäure), *LPA1* Lysophosphatidsäurerezeptor Typ 1, *LPC* Lysophosphatidylcholin, *MCP-1* „monocyte chemoattractant protein 1“, *MMP* Matrixmetalloproteinase, *PDGF* platelet-derived growth factor, *PDGFR* „platelet-derived growth factor receptor“, *SDF-1* „stromal cell-derived factor 1“ (aus Stromazellen stammender Faktor 1), *SNP* „single nucleotide polymorphism“ (Einzelnukleotidpolymorphismus), *TGF-β* „transforming growth factor β“ (transformierender Wachstumsfaktor β), *TGFB1* TGF-β-Rezeptor Typ 1, *TGFB2* TGF-β-Rezeptor Typ 2, *TIMP* „tissue inhibitor of metalloproteinases“ (gewebeständiger Inhibitor von Metalloproteinasen), *TRPV4* „transient receptor potential cation channel subfamily V member 4“, *UIP* „usual interstitial pneumonia“ (gewöhnliche interstitielle Pneumonie), *VEGF* „vascular endothelial growth factor“ (vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor), *VEGFR* VEGF-Rezeptor (Aus Lederer und Martinez [10])

Genetische Alterationen als Prognosefaktoren

Lungenfibrosepatienten mit der genannten *MUC5B*-Mutation und auch bestimmten *TOLLIP*-Mutationen haben eine bessere Prognose bezüglich Überleben verglichen mit Patienten ohne die entsprechenden Mutationen [16, 19]. Insbesondere zeigte eine retrospektive Auswertung der Daten der PANTHER-IPF-Studie, dass Patienten mit bestimmten *TOLLIP*-Genotypen (TT-Genotyp), die eine N-Acetylcystein-Monotherapie erhielten, eine bessere Prognose bezüglich Transplantation, Hospitalisation

und Krankheitsprogress aufwiesen als mit CC-*TOLLIP*-Genotypen [18]. Die Wertigkeit von *TOLLIP* wird aktuell jedoch hinterfragt [14].

Mutationen im *TERT*-Gen oder anderen telomerassoziierten Genen können sowohl bei sporadischer IPF als auch bei FPF gefunden werden. Lungenfibrosepatienten mit Mutationen in telomerassoziierten Genen zeigen einen schneller progressiven Verlauf und ein kürzeres medianes Überleben [15]. Patienten, die unter Dyskeratosis congenita leiden und somit eine gestörte Telomerasefunktion aufweisen, können eine Lungenfibrose vor dem 40. Lebensjahr, manchmal schon im Kindesalter, entwickeln. Bis zu 50% der IPF-Patienten haben eine altersnormalisiert verkürzte Telomerlänge (<10. Perzentile) und einen damit einhergehend schlechteren Krankheitsverlauf [12].

Die noch sehr jungen Daten bezüglich der genetischen Faktoren bei fibrosierenden Lungenerkrankung lassen jedoch derzeit noch keine Empfehlungen bezüglich Testung oder Therapie zu, können aber als wichtiger Schritt zum besseren Verständnis interstitieller Lungenerkrankung angesehen werden. Innovative Ansätze werden erprobt [28]. Zukünftige Forschung in dieser Richtung wird hoffentlich zu einer besseren Risikostratifizierung und möglicherweise zu neuen, besseren Therapien führen.

Fazit für die Praxis

- Ältere epidemiologische Daten lassen sich nur schwer mit derzeitigen Daten vergleichen, da sich die Diagnosekriterien geändert haben und die Diagnostik durch technische Weiterentwicklung verbessert wurde.
- Die Ergebnisse der PANTHER-IPF-Studie haben zu einem Umdenken in Bezug auf die Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) geführt, weg von der Idee einer chronisch inflammatorischen Erkrankung und hin zu einer chronisch-fibrosierenden Erkrankung mit komplexen Mechanismen.
- In den letzten Jahren wurden vermehrt genetische Veränderungen (*MUC5B*, *TERT*) im Zusammenhang

mit sporadischer und familiärer Lungenfibrose beschrieben.

- Genetische Veränderungen können womöglich zukünftig als Biomarker im Verlauf und Therapie der IPF herangezogen werden.

Korrespondenzadresse



**PD Dr. med.
Stephan C. Schäfer**
Institut für Pathologie im
Medizin Campus Bodensee
Röntgenstraße 2,
88048 Friedrichshafen,
Deutschland
stephan.schaefer@pathologie-
fn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. C. Schäfer, M. Funke-Chambour und S. Berezowska geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Araki T, Putman RK, Hatabu H et al (2016) Development and progression of interstitial lung abnormalities in the Framingham heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 194:1514–1522
2. Depianto DJ, Chandriani S, Abbas AR et al (2015) Heterogeneous gene expression signatures correspond to distinct lung pathologies and biomarkers of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 70:48–56
3. Diaz De Leon A, Cronkhitte JT, Yilmaz C et al (2011) Subclinical lung disease, macrocytosis, and premature graying in kindreds with telomerase (*TERT*) mutations. *Chest* 140:753–763
4. Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR et al (2011) Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 105:1902–1907
5. Hackett NR, Butler MW, Shaykhiev R et al (2012) RNA-Seq quantification of the human small airway epithelium transcriptome. *BMC Genomics* 13:82
6. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R et al (2015) Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 46:795–806
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (2012) Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 366:1968–1977
8. Koelink PJ, Overbeek SA, Braber S et al (2012) Targeting chemokine receptors in chronic inflammatory diseases: an extensive review. *Pharmacol Ther* 133:1–18

9. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF et al (2015) Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 191:417–426
10. Lederer DJ, Martinez FJ (2018) Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 378:1811–1823
11. Lee SH, Park JS, Kim SY et al (2018) Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 8:4784
12. Ley B, Newton CA, Arnoold I et al (2017) The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 5:639–647
13. Mercer PF, Chambers RC (2016) Innate immune signaling and stem cell renewal in idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Med* 22:1210–1212
14. Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV et al (2019) Resequencing study confirms that host defense and cell senescence gene variants contribute to the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 200:199–208
15. Newton CA, Batra K, Torrealba J et al (2016) Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 48:1710–1720
16. Noth I, Zhang Y, Ma SF et al (2013) Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 1:309–317
17. Nuovo GJ, Hagood JS, Magro CM et al (2012) The distribution of immunomodulatory cells in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mod Pathol* 25:416–433
18. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ et al (2015) TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1475–1482
19. Peljto AL, Selman M, Kim DS et al (2015) The MUC5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican cohort but is rare among Asian ancestries. *Chest* 147:460–464
20. Putman RK, Hatabu H, Araki T et al (2016) Association between interstitial lung abnormalities and all-cause mortality. *JAMA* 315:672–681
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al (2018) Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 198:e44–e68
22. Richeldi L, Collard HR, Jones MG (2017) Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 389:1941–1952
23. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA et al (2014) Muc5b is required for airway defence. *Nature* 505:412–416
24. Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al (2011) A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 364:1503–1512
25. Steele MP, Speer MC, Loyd JE et al (2005) Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1146–1152
26. Stock CJ, Sato H, Fonseca C et al (2013) Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 68:436–441
27. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ et al (2012) Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. *Respir Med* 106:588–593
28. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D et al (2016) Danazol treatment for telomere diseases. *N Engl J Med* 374:1922–1931
29. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ et al (2007) Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:7552–7557



Kostenloser Service: Veranstaltungstermine online



Per QR-Code direkt zum Online-Veranstaltungskalender

Auf www.springermedizin.de/veranstaltungskalender finden Sie weitere Veranstaltungshinweise aus zahlreichen Fachgebieten. Außerdem haben Sie die Möglichkeit, eigene Veranstaltungen anzukündigen.