

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der exogen- allergischen Alveolitis (EAA)

*unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für
Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.*



**Leitlinienkoordination und
wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. med. Dirk Koschel**

Direktor Pneumologie Ostdeutsches Lungenzentrum,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische
Universität Dresden und Fachkrankenhaus Coswig



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.



DGAUM
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
ARBEITSMEDIZIN UND UMWELTMEDIZIN



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.



DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT
Gesellschaft für diagnostische Radiologie e.V.



“Diagnostik und Therapie der exogen-allergischen Alveolitis“

S2k-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und der Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.

Autoren: Koschel D^{1,2,3}, Behr J^{4,5}, Berger M^{6,7}, Bonella F⁸, Hamer OW^{9,10}, Joest M¹¹, Jonigk D^{5,12}, Kreuter M¹³, Leuschner G^{4,5}, Nowak D¹⁴, Raulf M¹⁵, Rehbock B¹⁶, Schreiber J¹⁷, Sitter H¹⁸, Theegarten D¹⁹, Costabel U⁸

1 Abteilung Innere Medizin und Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Lungenzentrum, Coswig

2 Bereich Pneumologie, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden

3 Ostdeutsches Lungenzentrum (ODLZ)

4 Medizinische Klinik und Poliklinik V, LMU Klinikum der Universität München, München

5 Deutsches Zentrum für Lungenforschung

6 Lungenklinik, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Köln

7 Lehrstuhl für Pneumologie, Universität Witten/Herdecke Fakultät für Gesundheit, Köln

8 Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen, Essen

9 Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

10 Abteilung für Radiologie, Lungenfachklinik Donaustauf, Ludwigstraße 68, 93093, Donaustauf

11 Praxis für Pneumologie und Allergologie, Bonn

12 Institut für Pathologie, RWTH Aachen Universität, Aachen

13 Lungenzentrum Mainz, Klinik für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, Marienhaus Klinikum Mainz und Klinik für Pneumologie, ZfT, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

14 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU München, München

15 Abteilung Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie, Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum

16 Privatpraxis für Diagnostische Radiologie und Begutachtung, Berlin

17 Universitätsklinik für Pneumologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

18 Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg, Marburg

19 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Essen

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

(federführende Fachgesellschaft)

und

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)

Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP)

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 29.04.2024 bis 21.05.2024 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Koordinator: Prof. Dr. med. Dirk Koschel, Direktor Pneumologie Ostdeutsches Lungenzentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden und Fachkrankenhaus Coswig, dirk.koschel@ukdd.de



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Definition / Klassifikation und klinischer Verlauf
3. Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathogenese
4. Krankheitsbilder und Antigenquellen
5. Diagnostik
 - 5.1 Identifizierung des verursachenden Antigens bzw. der Antigenquelle
 - 5.1.1 Anamnese
 - 5.1.2 Umweltdiagnostik / Biosampling
 - 5.1.3 Spezifische IgG-Antikörper
 - 5.1.4 Sonstige Laborparameter
 - 5.2 Lungenfunktion
 - 5.3 Radiologie
 - 5.3.1 Röntgen-Thorax
 - 5.3.2 Computertomographie des Thorax
 - 5.4 BAL
 - 5.5 Histopathologie
 - 5.5.1 Biopsieverfahren
 - 5.5.2 Histopathologische Befunde
 - 5.6 Inhalative Provokation
 - 5.7 Karenztest
 - 5.8 Diagnosestellung
 - 5.9 Differenzialdiagnostik
6. Therapie und Prävention
 - 6.1 Akute EAA
 - 6.2 Chronische EAA
7. Prognoseparameter
8. Besonderheiten der EAA als Berufskrankheit

1. Einleitung

In Deutschland wurden zuletzt 2007 Empfehlungen zur Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) publiziert [1]. Die vorliegende S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der exogen-allergischen Alveolitis ersetzt diese Empfehlungen zur Diagnostik und ergänzt diese einerseits explizit um den Aspekt der chronischen, insbesondere chronisch-fibrotischen Form der EAA und andererseits erstmals um Therapieempfehlungen. Für die Leitlinie wurden auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz **und** ergänzend mit den Erfahrungen von Experten 12 konsentiertere Empfehlungen erstellt, die wichtige zusammenfassende Aussagen zur Diagnosefindung, Indikationsstellung und therapeutischen Strategien bei Patienten mit einer EAA enthalten. Besonderer Wert wurde auf die zum Teil sehr unterschiedlichen klinischen Verläufe (akut und chronisch) und deren Besonderheiten (inflammatorisches Muster und/oder fibrotisches Muster) gelegt, die differenzialdiagnostische Herausforderungen bieten und schließlich auch zu differenzialtherapeutische Vorgehensweisen führen. Die Leitlinie wird neben allgemeinen Informationen (Diagnose, Klassifikation, klinischer Verlauf, Epidemiologie, Pathogenese, Risikofaktoren, Prognose und Besonderheiten als Berufskrankheit) eine Vielzahl von verschiedenen klinischen Bildern einer EAA, teils ausführlich, teils tabellarisch darstellen. Im Mittelpunkt stehen dann verschiedene diagnostische Schritte und unterschiedliche therapeutische Ansatzpunkte. Die Hintergrundtexte dienen dem vertieften Verständnis und dem Umgang mit den Empfehlungen. Insbesondere weitere aktuell existierende internationale Leitlinien zur Diagnose der EAA und deutsche Leitlinien zur Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) allgemein sowie zur medikamentösen Therapie fibrotischer ILDs wurden als Grundlage dieser Leitlinie integriert und berücksichtigt [2–6].

Was ist neu?

- Neue Definition der Einteilung des klinischen Verlaufs in akute und chronisch nicht-fibrotische, bzw. chronisch fibrotische EAA
- Empfehlungen teilweise explizit getrennt für akute und chronische EAA, insbesondere für chronisch fibrotische EAA
- Darstellung und Auflistung genetischer Befunde als Risikofaktoren der EAA
- Umfangreiche Tabelle von Krankheitsbildern in alphabetischer Reihenfolge mit entsprechenden Antigenen und Antigenquellen einer EAA sowie zusätzlich geordnet nach Antigen-Kategorien
- Hinweise zur Umweltdiagnostik, bzw. Biosampling

- Standardisierter Fragebogen zur Erkennung einer möglichen Antigenquelle, bzw. eines potenziell auslösenden Antigens empfohlen
- Verwendung spezifischer IgG-Antikörper mit publizierten Grenzwerten empfohlen
- Erläuterung von Begrifflichkeiten der HRCT-Zeichen bei EAA, Verteilung und pathophysiologisches Korrelat
- Einteilung der radiologischen HRCT-Beurteilung in rein inflammatorische und fibrotische EAA
- Empfehlung zur Beurteilung und Gewichtung der inflammatorische Komponente bei fibrotischer EAA im HRCT
- Keine Verwendung des CD4/CD8-Quotient in der BAL-Analyse für Diagnosestellung einer EAA empfohlen
- Differenzierte Empfehlung zur Histologiegewinnung mittels transbronchialer Zangen- oder Kryobiopsie, bzw. chirurgischer Lungenbiopsie
- Keine Empfehlung zur inhalative Provokationstestung bei chronischer EAA
- Diagnosekriterien getrennt für akute, bzw. nicht-fibrotische EAA und chronisch fibrotische EAA
- Differenzierte Empfehlung zur antiinflammatorischen und/oder antifibrotischen Therapie der chronisch fibrotischen EAA
- Darstellung unterschiedlicher Prognoseparameter der EAA
- Bedeutung der EAA als Berufserkrankung

2. Definition / Klassifikation und klinischer Verlauf

2.1 Definition

Die exogen-allergische Alveolitis (EAA, engl.: *hypersensitivity pneumonitis*) ist definiert als eine Lungenerkrankung, die durch eine immunologisch bedingte Entzündungsreaktion des Lungenparenchyms und der terminalen Bronchiolen charakterisiert ist und mit verschiedenen klinischen Bildern in Erscheinung treten kann. Die nicht IgE-vermittelte allergische Reaktion wird durch die Inhalation von Antigenen bei zuvor sensibilisierten und prädisponierten Personen hervorgerufen.

Als Antigene fungieren überwiegend hochmolekulare (Glyko-)Proteine aus mikrobiellen, tierischen oder pflanzlichen Quellen, seltener niedermolekulare chemische Stoffe. Die häufigsten Krankheitsbilder sind die Vogelhalterlunge und die Farmerlunge. Das klinische Erscheinungsbild der unterschiedlichen Verlaufsformen (akute oder chronische EAA, bzw.

nicht-fibrotische oder fibrotische EAA) ist oft uncharakteristisch und bietet eine Reihe von Differenzialdiagnosen.

2.2 Klassifikation und klinischer Verlauf

Früher wurde in der Regel ein akuter, subakuter und chronischer Verlauf der EAA unterschieden [7]. Da ein subakuter Verlauf in einer Cluster-Analyse von 168 EAA-Patienten schwierig zu definieren war, wurde später nur noch ein akuter von einem chronischen Verlauf unterschieden [8]. Unter Berücksichtigung der Progredienz der Erkrankung unterteilten manche Autoren in älteren Publikationen auch in einen akut-intermittierenden, akut-progredienten, chronisch-progredienten und chronisch-nichtprogredienten bzw. chronisch-residuellen klinischen Verlauf [9–11]. Der klinische Verlauf kann prinzipiell von Antigenart, Expositionsintensität, Expositionsdauer und Expositionshäufigkeit abhängen. Auch kann es zu Überlappungen der klinischen Verläufe kommen [12].

Aktuell wird häufig aufgrund von radiologischen und ggf. histopathologischen Befunden nur noch ein nicht-fibrotischer von einem fibrotischen klinischen Verlauf differenziert, da diese Einteilung auf objektivierbaren Befunden basiert und für das Management sowie auch für die Prognose von größerer Bedeutung ist [3,13,14].

Für die Beibehaltung der Einteilung in eine akute und chronische EAA spricht allerdings, dass einerseits mit dem Begriff „akute EAA“ typische „Ausbrüche“ einer EAA im beruflichen oder privaten Umfeld besser beschrieben werden können und andererseits auch eine chronische EAA nicht-fibrotisch verlaufen kann (Abb. 1) [15].

Abb. 1: Klinische Einteilung der exogen-allergischen Alveolitis

2.2.1 Akute EAA

Die akute Verlaufsform der EAA ist dadurch gekennzeichnet, dass es 3–12 h nach einer wiederholten und intensiven Antigenexposition zu plötzlichen grippeähnlichen Symptomen mit Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Atemnot mit unproduktivem Husten, Brustenge und Abgeschlagenheit kommt. Bei der klinischen Untersuchung fällt häufig ein inspiratorisches Knisterrasseln über der Lunge auf. Nach Antigenkarenz werden

die Patienten in der Regel innerhalb von 24–48 h auch ohne medikamentöse Therapie wieder beschwerdefrei. Die klinische Ausprägung der Symptome führt häufig zur Hospitalisierung der Patienten [16–18].

2.2.2 Chronische EAA

Die chronische EAA kann einerseits durch eine lang andauernde, kontinuierliche, aber geringe Antigenexposition entstehen (chronisch schleichende EAA), andererseits aber auch durch rezidivierende, nicht erkannte akute/subakute klinische Verläufe (chronisch rezidivierende EAA). Vor allem bei der chronisch schleichenden EAA steht oftmals klinisch nur die zunehmende Belastungsdyspnoe im Vordergrund und beim ärztlichen Erstkontakt kann bereits eine fortgeschrittene Lungenfibrose vorliegen [19]. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen chronisch-fibrotischen Lungenerkrankungen, v. a. zur idiopathischen Lungenfibrose, kann dann schwierig sein. Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sind bei bis zu 50 % der Patienten mit chronischer EAA festzustellen und weisen auf einen prognostisch ungünstigen Verlauf hin [20]. Die chronische EAA ist häufig durch eine progrediente fibrotische interstitielle Lungenerkrankung gekennzeichnet [19].

Vor allem bei der chronischen Farmerlunge kann aber auch seltener die Ausbildung eines Lungenemphysems im Vordergrund stehen [21,22].

Frage 1	
Soll der klinische Verlauf einer EAA in akut und chronisch klassifiziert werden, oder in nicht-fibrotisch und fibrotisch?	
Empfehlung	
E1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die EAA sollte, insbesondere auch unter arbeitsmedizinischen Gesichtspunkten, zunächst nach dem zeitlichen Verlauf in eine akute und chronische Form unterteilt werden. 2. Die chronische EAA sollte in eine fibrotische und nicht-fibrotische Form unterschieden werden, um der prognostischen und therapeutischen Bedeutung einer Fibrosierung gerecht zu werden.
Starker Konsens (100%)	

3. Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathogenese

3.1. Epidemiologie

Die Prävalenz der EAA ist von Umweltfaktoren, wie Antigenkonzentration, Häufigkeit und Dauer der Antigenexposition, Antigenlöslichkeit, Partikelgröße, klimatischen Verhältnissen, aber auch von sozialen und kulturellen Bedingungen sowie dem Rauchverhalten abhängig. Auch methodische Probleme der Datengewinnung erschweren eine genaue Aussage über die Prävalenz der EAA.

Prävalenzdaten aus Querschnittsuntersuchungen beruhen meist auf Fragebögen und ggf. zusätzlich auf Daten von serologischen Bestimmungen sowie klinischen Untersuchungen und führen oft zu falsch hohen Angaben, da die klinische Symptomatik der EAA eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen zulässt [23]. Allerdings ist auch eine Unterschätzung der Prävalenz chronischer Verlaufsformen möglich, da die Differenzialdiagnostik zu idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) schwierig sein kann [24].

Die EAA ist meist eine Erkrankung des Erwachsenenalters und betrifft alle Geschlechter. Erkrankungen von Kindern wurden kasuistisch beschrieben [25,26]. In einer größeren Kohorte betrug das mittlere Alter 52 Jahre. 58% der Patienten waren weiblich, wobei in jüngeren Jahren Männer überwogen [27]. Im Gegensatz zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen tritt die EAA überwiegend bei Nichtrauchern auf [28,29].

Die EAA zählt zu den seltenen Erkrankungen. In England wurde zwischen 1991 und 2003 eine stabile Inzidenz mit ca. 1 Neuerkrankung pro 100.000 Einwohnern/Jahr in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen [28]. Auch aktuellere Daten zeigen in Dänemark im Zeitraum von 1998 bis 2010 eine ähnliche jährliche Inzidenz von 1,16 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und in den USA im Zeitraum 2004 bis 2013 sogar von 1,28-1,94 pro 100.000 Einwohnern [27,30]. In Registerstudien zu interstitiellen Lungenerkrankungen variieren die Angaben zu einer EAA deutlich zwischen 1,5 bis 47,3 % aller Patienten [31,32].

Bezüglich einzelner Krankheitsbilder der EAA liegen die meisten Prävalenzdaten zur Farmerlunge und Vogelhälterlunge vor. Die Prävalenz der Farmerlunge wird in der Allgemeinbevölkerung mit 0,01–2 % angegeben [33,34], bei Landwirten mit 0,25–10,4 % [35–43]. Bei Wellensittichhaltern gibt es Prävalenzdaten von 3,4 % [44] und bei Taubenzüchtern sogar bis 21 % [45–47].

In Großbritannien wird die Inzidenz der berufsbedingten EAA mit 1 – 2 / Mio Berufstätige / Jahr angegeben. Aber auch hier ist eine Dunkelziffer wahrscheinlich [48].

3.2. Risikofaktoren

Aufgrund der Tatsache, dass nur wenige Patienten eine EAA nach Exposition entwickeln, wird unter anderem ihre Entstehung auf dem Boden einer genetischen Prädisposition vermutet. Tabelle 1 fasst wesentliche Studien zu genetischen Befunden zusammen, deren Auftreten mit der Entstehung oder Prognose einer EAA korrelieren.

Tabelle 1: Auswahl an wichtigen genetischen Befunden als Risikofaktoren einer EAA

Studie	Fallzahl und EAA-Typ	Genetischer Befund
Rittner C et al, 1983 [49]	52 mit Taubenzüchterlunge, 64 asymptotische Taubenzüchter	Erhöhte HLA-DR3 Genfrequenzen
Ando M et al, 1989 [50]	66 mit japanische Sommer-Typ-EAA, 462 gesunde Kontrollen	Erhöhtes HLA-DQw3 Antigen
Camarena A et al, 2001 [51]	44 mit Vogelhalterlunge, 50 asymptotische Taubenzüchter und 99 gesunde Kontrollen	Genetische Faktoren in der MHC II Region und TNF-alpha Polymorphismus
Aquino-Galvez A et al, 2008 [52]	73 mit Vogelhalterlunge, 58 gesunde Kontrollen	TAP 1 Gen (MHC II Gene) Polymorphismus
Camarena A et al, 2010 [53]	50 mit Vogelhalterlunge, 50 asymptotische Vogelhalter	PSMB8 und PSMB9 Gen Polymorphismus
Falfán-Valencia R et al, 2014 [55]	19 familiäre EAA-Fälle (9 Familien), 25 gesunde Angehörige und 246 gesunde Kontroll-Personen	HLA-DRB Varianten und Polymorphismus im TNF α -Promotorgen vermehrt bei EAA
Newton CA et al, 2016 [57]	115 mit Lungenfibrose und Telomeropathie, davon 9 mit EAA	Telomeropathien durch genetische Varianten in den Telomerregionen
Ley B et al, 2017 [59]	Zwei Kohorten (145 und 72) mit chronischer EAA	Gehäuftes Vorkommen von MUC5b rs3570590
Ley B et al, 2019 [60]	Zwei Kohorten (144 und 209) mit chronischer EAA	Gehäufte Telomeropathien durch genetische Varianten in den Telomerregionen
Furusawa C et al, 2020 [61]	82 mit chronischer EAA, 103 mit IPF und 103 gesunde Kontrollen	MUC5b mRNA Expression assoziiert mit Fibrose und Honeycombing

Abbasi A et al, 2022 [62]	75 mit fibrotischer EAA, 84 IPF und 194 gesunde Kontrollen	Genpolymorphismen (SNP) der Surfactant- Protein-kodierenden Gene assoziiert mit gehäuften oder verminderten Auftreten einer fibrotischen EAA im Vergleich zu IPF
------------------------------	---	---

Es konnte festgestellt werden, dass Polymorphismen bei EAA-Patienten oft zeitgleich an unterschiedlichen Genen vorliegen, sodass von einem Zusammenspiel unterschiedlicher genetischer Veränderungen auszugehen ist [51]. Auch die Tatsache, dass familiäre Häufungen dokumentiert werden konnten, unterstreicht die Hypothese einer genetischen Disposition [63–65].

Bei der EAA wurden sowohl häufige als auch seltene Genvarianten beschrieben. Die Varianten befinden sich hauptsächlich innerhalb des Haupthistokompatibilitätskomplexes einschließlich der TNF-Gen-Promoterregion. HLA-DRB1 und HLA-DR3 Varianten sind bei Vogelhalter-Lunge beschrieben, HLA-DQ3 bei Sommertyp-EAA und Varianten in den HLA-A, -B und -C Loci bei Farmerlunge [55]. Ähnlich wie bei IPF wurde das Minor-Allel T im MUC5B Polymorphismus bei chronischer EAA häufiger als bei gesunden Kontrollen nachgewiesen [59]. Es konnten vergleichbare Genexpressionen zwischen der IPF und der chronischen EAA gezeigt werden, die zum Beispiel für die Kollagenbildung verantwortlich sind [57]. Genpolymorphismen in den Surfactant-Protein-kodierenden Genen (SFTPs), die für die Biosynthese des Surfactants relevant sind, zeigen eine Assoziation mit erniedrigtem, bzw. erhöhtem Risiko eine fibrotische EAA zu entwickeln im Vergleich zu IPF [62]. Telomer-Dysfunktionen aufgrund von Varianten in den Telomer-Genen TERT, RTEL, and PARN sind bei EAA-Patienten ebenfalls beschrieben worden und sind mit einer ungünstigen Prognose sowie verminderter Toleranz für immunsuppressive Therapien assoziiert [60].

Neben genetischen Varianten werden auch andere Risikofaktoren diskutiert. In einer Studie aus 2007 konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen von fetalem Mikrochimärismus die EAA mit einem schweren Verlauf assoziiert ist [66]. Darüber hinaus liegen Daten vor, die nahe legen, dass eine intensive Antigenexposition zu einer Verschlechterung einer bestehenden EAA führen kann [67]. Zudem stellen Infekte der oberen Atemwege durch Viren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Lungenfibrose dar [68]. Sie lösen eine erhöhte Expression von MHC-Klasse-II-Proteinen aus, die wiederum die Bildung von

Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor (TNF) und Interferon-gamma bewirken, was Inflammation und Zellschaden für die Alveolen bedeutet [69].

Auch Pestizide können durch die Zytokine TNF-alpha, IL-2 und IL-4 zu einer vermehrten Inflammation führen und somit einen Risikofaktor für die Entstehung einer EAA darstellen [70].

Rauchen ist mit einem verminderten Risiko für eine EAA verbunden. Immunsuppressive Eigenschaften des Rauchens, v. a. des inhalierten Nikotins, auf die Funktion der Alveolarmakrophagen werden hierfür verantwortlich gemacht, wie z. B. die reduzierte Bildung des proinflammatorischen Zytokins TNF- α oder reduzierte Expression B7 kostimulierender Moleküle (CD80, CD86) [71]. Es konnte gezeigt werden, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern nach einer hohen Antigenexposition geringere Mengen messbarer spezifischer Antikörper im Blut aufwiesen [29,72,73]. Allerdings ist eine chronisch fibrotische EAA häufiger mit Rauchen assoziiert [74–76].

Risikofaktoren für einen schweren, potenziell letalen Verlauf einer chronischen EAA sind höheres Alter, männliches Geschlecht und ein UIP-Muster in der HR-CT [77].

3.3 Pathogenese

Die Pathogenese der EAA ist bislang nicht vollständig geklärt. Sie wird als komplexe Immunkrankheit mit einer Kombination von humoralen (Typ III) und zellvermittelten (Typ IV) Reaktionsabläufen nach Inhalation von Antigenen mit einer Partikelgröße $< 5 \mu\text{m}$ beschrieben. Für die Erkennung der verschiedenen Antigene und anschließende Initiierung der inflammatorischen Reaktion sind sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR) verantwortlich, insbesondere TLR2 [78].

In den ersten 48 h nach Antigenexposition ist mittels BAL eine IL-8 gesteuerte neutrophile Alveolitis nachweisbar [79–81]. Anschließend dominiert bei der akuten EAA eine Th1-Immunreaktion. Aktivierte Alveolarmakrophagen sezernieren proinflammatorische Zytokine, die wiederum die Th1-Lymphozyten zur Bildung von INF- α stimulieren, welches notwendig für die Granulombildung im Lungenparenchym ist. Th1-Zytokine (TNF- α , INF- γ , IL-12, IL-18) führen letztlich zu der im Vordergrund stehenden lymphozytären Infiltration mit überwiegend CD8⁺-Lymphozyten [80,82]. Dementsprechend ist die EAA durch eine ausgeprägte lymphozytäre Alveolitis in der BAL 48–72 h nach Antigenexposition gekennzeichnet.

Neben der Th1-Immunreaktion haben auch Th17-Lymphozyten eine Bedeutung in der

Pathogenese der EAA und hängen wahrscheinlich mit dem Schweregrad der Erkrankung zusammen [80,83]. Funktionell eingeschränkte regulatorische T-Zellen (Treg-Lymphozyten) sind bei EAA-Patienten nachweisbar und sind möglicherweise mit einer Antigentoleranz bei asymptomatisch Exponierten assoziiert [84].

Spezifische IgG-Antikörper, die durch aktivierte B-Lymphozyten gebildet werden, gelten als Expositionsmarker, deren eigentliche pathogenetische Rolle nicht geklärt ist, da sie auch regelhaft bei gesunden exponierten Personen vorkommen können [85].

Unklar ist auch, warum einige Patienten eine chronische EAA mit Lungenfibrose entwickeln. Bei Patienten mit einer chronischen EAA kommt es zu einem Th2-Switch in der Immunantwort, der auch bei der IPF dominiert [86]. Vor allem auch bei Patienten mit chronischer EAA und histologischem Nachweis eines UIP-Musters wurde eine dominierende Th2-Immunreaktion im Lungengewebe gefunden [87]. Diese Th2-Immunreaktion wurde auch durch Lymphozytencharakterisierung in der BAL von Patienten mit chronischer EAA bestätigt [88]. Neben IL-17 scheint auch eine übermäßige Apoptose von Epithelzellen und eine gesteigerte Fibroblasten-Aktivität eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Lungenfibrose bei EAA zu spielen [89–91].

Bei einem erheblichen Teil der EAA-Patienten lässt sich trotz umfassender Suche ein auslösendes Antigen nicht nachweisen und andererseits werden Krankheitsbilder, die radio- und histomorphologisch einer fibrotischen EAA entsprechen, auch in Fällen von familiärer Lungenfibrose berichtet. Häufig wird in diesen Fällen vermutet, dass das auslösende Antigen nicht gefunden wurde. Alternativ besteht aber auch die Möglichkeit, dass das klinische Bild einer vor allem chronisch fibrotischen EAA ohne auslösendes Antigen auf Grund genetischer Faktoren (siehe Kapitel 3.2) vorgetäuscht wird. Dafür wird in der englischen Literatur der Begriff einer *cryptogenic hypersensitivity pneumonitis* vorgeschlagen [3].

4. Krankheitsbilder und Antigenquellen

Häufige Krankheitsbilder einer EAA sind die Vogelhalterlunge, die Farmerlunge und die Befeuchterlunge sowie im beruflichen Kontext mittlerweile die Metallarbeiterlunge. Im Folgenden werden wichtige Krankheitsbilder kurz dargestellt. Eine Vielzahl von weiteren Antigenen bzw. Antigenquellen sind beschrieben und können ursächlich für eine EAA sein und daher andere Krankheitsbilder der EAA definieren (Tabelle 2 und 3). Weitere

Informationen zur Antigenrecherche bei bekannter Exposition bzw. beschriebene EAA-Fälle auf bekannte Antigene, findet man auf der online-Plattform www.hplung.com [92]. Für viele dieser Antigene besteht keine Möglichkeit einer serologischen Testung mit kommerziell erhältlichen Testextrakten.

4.1 Vogelhalterlunge

Ursache einer EAA durch Vogelantigene ist meistens die Exposition mit Tauben, Wellensittichen, anderen Sittichen oder Papageien. Aber auch Expositionen zu anderen Vogelarten (u.a. auch Wildvögel) können eine EAA verursachen [93–95]. Das Krankheitsbild wird allgemein als Vogelhalter- oder Vogelzüchterlunge bzw. speziell als Taubenhalter- oder Taubenzüchterlunge oder Wellensittichhalterlunge bezeichnet und ist weltweit wohl die häufigste Form einer EAA.

Als Antigene wurden proteinhaltige Vogelstäube durch Vogelexkrementen (engl. *bird droppings*), Vogelfedern und Vogelserum nachgewiesen. Bei den Vogelfedern spielen die Daunenfedern an der Unterseite der Vögel die wahrscheinlich bedeutende Rolle, da diese ein Federpuder produzieren, welches die Vögel vor Feuchtigkeit und Wärmeverlust schützt [96]. Auch indirekter Vogelkontakt kann zu einer Vogelhalterlunge führen [97–99]. Bis zu 18 Monate nach Entfernung eines Vogels aus einer Wohnung konnten im Hausstaub noch Vogelantigene nachgewiesen werden [100] und eine japanische Studie konnte zeigen, dass die Menge von Vogelantigenen im Haushalt auch nach Abschaffen der Vögel einen Einfluss auf den Progress einer chronischen Vogelhalterlunge hat [101].

Eine besondere Form dieser durch Vogelantigene verursachten EAA stellt die Bettfedern-Alveolitis dar, die in den letzten Jahren eine zunehmende Rolle als Auslöser einer EAA zu spielen scheint. Anamnestisch sind der Kontakt zu Gänsefedern bzw. zu Entendaunen in der Jugend und der Gebrauch nicht industriell hergestellter Daunenbetten oftmals auffallend [102]. Eine spanische Arbeit hat bei 26% von 127 diagnostizierten EAA-Patienten eine Bettfedern-Alveolitis als Ursache festgestellt und eine Prävalenz von 6,2/100.000 bei Daunen-Exponierten angegeben, verglichen mit 54,6/100.000 bei Vogelhaltern [103]. In der Labordiagnostik ist v. a. die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper gegen Gänse- und Entenfedern bedeutend und kann in der Abgrenzung zur Vogelhalterlunge hilfreich sein [104].

An Kreuzreaktionen mit anderen Vogelantigenen muss gedacht werden, so dass Patienten mit Vogelhalterlunge immer auch ihre Daunenkissen/-betten und Daunenkleidung im

Sinne einer Antigenkarenz entfernen sollten [102,104]. Darüber hinaus ist klar geworden, dass auch eine indirekte Exposition gegen Vogelantigene eine EAA auflösen kann, so dass Vogelantigene als ubiquitäre Antigene betrachtet werden sollten, denen jeder ausgesetzt sein kann [105].

4.2 Farmerlunge

Die Farmerlunge war eine in Europa häufige Form der EAA, ausgelöst durch die wiederholte Exposition mit feuchtem Heu und Stroh, deren Inzidenz in den letzten Jahrzehnten jedoch durch geänderte Lagerungsbedingungen und Fütterungstechniken abgenommen hat. Bei der Heulagerung finden thermophile Aktinomyzeten, gram-positive Bakterien, durch Feuchtigkeit und durch Gärungsprozesse und die dadurch entstehende Temperaturerhöhung (Temperaturen zwischen 40 und 60° C) optimale Wachstumsbedingungen vor und zählen zu den wichtigsten Antigenen der Farmerlunge. Dazu gehören u.a. *Saccharopolyspora rectivirgula* (früher bekannt als *Micropolyspora faeni*), *Thermoactinomyces vulgaris*, *Thermoactinomyces viridis*, *Laceyella sacchari* und *Thermoactinomyces sacchari* [106,107]. Entsprechend besteht eine klimatische Abhängigkeit, da in Gegenden mit hohen Niederschlagsmengen, v. a. zum Erntezeitpunkt, ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung verzeichnet wird.

Auch Schimmelpilze, v. a. Aspergillen, aber auch *Alternaria*, *Lichtheimia* (früher *Absidia*) *corymbifera* und *Botrytis*, wachsen im feuchtwarmen Stallklima besonders gut und geben ihre Sporen ab. Durch die Einbringung von Futtermittel und Einstreu in den Stall und während der Fütterung lösen sich die Pilzsporen und verteilen sich in der Atemluft [108,109].

4.3 Befeuchterlunge

Die Befeuchterlunge war initial überwiegend berufsbedingt und war durch Klimaanlage bzw. Befeuchtungssysteme in Schreinereien, Buchbindereien und -druckereien verursacht [110–112]. Das Auftreten der Befeuchterlunge im beruflichen Bereich konnte durch entsprechende hygienetechnische Maßnahmen der Unfallversicherungsträger an den Arbeitsplätzen deutlich gesenkt werden.

Allerdings kam es in Deutschland in den letzten Jahren durch die modeartige Verbreitung von Zimmerspringbrunnen auf Ultraschallbasis im privaten Haushalt und auch in Praxisräumen zu der Beschreibung einer besonderen Form der Befeuchterlunge, der Zimmerspringbrunnen-Alveolitis [113,114].

4.4. Maschinenarbeiterlunge

Hierbei handelt es sich um Erkrankungen bei Patienten, die an ihrem Arbeitsplatz zu wasserlöslichen Kühlschmiermitteln (KSS), die mit Mikroorganismen kontaminiert sein können, Kontakt haben [115–117]. KSS werden bei der Metallverarbeitung immer dann eingesetzt, wenn es um Verminderung von Reibung zwischen Werkzeug und Bauteil, um Wärmeabführung und die Abführung von Spänen bei der Metallbearbeitung geht. Über die dabei erfolgende Aerosolbildung kann es zu Expositionen der Beschäftigten gegen mikrobielle Komponenten kommen. Eine aktuelle Registerstudie aus Großbritannien zeigt bei 206 EAA-Patienten, dass bei 50 von ihnen eine berufliche Exposition ursächlich für die Erkrankung war. Davon war der häufigste Auslöser mit eindeutig beruflicher Zuordnung mikrobiell belastete Kühlschmierstoffe (KSS), auf die 36 der insgesamt 50 beruflichen EAA-Fälle zurückzuführen waren [118].

Als typische Mikroorganismen in wassergemischten KSS, die auch als Auslöser einer EAA identifiziert wurden, gehörten Bakterien wie: *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oleovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Ochrobactrum anthropi*, *Actinobacter Iwoffii*, nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) wie *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium gordonae*, aber auch Schimmelpilze wie *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioides*, *Aspergillus fumigatus* und *Aureobasidium pullulans*. Allerdings wurden Pseudomonaden- und Mykobakterien-Antigene besonders häufig als dominante KSS-Antigene identifiziert [2,119].

Die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper gegen *M. immunogenum* gelang mittels ELISA- und Elektrophoreseverfahren und kann zur Differenzierung zwischen gesunden Exponierten und erkrankten Exponierten beitragen [120]. Das Diagnostikspektrum für den Nachweis einer EAA wurde mittlerweile erweitert und es sollte immer mindestens ein Pseudomonaden-Antigen plus *M. immunogenum* getestet werden. Bei möglicher Schimmelpilzexposition empfiehlt sich, diese Antigene ebenfalls in das Testrepertoire

aufzunehmen [121].

4.5. *Hot tub lung* (Whirlpool-Lunge)

Erstmals wurde 1997 über Patienten in den USA berichtet, die an einer Lungenerkrankung litten, nachdem sie Whirlpool-ähnliche Gemeinschaftsbecken – sog. *hot tubs* – benutzten, in deren Wasser Mykobakterien des *Mycobacterium avium* complex (MAC) nachgewiesen wurde [122,123]. Die klinischen Befunde ergaben teilweise Hinweise für ein infektiöses Geschehen, teilweise aber auch für eine immunologische Erkrankung. So konnte durch kulturelle Anzuchtmethoden teils in Sputum, BAL oder in Lungenbiopsien MAC nachgewiesen werden, dennoch kam es oftmals allein durch entsprechende Karenzmaßnahmen oder zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden und ohne anti-mykobakterielle Therapie zu einem vollständigen Ausheilen der Erkrankung. Für diese Erkrankungen wurde der Begriff der *hot tub lung* eingeführt.

Außer den Whirlpools wurden als Expositionsquelle auch eine Dusche und ein privates Hallenschwimmbad beschrieben [124,125]. Bei einer EAA in Verbindung mit der Benutzung eines Schwimmbades muss allerdings auch an andere auslösende Antigene gedacht werden, so z.B. *Aureobasidium pullulans* [126], *Saccharopolyspora rectivirgula* und *Neurospora sitophilia* [127] sowie *Candida albicans* [128].

Eine *hot tub lung* wurde auch als Berufskrankheit beschrieben, wobei arbeitsmedizinische Untersuchungen ergaben, dass v. a. Reinigungskräfte von Schwimmbädern ein deutlich erhöhtes Risiko allgemein für Atembeschwerden hatten (OR 9,6) und hier insbesondere die Reinigung der Wasserfilteranlagen mit dem höchsten Risiko verbunden war [129,130].

Tabelle 2: Auswahl an Krankheitsbildern in alphabetischer Reihenfolge mit entsprechenden Antigenen und Antigenquellen einer EAA. (modifiziert und erweitert nach [2,131,132])

Krankheit	Antigene	Antigenquelle
Ahornrindenschälerlunge (auch Holzarbeiterlunge)	<i>Cryptostroma corticale</i>	befallene Ahornrinde („Rußrinden-kranker Ahornbaum),

Krankheit	Antigene	Antigenquelle
Bagassose	<i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Schimmelige Bagasse (= Rückstand aus Zuckerrohr)
Befeuchterlunge	<i>Achromocbacter</i> , <i>Alcaligenes</i> Thermophile Aktinomyzeten, Mykobakterien, <i>Aureobasidium</i> <i>pullulans</i>	Kontaminierte Befeuchter, Klimaanlagen, Wasserreservoirs; Abwasser
Bettfedern-Alveolitis	Federn von Gänsen und Enten	Produkte aus Gänse- und Entendaunen
Blasinstrumentenlunge	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida famata</i> , <i>Fusarium sp.</i> , <i>M. chelonae/abscessus</i> , <i>U. botrytis</i> , <i>Phoma sp.</i>	kontaminierte Blasinstrumente
Chemiearbeiterlunge	Anhydride, Isocyanate	Plastik- und Farbenproduktion, Epoxydharzherstellung
Dampfbügeleisen-Alveolitis	<i>Sphingobacterium spiritivorum</i>	Dampfbügeleisen
Detergenzien-Lunge (oder Reinigungsmittel-Lunge)	<i>Bacillus subtilis</i> , bzw. dessen Enzym- Bestandteil Subtilisin	Reinigungsmittel- Industrie, Medizinische Desinfektion
Enzym-Alveolitis	Phytase, Subtilisin	Tierfutterherstellung, Reinigungstätigkeiten
Esparto-Gras-Alveolitis (oder Stipatosi)	<i>Aspergillus fumigatus</i> , thermophile Aktinomyzeten	Verarbeitung von Esparto- Gras
Farmerlunge	Bakterien: <i>Thermoactinomyces</i> <i>vulgaris/sacchari/dichotomicus</i> , <i>Leycella</i> , <i>Erwinia herbicula</i> . Pilze: <i>Aspergillus fumigatus/flavus</i> , <i>Lichtheimia (Absidia) corymbifera</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Wallemia sebi</i>	Heu, Stroh, schimmelige Pflanzen
Fußpflege-Alveolitis	<i>Candida</i> (früher: <i>Torulopsis) glabrata</i> , <i>Trichophyton rubrum</i>	Befallene Fußnägel und Haut
Gemüsesortierer-Lunge	<i>Penicillium sp.</i> , <i>Fusarium solani</i>	Schimmelige Zwiebeln und

Krankheit	Antigene	Antigenquelle
		Kartoffeln
Hausstaub-Alveolitis (oder Innenraum-Alveolitis)	Thermophile Aktinomyzeten, <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Epicoccum nigrum</i> , Hefen (<i>Geotrichum</i> , <i>Rhodotorula</i>), <i>Phoma spp.</i> , <i>Serpula lacrymans</i> , <i>Stachybotrys chartarum</i> , <i>Pullularia pullulans</i>	Hausstaub, Schimmel in Wohn- und Arbeitsräumen
Holzarbeiterlunge	<i>Alternaria</i> , <i>Acremonium</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Trichoderma</i>	Schimmeliges Holz bzw. Holzschnitzel
Hot tub lung (oder Whirlpool-Lunge)	<i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)	Whirlpools, Jacuzzis
Hypophysenschnupferlunge	Heterologes Eiweiß	Therapie des Diabetes insipidus mit Hypophysenpulver von Tieren
Isocyanat-Alveolitis	Isocyanate (TDI, MDI, HDI)	Zweikomponentenkleber, -lacke, Polyurethanschäume, Elastomere
Lycoperdonosis	<i>Lycoperdon sp.</i>	Sporen von Bovisten
Käsewäscherlunge	<i>Penicillium casei</i> , Käsemilben	Reinigung schimmeligen Käses durch Abreiben
Karminrot-Alveolitis	Karminrot (aus <i>Coccus cactus</i>)	Nahrungsmittelfarbstoff
Korkarbeiterlunge	<i>Penicillium frequentans</i>	Schimmeliger Kork
Kornkäfer-Alveolitis	Kornkäfer (<i>Sitophilus granarius</i>)	Getreide, Mehle
Maisstärkelunge	Maisstärke	Mit Maisstärke beschichtete Kondome

Krankheit	Antigene	Antigenquelle
Malzarbeiterlunge	<i>Aspergillus clavatus</i>	Verschimmelte Gerste
Maschinenarbeiterlunge (oder Metallarbeiterlunge)	<i>Acinetobacter Iwoffii, Achrobacter, M. immunogenum, Pseudomonas spp.</i>	Kühlschmiermittel, Schneideöle, Maschinenflüssigkeiten
Mehlstaub-Alveolitis	Mehlstäube von Weizen, Roggen, Hafer und Mais; <i>Aspergillus fumigatus, Penicillium spp., Kornkäfer</i>	Mehlstäube, bzw. Getreidemehl in Bäckereien oder in der Landwirtschaft
Methacrylat-Alveolitis	(Methyl-)Methacrylate	Zahntechnik, Lacke, Harze, Klebstoffe
Obstbauernlunge	<i>Penicillium notatum, Aspergillus fumigatus, Botrytis cineria</i>	Verschimmelte Obstkühlhäuser
Orchideenzüchterlunge	<i>Cryptostroma corticale</i>	verschimmelte Holzschnitzel, auf denen Orchideen wachsen
Perlmutter-Alveolitis	Glykoproteine aus der Muschel	Perlmuschelbearbeitung
Pilzarbeiterlunge	Thermophile Aktinomyzeten, <i>Aspergillus fumigatus</i>	Pilzkompost (feuchtwarm)
Rattenprotein-Alveolitis	Proteine in Urin und Serum	Tierhandel, Tierlabor
Saunalunge	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Wasserbehälter in Sauna
Seidenraupen-Alveolitis	Staub von Seidenraupenlarven	Seidenraupen
Sequoiosis	<i>Graphium sp., Pullularia sp. und Trichoderma sp.</i>	Sägestaube von Mammutbäumen
Sojabohnen-Alveolitis	Proteine der Sojabohne	Verarbeitung von Sojabohnen
Sommer-Hypersensitivitätspneumonitis	<i>Trichosporon cutaneum</i>	Hausstaub, Vogelkot (endemisch in Japan)
Speisepilzsporen-Alveolitis	Sporen von <i>Pleurotus florida, Pleurotus ostreatus, Lentinus edodes, Shiitake</i>	Austern- und Shiitake-Pilze

Krankheit	Antigene	Antigenquelle
Suberosis	<i>Penicillium frequentans, A. fumigatus</i>	Schimmeliger Kork
Tabakarbeiterlunge	<i>Aspergillus sp.</i>	Schimmeliger Tabak
Tiger-nut-Alveolitis	Staub der Erdmandel	Verarbeitung der Erdmandel
Tierpflegerlunge	<i>Aspergillus versicolor</i>	Tierpflege
Tomatenzüchterlunge	<i>Penicillium brevicompactum</i>	Welke Tomaten- und Begonienblätter
Torfstecherlunge	<i>Monocillium sp., Penicillium sp.</i>	Schimmeliger Torf
Vogelhalterlunge	Serum, Kot und Federn	Vögel (Tauben, Sittiche, Papageien u.v.a.), v.a. in Käfighaltung/Volieren
Winzerlunge	<i>Botrytis cineria</i>	Edelfäule (Beerenauslese)
Wurstarbeiterlunge	<i>Penicillium casei, P. candidum, P. frequentans</i>	Verarbeitung von Salamiwürsten
Zimmerspringbrunnen-Alveolitis	<i>Bacillus spp., Pseudomonas spp., Stenotrophomonas spp.</i> und Mucorese	Zimmerbefeuchter auf Ultraschallbasis

Tabelle 3: Antigen-Kategorien mit Antigenen und entsprechenden Antigenquellen sowie Auswahl an Krankheitsbildern einer EAA. (modifiziert und erweitert nach [2,131,132])

Kategorie	Antigene	Antigenquelle	Krankheitsbilder
Bakterien	<i>Achromobacter/Alcaligenes</i>	Kontaminierte Befeuchter-/Klimaanlagen, Abwasser	Befeuchterlunge
	<i>Acinetobacter Iwolfii, Ochrobactrum anthropi</i>	Kühlschmierstoffe, Schneideöle, Maschinenflüssigkeiten	Maschinenarbeiter-Lunge/ Metallarbeiter-Alveolitis
	<i>Bacillus subtilis</i> (siehe auch Enzyme)	Reinigungsmittel	Detergenzien-Alveolitis
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Befeuchter	Befeuchterlunge

	<i>Lichtheimia</i> (Absidia) <i>corymbifera</i>	Heu, Stroh, schimmelige Pflanzen, Landwirtschaft	Farmerlunge
	<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) u.a. NTM	Whirlpools, Jacuzzis	Hot tub lung (Whirlpool-Alveolitis)
	<i>Mycobacterium</i> <i>chelonae/abscessus</i>	Kontaminierte Blasinstrumente	Blasinstrumente- Alveolitis
	<i>Mycobacterium</i> <i>immunogenum</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium gordonae</i>	Kühlschmierstoffe, Schneideöle, Maschinenflüssigkeiten	Maschinenarbeiter- Lunge/Metallarbeiter- Alveolitis
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas alcaligenes</i> , <i>Pseudomonas fluoreszenz</i> , <i>Pseudomonas oleovorans</i>	Kühlschmierstoffe, Schneideöle, Maschinenflüssigkeiten	Maschinenarbeiter- Lunge/Metallarbeiter- Alveolitis
	<i>Sphingobacterium</i> <i>spitivorum</i>	Dampfbügeleisen	Dampfbügeleisen- Alveolitis
	<i>Streptomyces albus</i>	Kompost	Kompostierer- Alveolitis
Thermophile Aktinomyzeten	<i>Saccharopolyspora</i> <i>rectivirgula</i> (früher <i>Micropolyspora faeni</i>), <i>Thermoactinomyces</i> <i>vulgaris</i> , <i>Laceyella sacchari</i>	Heu, Stroh, schimmelige Pflanzen, Landwirtschaft	Farmerlunge
	<i>Saccharopolyspora</i> . <i>rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces</i> <i>sacchari</i> , <i>Laceyella</i> <i>sacchari</i>	Schimmelige Bagasse	Bagassose
Schimmel- pilze	<i>Alternaria alternata</i>	Befeuchter, Holzverarbeitung	Befeuchterlunge, Holzarbeiterlunge
	<i>Aspergillus spp.</i>	schimmelige Pflanzen, Heu, Stroh, Landwirtschaft, kontam. Innenräume	Farmerlunge, Innenraum-Alveolitis, Malzarbeiter- Alveolitis, Espartogras-Alveolitis
	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Wasserbehälter in Sauna	Sauna-Alveolitis
	<i>Botrytis cinerea</i>	Befallene Weintrauben („Edelfäule“)	Winzerlunge

	<i>Cryptostroma corticale</i>	Befallene Ahornbäume („Rußrindenkrankheit“) Orchideen	Holzarbeiter-/ Orchideenzüchter- Lunge
	<i>Fusarium spp.</i>	Kontaminierte Blasinstrumente, Hydrokulturen	Blasinstrumente- Alveolitis, Innenraum- Alveolitis
	<i>Penicillium spp.</i>	Landwirtschaft, schimmelige Pflanzen, Heu, Stroh, Lebensmittel- verarbeitung, kontam. Innenräume	Farmerlunge, Innenraum-Alveolitis, Tomatenzüchter-/ Gemüsesortierer-/ Torfstecher-Alveolitis
	<i>Penicillium casei/ candidum, frequentans</i>	Salami-Verarbeitung	Wurstarbeiterlunge
	<i>Penicillium glabrum</i> (ehem. <i>frequentans</i>)	Schimmeliger Kork	Korkarbeiterlunge („Suberosis“)
	<i>Penicillium roqueforti/ camemberti</i>	Käse-Verarbeitung	Käsearbeiterlunge „Käsewäscher- Krankheit“
Speisepilze	Shiitake, Lentinus, Pleurotus u.a.	Sporen von Austern- und Shiitake-Pilzen	Speisepilzsporen- Alveolitis
Hefen	<i>Candida albicans/famata</i>	Kontaminierte Blasinstrumente	Blasinstrumente- Alveolitis
	<i>Candida</i> (früher: <i>Torulopsis) glabrata</i>	Befallene Fußnägel und Haut	Fußpfleger-Alveolitis
	<i>Rhodotorula</i>	Abwasser, Befeuchter	Befeuchterlunge/ Innenraum-Alveolitis
	<i>Trichosporon cutaneum</i> (endemisch in Japan)	Kontaminierte Innenräume, Vogelkot	Sommer- Hypersensitivitäts- pneumonitis („summer-type HP“)
Tierische Proteine/ Insekten	Proteine in Federn, Serum und Kot von Vögeln	Vogelzucht- und Haltung	Vogelhalterlunge (z.B. Taubenhalterlunge)
		Exposition zu Gänse- und Entendaunen (meist in Decken und Kissen)	Bettfedern-Alveolitis
	Proteine im Urin und Serum von Ratten	Tierhandel, Tierlabor- Arbeiter	Rattenprotein- Alveolitis

	Karmin aus Cochenille-Schildläusen	Farbstoff in Kosmetik- und Nahrungsmittel-Industrie	Karminrot-Alveolitis
	Kornkäfer (<i>Sitophilus gr.</i>)	Landwirtschaft (Mehlherstellung, Getreide-Verarbeitung)	Kornkäfer-Alveolitis
	Glykoproteine in Muscheln	Perlmuschel-Verarbeitung	Perlmutter-Alveolitis
	Staub von Seidenraupen-Larven	Seiden-Herstellung	Seidenraupen-Alveolitis
Pflanzliche Proteine	Proteine der Sojabohne	Lebensmittel-Verarbeitung	Sojabohnen-Alveolitis
	Staub der Erdmandel	Lebensmittel-Verarbeitung	Tiger-nut-Alveolitis
	Holzstäube (Ramin, Pinie, Carbreuva)	Holzverarbeitung	Holzarbeiterlunge
	Mehlstäube	Bäcker, Mehlherstellung	Mehlstaub-Alveolitis
Chemikalien	Isocyanate (HDI, MDI, TDI)	Zweikomponenten-Kleber, -Lacke, Polyurethanschaum	Isocyanat-Alveolitis
	Säureanhydride	Plastik- und Farbenproduktion, Epoxidharz-Herstellung	Chemiearbeiter-Lunge
	Methacrylate	Lacke, Harze, Klebstoffe, Zahntechniker	Methacrylat-Alveolitis
Enzyme	Phytase	Tierfutter-Herstellung	
	Subtilisin	Reinigungstätigkeiten	Detergenzien-Alveolitis
Metalle	Kobalt	Hartmetalle	Hartmetallunge
	Zink	Hüttenwerke, Schmelzereien	Zinkrauch-Alveolitis
	Zirkonium	Keramikarbeiter	Zirkonium-Alveolitis

5. Diagnostik

5.1 Identifizierung des verursachenden Antigens bzw. der Antigenquelle

5.1.1 Anamnese

Der anamnestische Hinweis auf eine potenzielle Antigenexposition ist ein wesentlicher Bestandteil in der Differenzialdiagnostik von ILDs. So lagen in einer großen prospektiven Registerstudie aus Indien bei 75% aller Patienten mit einer EAA, die mit 47% die häufigste ILD darstellte, anamnestische Nachweise einer Antigenexposition vor, die mittels eines strukturierten Erhebungsbogens geprüft wurden [32]. In einer anderen prospektiven multizentrischen Studie war der anamnestische Nachweis einer offensichtlichen Exposition zu einem Antigen, bzw. einer Antigenquelle der stärkste von sechs klinischen Prädiktoren zur Diagnosestellung einer EAA (OR 38,8) [18]. Die Daten einer retrospektiven Studie zeigten, dass die anamnestische Angabe einer Exposition gegenüber Vögeln, bzw. Bettfedern neben Alter und charakteristischen HRCT-Befunden eines von drei diagnostischen Kriterien ist, um die Diagnose einer chronischen EAA mit einer Spezifität von 90% und einer Sensitivität von 48% zu stellen [133].

Bei akuten Formen einer EAA muss neben der Identifikation einer potenziellen Antigenquelle auch der zeitliche Zusammenhang zwischen Exposition und Symptomatik berücksichtigt werden. Dieses Kriterium versagt bei primär chronischen Verlaufsformen [4]. Bei einer relevanten Anzahl von Patienten (bis 50%) mit einer chronischen EAA kann kein ursächliches Antigen identifiziert werden, was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [75,134]. Es empfiehlt sich potenzielle Gefährdungen strukturiert zu erfragen [135].

Unklar ist hier die Bedeutung eines Fragebogens zur Evaluation einer potenziellen Exposition, bzw. der Identifizierung des ursächlichen Antigens. In zwei Beobachtungsstudien konnte mittels eines solchen Fragebogens das auslösende Antigen in 59%, bzw. 100% identifiziert werden, wobei die kleinen Fallzahlen von 19 bzw. 46 Patienten die Aussagekraft limitieren. Dabei konnte man mit Hilfe eines Fragebogens das auslösende Antigen eher identifizieren als mittels einer klinischen Anamnese (RR 3,80; 95% CI 1,79-8,06) oder mittels Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper (RR 1,58; 95% CI 1,12-2,23), aber nicht wahrscheinlicher als mit der Kombination spezifischer IgG-Antikörper und inhalativer Provokationstestung (RR 0,90; 95% CI 0,65-1,24) [24,136]. Fragebögen sollten regionale, kulturelle und saisonale Aspekte berücksichtigen. Die Sensitivität strukturierter Fragebögen ist auch abhängig von der Art der Antigenquelle. Dabei werden neben der Exposition per se auch Faktoren erfasst, die für die Relevanz einer Exposition bedeutsam sind [137]. Ebenso sollte ein indirekter Antigen-Kontakt, z.B. über Kleidung oder Materialien von anderen Personen beachtet werden [135]. Kürzlich

wurde ein deutscher Fragebogen zur Differenzialdiagnostik von ILDs publiziert, der auch eine Vielzahl von potenziellen Antigenquellen einer EAA beinhaltet [138].

Frage 2	
Soll bei Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und dem Verdacht auf eine EAA unabhängig von einer offensichtlichen Antigenexposition eine detaillierte Anamnese auch mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens zur Identifizierung einer potenziellen Antigenexposition für eine EAA durchgeführt werden?	
Empfehlung	
E2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eine umfassende klinische Anamnese soll zur Erkennung einer möglichen Antigenexposition im individuellen häuslichen oder beruflichen Umfeld bei allen Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und klinischem Verdacht auf eine EAA erhoben werden. 2. Ein standardisierter Fragebogen zur Erkennung einer möglichen Antigenquelle, bzw. eines potenziell auslösenden Antigens, sollte verwendet werden, ersetzt aber keinesfalls die klinische Anamnese.
Starker Konsens (100%)	

5.1.2. Umweltdiagnostik / Biosampling

Zahlreiche Substanzen/Antigene wurden als mögliche Ursachen der EAA beschrieben. Die relevanten Auslöser können grob in sechs Kategorien eingeteilt werden: Bakterien, Pilze, tierische (Glyko-)Proteine, pflanzliche (Glyko-)Proteine, niedermolekulare Chemikalien und Metalle. In einem Modell der quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung zeigte sich, dass Chemikalien, die eine berufsbedingte EAA verursachen, ein höheres prognostiziertes Asthmarisiko haben, stärker lipophil sind und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Proteinvernetzer sind als Substanzen, die ‚nur‘ ein Berufsasthma verursachen [139]. Insgesamt konnten in dieser Publikation zehn Chemikalien identifiziert werden, die eine *chemical worker's lung* induzieren können. Dazu gehören verschiedene spezifische Diisocyanate, die auch als Auslöser von einem Berufsasthma beschrieben wurden, sowie aus der Säureanhydrid-Gruppe das Pyromellitsäureanhydrid.

Probenahme aus der Umgebung des Patienten

Zur Bestimmung antigenspezifischer IgG-Antikörper ist es notwendig, die entsprechende Antigenquelle z.B. am Arbeitsplatz oder im häuslichen Umfeld des Patienten zu identifizieren [2]. Wenn ein in Verdacht stehendes Antigen nicht kommerziell erhältlich ist oder wenn die Quelle eines versteckten Antigens gefunden werden muss, ist es notwendig, am Arbeitsplatz Material, z.B. abgesetzten Staub, zu sammeln bzw. personengetragene oder stationäre Luftsammelgeräte einzusetzen [140]. Extrakte aus diesen gesammelten Materialien vom Arbeitsplatz können als Testantigene zur direkten IgG-Bestimmung verwendet [141] oder als Inhibitoren im Rahmen einer IgG-Inhibitionstestung eingesetzt werden [99]. Wenn es sich bei der in Verdacht stehenden Antigenquelle um Pilze oder andere Mikroorganismen handelt, kann eine mikrobiologische Analyse des gesammelten Materials wichtig sein, um den Zusammenhang mit der Arbeitsplatzexposition zu dokumentieren; diese Analyse sollte jedoch durch die Bestimmung der antigenen Aktivität mittels antigenspezifischem IgG-Inhibitionstest vervollständigt werden [142]. Neben der Identifizierung von spezifischen Bakterien in einer mikrobiell kontaminierten wassergemischten Kühlschmierstoff (KSS)-Probe und der Verwendung der Isolate als Antigenquelle kann auch die direkte Aufarbeitung und Verwendung einer KSS-Arbeitsplatzprobe als Antigenquelle zum Nachweis der IgG-Antikörperkonzentration zur Aufklärung der KSS-verursachten EAA hilfreich sein [119,121]. Prinzipiell kann dieses Biosampling, bzw. diese Umweltdiagnostik auch bei vermutlich außerberuflich verursachter EAA ohne eindeutig identifizierbarer Antigenquelle durchgeführt werden, die Kosten werden dann aber nicht von dem Unfallversicherungsträger getragen und in der Regel auch nicht von der Krankenversicherung.

5.1.3 Spezifische IgG-Antikörper

Im Mittelpunkt der Labordiagnostik bei der EAA steht der Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörperkonzentrationen gegen in Verdacht stehende Antigene. Allerdings weist ein positiver IgG-Antikörpertest zunächst nur auf eine Exposition hin und bestätigt allein nicht die Diagnose einer EAA.

Es existieren verschiedene qualitative und quantitative kommerziell erhältliche Testverfahren zur Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper, mit jeweils unterschiedlichen Spezifitäten und Sensitivitäten. Die Anzahl von potenziellen Antigenen einer EAA, die im jeweiligen Test eingesetzt werden können, ist begrenzt [4].

Ursprünglich wurden die IgG-Antikörper mittels der Doppel-Immundiffusion nach

Ouchterlony oder mit der Immunelektrophoresetechnik bestimmt. In den letzten Jahren wurden diese Methoden durch empfindlichere Enzymimmunoassays, die teilweise laborintern entwickelt wurden, ersetzt. Kommerzielle Tests ergänzen das Angebot. Da bei jedem dieser Assays die Ergebnisse in unterschiedlichen, willkürlich gewählten quantitativen Einheiten ausgedrückt wurden, und weil die verwendeten Antigenpräparate nicht standardisiert waren, ist ein Vergleich der Ergebnisse zwischen den Laboren schwierig. Mittlerweile stehen automatisierte Systeme für die quantitative Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper (angegeben als mg_A/L) zur Verfügung [143].

Zur Bedeutung der Bestimmung von Antikörpern der IgG-Subklassen (insbesondere IgG2) bei EAA gibt es nur sehr wenige Untersuchungen, so dass hierfür keine Empfehlung ausgesprochen werden kann [144].

Zusätzlich wird die Interpretation der Daten durch die Tatsache erschwert, dass keine Einigung über Grenzwerte besteht, d. h. was ist der "Normalbereich" bei gesunden Personen und was sind "pathologische" Werte, die auf eine EAA hinweisen. Im Gegensatz zur Bewertung der spezifischen IgE-Konzentrationen (mit dem Cut-off $>0.35 \text{ kU/L}$) können die Cut-off-Werte für verschiedene IgG-Antigene und verschiedene Methoden nicht als einheitlicher Wert betrachtet werden und variieren je nach Antigen in einem breiten Spektrum [145]. Bei Verlaufsbestimmungen sollte daher immer die gleiche Methode verwendet werden. Für jedes Antigen und jede Methode müssen daher anhand eines entsprechenden nichtexponierten, gesunden Referenzkollektivs Cut-Off-Werte festgelegt werden. Da die Bildung Antigen-spezifischer IgG-Antikörper per se ein physiologischer Prozess ist, der sowohl von der Exposition mit den - häufig ubiquitär vorkommenden - Antigenen als auch durch den individuellen Immunstatus einer Person beeinflusst wird, kommt es bei Festlegung von Cut-off-Werten unausweichlich zu Überlappungsbereichen zwischen „gesund“ und „krank“. Selbst deutlich erhöhte IgG-Konzentrationen sind nicht für das Vorliegen einer EAA beweisend, auch wenn eine Korrelation zwischen Höhe der IgG-Titer und Krankheitswahrscheinlichkeit besteht [146–148]. Die publizierten Daten zu Normwerten für die antigenspezifischen IgG-Antikörperkonzentrationen zeigen bei einigen Antigenen deutliche Differenzen, was zum Teil durch regionale Unterschiede in der Antigen-Exposition bedingt sein dürfte [104,132,149–152]. Daneben ist es jedoch auch nicht verlässlich möglich, eine unbemerkte Exposition mit ubiquitär vorkommenden Antigenen wie beispielsweise Aspergilli bei den Kontrollprobanden mittels Fragebogen auszuschließen.

Darüber hinaus ist sowohl eine teils deutliche Kreuzreaktivität einzelner Antigene zu berücksichtigen als auch unspezifische Testreaktionen (z.B. in dem FEIA-System vom Hersteller als „Hintergrundaktivität“ bezeichnet). An diese sollte insbesondere dann gedacht werden, wenn gegen alle getesteten Antigene die spezifischen IgGs erhöht sind [104,152,153].

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine EAA hat der Nachweis spezifischer IgG-Antikörper einen hohen prädiktiven Vorhersagewert (OR 5,3) [18]. In der Differenzierung zu anderen ILDs wird allerdings für den Nachweis spezifischer IgG-Antikörper nur eine Sensitivität von 83% und Spezifität von 68% angegeben, in der Differenzierung zu anderen exponierten nicht-erkrankten Personen aber von 90%, bzw. 91% und zu nicht-exponierten und nicht-erkrankten Personen sogar von 93%, bzw. 100% [3,154].

Eine durchgeführte Allergenkarenz nach Diagnosestellung einer EAA führt häufig innerhalb von 6–12 Monaten zu einem Abfall der Antikörperkonzentration, aber nur bei 50 % der Patienten kommt es zu einer Normalisierung [155]. So kann ein Abfall erhöhter spezifischer IgG-Antikörper nach Antigenkarenz auch auf die Diagnose einer EAA hinweisen [147]. Auch eine Therapie mit systemischen Steroiden führt zu einem Abfall der gesamten Serum-IgG-Spiegel [156,157], allerdings gibt es nach unserem Wissen keine publizierten Untersuchungen zu dem Einfluss systemischer Steroide auf die spezifischen IgG-Antikörper.

Der fehlende Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper schließt jedoch eine EAA keinesfalls aus. Eine sog. „seronegative“ EAA ohne Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper ist möglich, meist wurde das auslösende Antigen (noch) nicht identifiziert [158]. Vor allem bei der chronisch-fibrotischen Verlaufsform lässt sich in bis zu 50% der Fälle keine offensichtliche Antigenquelle feststellen, so dass hier die Bewertung spezifischer IgG-Antikörper schwierig ist [14]. Auf die Diskussion über eine sog. kryptogene EAA z.B. im Rahmen einer familiären ILD sei an dieser Stelle nochmals hingewiesen [3]. Ebenfalls ergeben sich Hinweise, dass bei einer chronischen Vogelhalterlunge deutlich niedrigere spezifische IgG-Antikörper mittels eines quantitativen ELISA-Verfahrens vorliegen als bei akuten Verläufen. Diese sind bei Patienten mit chronischer EAA dennoch signifikant höher als bei IPF-Patienten [159]. Auch muss beachtet werden, dass bei rauchenden Exponierten signifikant niedrigere spezifische IgG-Antikörper nachgewiesen werden, die jedoch nach Rauchkarenz wieder ansteigen [158,160]. Prinzipiell kann es hilfreich sein, bei Patienten mit Verdacht auf eine EAA ein Panel von spezifischen IgG-Antikörpern gegen

häufige potenzielle Allergene einer EAA zu bestimmen [154,161]. In Einzelfällen kann die Durchführung von Inhibitionstest hilfreich zur Identifizierung der Allergenquelle sein [142]. Bei klinisch unauffälligen Personen mit Antigenexposition zeigt der Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper lediglich eine Sensibilisierung und keine Erkrankung an. So lassen sich bei 10% asymptomatischer Landwirte und bei 40% asymptomatischer Vogelzüchter typische spezifische IgG-Antikörper nachweisen [162]. Der Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper bei diesen asymptomatischen exponierten Landwirten hat keine prognostische Bedeutung bezüglich der Entstehung einer EAA [163].

Frage 3	
Sollen bei Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und dem Verdacht auf eine EAA spezifische IgG-Antikörper bestimmt werden?	
Empfehlungen:	
E3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Es sollen bei allen Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und der Differenzialdiagnose einer akuten oder chronischen EAA spezifische IgG-Antikörper bestimmt werden. 2. Es sollte ein Verfahren verwendet werden, für welches publizierte Grenzwerte in einer Kontrollpopulation existieren. 3. Dabei sollte sich die Bestimmung der spezifischen IgG-Antikörper entweder nach der wahrscheinlichen Antigenquelle richten (z.B. Vogelhaltung, Landwirtschaft, Schimmelpilzexposition) oder eine Auswahl an potenziellen, häufigen Antigenen (z.B. Vogelstäube inkl. Gänsefedern, Schimmelpilze und thermophile Aktinomyzeten) beinhalten.
Starker Konsens (100%)	

5.1.4 Sonstige Laborparameter

Die Evidenz für Lymphozytenproliferationstests zur Antigen-Identifizierung ist sehr gering, daher werden diese nicht empfohlen [4]. Bei akuten Verläufen der EAA können

unspezifische Entzündungszeichen im Serum wie eine Leukozytose, ein erhöhtes C-reaktives-Protein und eine beschleunigte Blutkörperchensenkung nachweisbar sein [96].

Des Weiteren können eine Erhöhung des Gesamt-IgG und ein positiver Rheumafaktor auffallen, wobei letzteres zu der Fehldiagnose einer Rheumatoiden Arthritis (RA)-assoziierten ILD führen kann [164]. Positive ANA-Titer wurden in 43-58% bei EAA-Patienten gefunden und gingen mit einem rascheren Krankheitsprogress einher [165,166].

Während die Konzentration von YKL-40 in EAA-Patientenseren höher war als bei Kontrollprobanden, scheinen sie niedriger als bei anderen ILDs zu sein, so dass YKL-40 ein vielversprechender Marker für die Diskriminierung zwischen EAA und anderen ILDs zu sein scheint [167,168]. Weitere Biomarker wie KL-6 (Krebs Von Den Lungen-6), SP-D (Surfactant-Protein D) und Apolipoproteine haben vielversprechende Ergebnisse in einigen Studien gezeigt und könnten das Potenzial haben, in die tägliche Praxis umgesetzt zu werden. Mit fortschreitender Forschung wird damit gerechnet, dass weitere Biomarker neue und erfolgreiche Werkzeuge zur Ergänzung der derzeitig verfügbaren Diagnostik sein können [168].

5.2 Lungenfunktion

Der typische Befund einer EAA ist eine restriktive Ventilationsstörung und als Zeichen der Gasaustauschstörung eine erniedrigte Diffusionskapazität, bzw. blutgasanalytisch eine Ruhe- oder Belastungshypoxämie [18,169–171]. Die Ergospirometrie mit Messung der $AaDO_2$ ist auch bei der EAA die sensitivere Methode zum Nachweis einer Diffusionsstörung. Hier findet sich auch eine erhöhte Totraumventilation und eine eingeschränkte Atemreserve als Ausdruck der ventilatorischen Limitation [172]. Zu beachten ist, dass eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität bei bis zu 50 % der Patienten mit akuter EAA festgestellt werden kann, und dies nicht zu der Fehldiagnose eines Asthma bronchiale führen darf [173].

Bei der chronischen EAA liegt meist eine restriktive Ventilationsstörung vor, und selten auch eine obstruktive Funktionsstörung. Die Bedeutung des Lungenemphysems ist dabei zu beachten und sollte nicht als Argument gegen eine chronische EAA verwendet werden [174]. So zeigten mehrere Studien ein zusätzliches Lungenemphysem bei Patienten mit EAA durch Landwirtschafts- oder Vogelantigene, im Gesamtkollektiv zwischen 17 und 33

%, in der Gruppe der Nieraucher zwischen 18 und 36 % [21,22,171,175–177].

In der Differenzialdiagnostik der EAA zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen spielt die Lungenfunktion keine Rolle. Wie bei anderen ILDs sollte bei chronischer EAA ein klinisches wie auch lungenfunktionelles Monitoring alle 3-6 Monate erfolgen [5]. Die Lungenfunktion dient der Beurteilung der funktionellen Konsequenzen der Erkrankung, der Wirkung einer etwaigen Antigenkarenz oder medikamentösen Therapie, der Identifizierung eines progredient-fibrotischen Verlaufes, der Prognose bei chronischen Verläufen und bei gutachtlichen Fragestellungen z.B. der Einschätzung der Erwerbsfähigkeit.

5.3. Radiologie

Bei Verdacht auf eine exogen allergische Alveolitis hat die historisch übliche Thoraxübersicht ihre Bedeutung weitgehend verloren. Sowohl bei einem unauffälligen, den klinischen Befund nicht erklärenden Bild, als auch bei einem auffälligen Thoraxbefund soll zur Differenzialdiagnostik eine weiterführende Computertomographie (CT) des Thorax erfolgen (siehe 5.3.1).

Die dünn-schichtige Volumen-CT des Thorax ist gegenüber der Projektionsradiographie aufgrund der überlagerungsfreien hochauflösenden Darstellung der pulmonalen Feinstrukturen bei allen interstitiellen Lungenerkrankungen inzwischen die bildgebende Methode der Wahl. Als Standarddiagnostik ist sie daher in den aktuellen Leitlinien maßgeblicher Bezugspunkt der bildgebenden Kriterien für die Diagnostik der EAA.

5.3.1. Röntgen-Thorax

Früher diente die Thoraxübersicht bei einer akuten Symptomatik primär dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen und nicht dem Nachweis einer EAA [178]. Der Röntgen-Befund ist aber in 20% unauffällig [179]. Bei Befund-„positiver“ Thoraxübersicht sind an wenigen Patienten unscharf begrenzte noduläre Verschattungen (nach ILO: kleine rundliche Schatten p/q/r) beschrieben worden. Selten waren Konsolidierungen nachweisbar. Die Verteilung der nodulären Schatten ist diffus mit basal relativer Aussparung [180,181].

Bei chronischer Symptomatik kann eine beginnende Fibrosierung mit der Thoraxübersicht nicht ausgeschlossen werden. Die Projektionsradiographie unterschätzt subtile Veränderungen. Nur bei fortgeschrittenen Umbauten können als Korrelat fibrotischer

Veränderungen retikuläre Verschattungen (nach ILO kleine irreguläre Schatten s/t/u) nachweisbar sein. Diese können mit nodulären Veränderungen aus der akuten Phase kombiniert bzw. überlagert sein. Die Verteilung ist variabel [181].

5.3.2 Computertomographie des Thorax

Bei allen ILDs, wie auch bei Verdacht auf eine EAA wird die dünn-schichtige Volumen-Computertomographie (auch als HR (high resolution)-CT bezeichnet) standardmäßig nativ (ohne Kontrastmittel) mit enger Kollimierung in einem Atemzug in End-Inspiration durchgeführt. Für die Beurteilung des Lungenparenchyms soll zur Optimierung der Ortsauflösung ein kantenbetonter hoher Kernel verwendet werden. Für die Beurteilung der Weichteile soll zur Optimierung der Kontrastauflösung ein glättender, niedriger Kernel verwendet werden. Die ausgespielte Schichtdicke soll 1,5 mm nicht überschreiten. Eine 30 %ige Schichtüberlappung ist empfehlenswert. Unabhängig von der Akquisitionsrichtung sollte die Bildsortierung immer kranio-kaudal erfolgen. Neben der axialen Orientierung sind zusätzlich max. 1,5 mm dicke multiplanare Rekonstruktionen in sagittaler und koronarer Ebene gefordert. Minimum-Intensity Projections (minIP) sind optional. Niedrigdosis-CTs (low dose; LD-HRCT) sind insbesondere bei Verlaufskontrollen zu empfehlen. Zusätzliche Aufnahmen in Expiration oder Bauchlage können entweder als Einzelscans oder in einer erneuten Spiral-Akquisition in Low-dose-Technik erfolgen [182]. Aufgrund der höheren Spezifität und Sensitivität stellt die dünn-schichtige Volumen-Computertomographie gegenüber der Thoraxübersicht inzwischen die radiologische Referenz in der Diagnostik der EAA dar. Daher wurden in zwei aktuellen internationalen Leitlinien auf Basis von HRCT Kriterien Wahrscheinlichkeitsgrade für das Vorliegen einer EAA definiert („typisch“, „vereinbar“ oder „unbestimmt“, wobei selbst „unbestimmt“ eine EAA nicht ausschließt [3,4]). Nach der 2021 in Chest erschienenen internationalen Leitlinie hat die HRCT einen hohen Stellenwert in der Diagnostik-Rangfolge [4]. In Abhängigkeit von der jeweiligen HRCT-Kategorie bestimmt die HRCT bereits unmittelbar nach der Expositionsanamnese bzw. Antigenspezifizierung das weitere diagnostische Vorgehen. In Deutschland konnte sich die o.g. HRCT-Einteilung nach Wahrscheinlichkeitsgraden aufgrund ihrer komplexen Konstellation von HRCT-Befundmustern in der Routine bislang nicht durchsetzen (Tabelle e1 und e2).

Tabelle e1: HRCT-Kriterien der nicht-fibrotischen EAA der internationalen ATS/JRS/ALAT-Leitlinie nach [3]

Tabelle e2: HRCT-Kriterien der fibrotischen EAA der internationalen ATS/JRS/ALAT-Leitlinie nach [3]

In Bezug auf die teils in der Literatur [15] und auch in der vorliegenden Leitlinie empfohlene Einteilung der EAA nach ihrem klinisch zeitlichen Verlauf in „akut“ und „chronisch“ sowie weitergehend in „chronisch nicht-fibrotisch“ und „chronisch fibrotisch“ wird aus radiologischer Sicht vorgeschlagen, in der HRCT pragmatisch zwischen einer rein inflammatorischen Form und einer fibrotischen Form zu unterscheiden. Dabei können die HRCT-Zeichen der „inflammatorischen EAA“ sowohl bei der EAA mit klinisch akutem Verlauf vorkommen als auch bei chronischem Verlauf. Die Systematik der HRCT-Analyse ist nach den Zeichen und ihrer Verteilung geordnet.

EAA ohne Fibrose (rein inflammatorisch):

Folgende Befunde können bei einer EAA ohne Fibrose auftreten.

- Zeichen

- Milchglastrübungen (Abb. 2)

Bei der akuten/subakuten Erkrankung sind Milchglastrübungen (neben Milchglasnoduli, s.u.) das dominierende Zeichen. Sie korrespondieren mit der akuten Inflammation des Parenchyms. Die Milchglastrübung kann diffus-konfluierend oder multilokulär ausgeprägt sein.

- Milchglasnoduli (Abb. 3)

Die Milchglasnoduli sind unscharf begrenzt und maximal 5 mm groß („Wattebausch“-ähnlich). Sie sind das HRCT-morphologische Korrelat der Bronchiolitis.

- Konsolidierungen (Abb. 4)

Konsolidierungen können vorliegen, sind jedoch deutlich seltener als Milchglastrübungen. Sie repräsentieren wie die Milchglastrübungen eine Inflammation und entsprechen histologisch häufig einer organisierenden Pneumonie. Wenn Konsolidierungen auftreten, dann meist multilokulär.

- Air trapping (Abb. 2, 3 und 4)

Ein Air trapping stellt sich durch ein Mosaikmuster dar. Ein Mosaikmuster kann prinzipiell verschiedene Ursachen haben. Im Fall eines Air trappings als Ursache handelt es sich bei den typischerweise polygonal konfigurierten „dunklen“ Arealen um das pathologische Substrat der lokalen Überblähung durch die obstruktive Komponente der EAA. In den überblähten Arealen ist die Kaliberabnahme der Gefäße das Resultat der sekundären hypoxischen Vasokonstriktion (früher Euler-Liljestrand-Mechanismus genannt) (Abb. 5).

Das Air trapping kann bereits auf den Inspirationsaufnahmen sichtbar sein, leichter erkennbar ist es auf expiratorischen Aufnahmen anhand einer im Vergleich zur inspiratorischen Aufnahme fehlenden Volumenabnahme und fehlenden Dichtezunahme. Minimum-Intensitäts-Rekonstruktionen führen zu einer noch eindrücklicheren Darstellung, da sie die hypodensen Areale akzentuiert abbilden. Einige Autoren verweisen auf die Heterogenität des Oberbegriffs „Mosaikmuster“ und verwenden den Begriff „Air trapping“ nur, wenn sich der Befund in Expiration bestätigt [183,184] (Abb. 2 und 3).

- Drei-Dichte-Zeichen (Abb. 4)

Durch das Nebeneinander von drei Graustufen im Lungenparenchym (Air-trapping, normale Lunge, Milchglas/Konsolidierung) entsteht das 3-Dichte-Zeichen (= *three-density pattern*, ehemals *head cheese sign*), das als Indikator für einen gemischt infiltrativen und obstruktiven Prozess, wenn auch nicht pathognomonisch, so doch sehr suggestiv für die EAA ist [185].

- Zysten (Abb. 6)

Parenchymzysten kommen in bis zu 13% im Rahmen der inflammatorischen EAA vor. Die zartwandigen Zysten messen von wenigen Millimetern bis 1,5 cm Größe [186].

- Verteilung

- Die inflammatorische EAA betrifft in der Regel sowohl axial als auch kranio-kaudal diffus und symmetrisch die gesamte Lunge. Es kann jedoch eine Betonung der Mittel- oder Unterfelder oder des peribronchovaskulären Raums vorliegen. Die

Milchglasnoduli sind in Bezug zum pulmonalen Lobulus zentrilobulär angeordnet. Die Zysten finden sich innerhalb von Milchglastrübungen, haben jedoch ansonsten keine Präferenz bezüglich der Lokalisation (Abb. 2,3 und 6).

Nicht alle aufgeführten Merkmale sind obligat, d.h. nicht alle Zeichen müssen nachweisbar sein. Vielmehr liegt meist eine Auswahl der oben genannten Zeichen in unterschiedlicher Kombination und Gewichtung vor. Auch ein typisches HRCT-Zeichen allein (z.B. Milchglasknötchen) in charakteristischer Verteilung (zentrilobulär) kann hoch suggestiv für die Diagnose einer (inflammatorischen) EAA sein. Grundsätzlich gilt aber, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer EAA umso höher ist je mehr Zeichen in typischer Verteilung vorliegen. In ca. 8% der Fälle kann die HRCT bei der rein inflammatorischen Form unauffällig sein [18].

Milchglastrübungen und Konsolidierungen sind potenziell reversibel. Milchglastrübungen können jedoch auch über einen langen Zeitraum bestehen bleiben (Abb. 7). Aus radiologischer Sicht korreliert ein solcher Befund mit der klinischen Form der chronisch nicht-fibrotischen EAA. Das kann jedoch nicht ausschließen bzw. es bleibt unklar, dass bzw. ob dem chronisch nachweisbaren Milchglas eine sog. „feine Fibrose“ unterliegt oder alternativ einer nicht-fibrotischen Inflammation entspricht [187].

Abb. 2: Inflammatorische EAA (Native HRCT; Lungenfenster; MPR axial in a Inspiration, b Expiration). 1. Zeichen: Milchglastrübung und Air trapping (beachte die geographisch konfigurierten, in Expiration zunehmenden Dichteunterschiede) 2. Verteilung: diffus ohne Präferenz

Abb. 3: Inflammatorische EAA mit zentrilobulären Milchglasnoduli (Native HRCT; Lungenfenster; MPR axial in a Inspiration, b Expiration). 1. Zeichen: Milchglasnoduli und Air-trapping (beachte die geographisch konfigurierten, in Expiration zunehmenden Dichteunterschiede). Beachte: Mosaikmuster bereits in Inspiration erkennbar: Untersuchung in Expiration verzichtbar. 2. Verteilung: Milchglasnoduli: zentrilobulär, Air trapping: zufällig

Abb. 4: Drei-Dichte-Zeichen (Native HRCT; Lungenfenster; MPR axial in Inspiration; a ohne und b mit Kennzeichnung). Kombination aus Milchglastrübung/Konsolidierung (gestrichelte Umrandung), Air trapping (dunkle Areale, durchgehende Umrandung) und normalem Parenchym (gepunktete Umrandung).

Abb. 5: Strukturierte Bildanalyse bei Mosaikmuster (aus [188]).

EAA mit Fibrose

- Zeichen

- Fibrose (Abb. 8, 9 und 10)

Es können sich alle Zeichen der Fibrose darstellen. Dazu gehören grob- und/oder feinmaschige irreguläre Retikulationen, Traktionsbronchiektasen und -bronchiol-ektasen, Architekturstörungen, Honigwaben und eine Volumenminderung der betroffenen Lungenareale. Diese Fibrose-Zeichen allein sind nicht pathognomonisch für eine fibrotische EAA.

- Zysten sind bei der fibrotischen EAA in bis zu 39% der Fälle beschrieben.
- Lungenemphysem

Als Spätfolge der EAA können einige Patienten ein meist zentrilobuläres Lungenemphysem allein oder in Kombination mit einer ILD entwickeln, was v.a. für die „Farmerlunge“ beschrieben ist. Bei diesen Patienten wurde ein Emphysem bei 48% der Patienten beschrieben, das gegenüber dem fibrotischen Anteil dominant war [189]. Auch andere Emphysemformen (paraseptal; bullös) sind möglich [21,190,191]. Pathophysiologisch wird die bronchioläre Inflammation und Obstruktion angeschuldigt. Anamnestische Daten sind hier wegweisend, da diese Patienten unabhängig vom Raucherstatus ein Emphysem aufweisen.

- Verteilung

- Fibrose (Abb. 8,9 und 10)

Die Fibrose ist sowohl in axialer als auch kranio-kaudaler Ebene meistens multilokulär konfiguriert und kann alle Lappen involvieren. Ein asymmetrischer Befall ist möglich. Ein Teil der Patienten weist Charakteristika auf, die differentialdiagnostisch hilfreich sind: bei ca. 10% der Fälle sind dominant die

Oberlappen betroffen, bei ca. 20% der Fälle zeigt sich anteilig eine Betonung des peribronchovaskulären Raumes und in 20-40% sind die kostophrenischen Winkel relativ ausgespart.

- Zysten

Die Zysten treten innerhalb von Milchglas auf.

- Lungenemphysem

Variabel, Oberlappen-Dominanz möglich.

Differentialdiagnostisch sind folgende Parameter hilfreich:

- Häufig liegen auch Zeichen des inflammatorischen Stadiums vor. Diese Kombination aus einer ggf. HRCT-morphologisch nicht zuzuordnenden Fibrose und den inflammatorischen Zeichen (Milchglastrübung, Milchglasknötchen) sowie Air trapping und/oder Drei-Dichte-Zeichen ist differenzialdiagnostisch entscheidend und erhöht die Diagnose-Wahrscheinlichkeit einer fibrotischen EAA. Hierbei ist folgendes zu beachten:
 - Der jeweilige Anteil von Inflammation und Fibrose sollte im radiologischen Befund semiquantitativ gewichtet werden. Als Inflammation wird dabei nur die Milchglastrübung außerhalb einer eindeutigen Fibrose gewertet (Abb. 8 und 10).
 - Auch Air trapping sollte nur außerhalb von offensichtlicher Fibrose als Zeichen einer primär von den Atemwegen ausgehenden Obstruktion gewertet werden. Innerhalb einer Fibrose jedweder Genese kann es durch Architekturstörungen zu Ventilphänomenen kommen (Abb. 9).
 - Zudem ist auch beim Air trapping die quantitative Ausprägung wichtig: die Wahrscheinlichkeit der Diagnose fibrotische EAA steigt, wenn Air trapping in mehr als 3 Lappen zu finden ist, oder (derzeit noch) visuell ein Schwellenwert der Ausprägung von > 5% des Lungenparenchyms geschätzt wird (Abb. 9) [192].
- Honigwaben sind nicht die dominante fibrotische Veränderung.
- Ein ungewöhnlich stark ausgeprägtes Mosaikmuster und insbesondere das 3-Dichte-Zeichen, sprechen für eine zugrundliegende fibrotische EAA [133,183,193].

So wird das 3-Dichte-Zeichen mit einer Spezifität > 90% für das Vorliegen einer fibrotischen EAA angegeben, kommt aber auch bei anderen Erkrankungen (z.B. bei Sarkoidose und DIP) vor (Sensitivität knapp 50%) (Abb. 5 und 9) [194].

- Die Fibrose kann auch dem Muster einer NSIP oder UIP entsprechen und lässt sich dann radiologisch von anderen Genesen dieser Muster nicht differenzieren. Nach der aktuellen Literatur sind UIP-Muster in fast 50% bei fibrotischer EAA aufgetreten [195].

Abb. 6: Zysten bei inflammatorischer EAA. (Native HRCT; Lungenfenster; MPR axial in Inspiration). 1. Zeichen: Milchglastrübung, Milchglasnoduli, dünnwandige Zysten in der Lingula. 2. Verteilung: Milchglas diffus, Milchglasnoduli zentrilobulär, Zysten innerhalb des Milchglases

Abb. 7: Persistierende Milchglastrübung bei EAA. (Native HRCT; Lungenfenster; MPR axial in Inspiration. a Ausgangsbefund, b nach 1 Jahr). a und b zeigen diffuse Milchglastrübungen und ein Mosaik (passend zu Air trapping). Bei weitgehend unveränderter Ausprägung der Milchglastrübung über 1 Jahr ist die Einordnung der Milchglastrübung als Inflammation oder feine Fibrose in der HRCT nicht sicher möglich. Eindeutige Fibrose-Zeichen (Traktionsbronchiektasen, Honigwabenzysten, irreguläre Retikulationen) liegen nicht vor.

Abb. 8: Fibrotische EAA mit viel Inflammation (Native HRCT; Lungenfenster; MPR in Inspiration a axial, b koronar). 1. Zeichen: Irreguläre Retikulation, Traktionsbronchiektasen und Honigwaben = Fibrose. Milchglastrübung und zentrilobuläre Milchglasnoduli auch außerhalb der Fibrose = Inflammation. 2. Verteilung: Axial und kraniokaudal: Fibrose: Oberlappen, Inflammation: diffus

Abb. 9: Fibrotische EAA mit wenig Inflammation (Native HRCT; Lungenfenster; MPR in Inspiration a axial, b koronar, c minIP (minimum intensity projection) koronar). 1. Zeichen: - feine Retikulation mit anteilig Traktionsbronchiolektasie (durchgängige Pfeile) = Fibrose. Milchglastrübung vorwiegend innerhalb der Fibrose = mutmaßlich einer feinen Fibrose entsprechend. - Mosaikmuster mit multilokulären geografisch konfigurierten hypodensen Arealen mit zentral reduzierten Gefäßkalibern (gestrichelte Pfeile) = Air trapping mit

sekundärer Mosaikperfusion. Beachte: Mosaikmuster bereits in Inspiration deutlich erkennbar: Untersuchung in Expiration verzichtbar. 2. Verteilung: Axial und kraniokaudal: zufällig ohne Dominanz für Lungenkern oder –mantel, anteilig peribronchovaskulär (durchgängige Pfeile), Air trapping > 5% pro Lappen

Abb. 10: Fibrotische EAA ohne Inflammation (Native HRCT; Lungenfenster; MPR in Inspiration a axial, b koronar. 1. Zeichen: Irreguläre Retikulation mit Traktionsbronchiektasen = Fibrose. Kein Milchglas, keine Milchglasnoduli = keine Inflammation. 2. Verteilung: Axial und kraniokaudal: Deutliche Beteiligung der Oberlappen, überwiegend peribronchovaskulär (Pfeile).

Abb. 11: „Hexagonal Pattern“ (Native HRCT; Lungenfenster; MPR in Inspiration a axial, b sagittal). Irreguläre Verdickung der interlobulären Septen in der Lungenbasis, die sich in mehreren Lagen von subpleural nach zentral hin ausdehnt.

Tabelle 4: Begrifflichkeiten der HRCT-Zeichen bei EAA, Verteilung und pathophysiologisches Korrelat

HR-CT Zeichen	CT-Morphologie	Verteilung	Korrelation
Milchglastrübung	Areale vermehrter Dichte mit noch erkennbarer Anatomie (Gefäße, Bronchialwände)	Diffus (axial und kranio-kaudal) oder multilokulär, beidseitig	Inflammation oder feine Fibrose
Milchglasknötchen	Noduli (bis ca. 5mm) mit Milchglasdichte	Zentrilobulär, diffus, beidseitig	Inflammatorische Bronchiolitis
Konsolidierung	Areale vermehrter Dichte ohne erkennbare Anatomie (Gefäße, Bronchialwände)	Multilokulär	Inflammation, organisierende Pneumonie
Mosaikmuster durch Air trapping	Areale mit geografisch konfigurierter abwechselnd hoher und niedriger Dichte. Zeichen der Mosaikperfusion in pathologisch „dunklen“	Zufällig, multilokulär, meist beidseits.	Obstruktive Bronchiolitis. Sekundäre Mosaikperfusion: reflektorische

	Arealen: reduzierte Gefäßkaliber. Zunahme der Dichteunterschiede in Expiration.		hypoxische Vasokonstriktion.
Drei-Dichte-Zeichen	Areale mit 3 unterschiedlichen Dichtequalitäten: erhöht: entspricht Milchglas erniedrigt: entspricht Air trapping. Mittlere Graustufe: entspricht normalem Parenchym.	Zufällig, multilokulär, meist beidseitig	Kombination aus infiltrativem und obstruktivem Prozess sowie nicht betroffenem Lungenparenchym
Zysten	Zart berandet bis ca. 1,5 cm Durchmesser.	Vereinzelt, innerhalb von Milchglas	Folge einer partiellen bronchiolären Obstruktion
Retikulationen	Irregulär-feinmaschig oder grobmaschig mit oder ohne Traktionsbronchi(ol)ektasen oder Honigwabenzysten	Weites Spektrum: meist asymmetrisch: 10% OL-dominant 20% peribronchovaskulär 20-40% Aussparung dorsobasal	Fibrosierung des vor allem intralobulären Interstitiums
Honigwaben	Gruppierte, zystische Lufträume, die von dicken fibrotischen Wänden umgeben sind	s. Retikulationen	Fibrosierung im Endstadium

Tabelle 5: HRCT-Zeichen und Verteilung der rein inflammatorischen EAA

<i>HRCT-Zeichen</i>	<i>Verteilung</i>
Milchglastrübungen	Diffus (axial und kranio-kaudal) oder multilokulär, beidseitig
Milchglasknötchen	Zentrilobulär
Konsolidierungen (selten)	Multilokulär, beidseitig
Air trapping	Multilokulär, beidseitig
Drei-Dichte-Zeichen	Multilokulär, beidseitig

Zysten in bis zu 13%	Innerhalb von Milchglas
----------------------	-------------------------

Tabelle 6: HRCT-Zeichen und Verteilung der EAA mit Fibrose

<i>HRCT-Zeichen</i>	<i>Verteilung</i>
Zusätzlich zu inflammatorischen Zeichen (s.o.) oder nur Zeichen der Fibrose	
Retikulationen	<i>Axial:</i> Peribronchovaskulär Peripher (Lungenmantel)
Traktionsbronchi(ol)ektasen	Zufällig
Architekturstörung	<i>Kraniokaudal:</i> OL-betont (10%) UL-betont (30%)
Honigwaben	Diffus oder zufällig 60% Relative Aussparung dorso-basal 20-40%
Zysten in bis zu 39%	Innerhalb von Milchglas
Lungenemphysem	Variabel, OL-Dominanz möglich

Besondere klinische Manifestationen der EAA in der HRCT

HRCT-Zeichen der akuten Exazerbation bei EAA

In der HRCT können neu aufgetretene Milchglastrübungen und/oder Konsolidierungen Hinweise auf eine akute Exazerbation bei fibrosierenden ILDs sein, somit auch bei der fibrotischen EAA [196–198]. Eine akute Exazerbation betraf in einer japanischen Kohorte die fibrotische Form der EAA (3% nach 1 Jahr; 10% nach 3 Jahren) weniger häufig als die IPF (8% und 20%). Die HRCT-Kriterien einer „Progressiven Pulmonalen Fibrose“ waren kein Prädiktor einer akuten Exazerbation [199].

HRCT-Zeichen der pulmonalen Hypertonie bei EAA

Das fibrotische HRCT-Muster bei Patienten mit EAA ist einer der Prädiktoren für eine pulmonale Hypertonie [200–202]. In einer im Rahmen der ILD-Diagnostik durchgeführten nativen HRCT kann es indirekte Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie geben. Dazu gehören die Erweiterung der zentralen und peripheren Pulmonalarterien (zentral: Pulmonalishauptstamm \geq 29 mm bei Männern und 27mm bei Frauen) sowie ein Verhältnis

der Kaliber des Truncus pulmonalis zur Aorta ascendens > 1 . Diese Kriterien variieren aber stark, insbesondere nach Alter, Geschlecht und Gewicht. Normkalibrige Pulmonalarterien schließen eine pulmonale Hypertonie nicht aus. Daher wurden von der Fleischner-Society Risiko-basierte Schwellenwerte in Bezug auf den klinischen Kontext formuliert. Nur in Bezug auf eine Hoch-Risiko-Population wie z.B. bei einer fibrotischen EAA können je nach Ausmaß der Fibrose die oben angegebenen Maße angewendet werden [203].

Differentialdiagnose der inflammatorischen EAA in der HRCT

Respiratorische Bronchiolitis (RB)

Die raucherassoziierte RB hat mit der inflammatorischen EAA zentrilobuläre Milchglasnoduli sowie Milchglastrübungen gemeinsam. Die Verteilung unterscheidet sich durch eine Oberlappendominanz bei der RB im Gegensatz zur diffusen Verteilung bei der inflammatorischen EAA. Air trapping kommt bei beiden Erkrankungen vor, bei der Raucherbronchiolitis geht Air trapping aber auch mit Veränderungen der großen Atemwege in Form von Bronchialwandverdickungen einher, die kein Begleitzeichen der EAA sind.

Infektiöse Bronchiolitis

Eine infektiöse Bronchiolitis kann sich in der HRCT mit zentrilobulären milchglasdichten Noduli darstellen. Im Gegensatz zur EAA ist die Verteilung aber extrem selten diffus, sondern i.d.R. multilokulär. Ein typisches Zeichen der infektiösen Bronchiolitis sind begleitende entzündliche Bronchialwandverdickungen, anteilig auch mit bronchialen Lumenverlegungen. *Tree-in-bud* als Korrelat der entzündlichen bronchialen und alveolären Sekretretention kommen bei der EAA nicht vor. Zudem ist in Verlaufskontrollen ein schnellerer Befundwandel zu erwarten.

Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP):

Die wesentlich seltenere LIP kann mit ihren zentrilobulären Milchglasnoduli, Milchglastrübungen und Zysten formal der EAA ähnlich sein. Zysten sind bei der LIP häufiger, zahlreicher und meist größer. Air trapping ist kein Charakteristikum der LIP. Wegweisend für die Diagnose der seltenen LIP ist auch die Assoziation mit einer autoimmunologischen Grunderkrankung (v.a. Sjögren-Syndrom).

Differentialdiagnose der fibrotischen EAA in der HRCT

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

Die IPF ist die wichtigste Differentialdiagnose. Das UIP-Muster unterscheidet sich im klassischen Fall durch seine Verteilung mit subpleuraler und dorsobasaler Dominanz im Gegensatz zur relativen Aussparung der Rezessus bei der EAA in bis zu 40% der Fälle. Zudem betrifft die fibrotische EAA bei einem Teil der Patienten dominant die Ober- und Mittelfelder und den peribronchovaskulären Raum [204].

Eine grobmaschige Retikulation wurde kürzlich in einer Studie als „hexagonales Muster“ bei fibrotischer EAA beschrieben [205]. Es wurde als eine Verdickung der Interlobulärsepten definiert, die sich in zwei oder mehr Lagen pulmonaler Lobuli von subpleural nach zentral ausdehnen kann (Abb. 11). Dieses kam signifikant häufiger (70%) bei einer fibrotischen EAA als bei der IPF (32%) vor.

Honigwabenzysten sind bei der EAA seltener und sie treten wesentlich später im Krankheitsprozess auf [206]. In wenigen Fällen kann sich eine fibrotische EAA mit einem UIP-ähnlichen Muster präsentieren. In einer portugiesischen Studie an 63 progressiv fibrosierenden EAA-Fällen hatten 46% in der HRCT ein UIP- oder UIP-ähnliches Muster [195].

In diesen Fällen sind die eine EAA im fibrotischen Stadium häufig begleitenden inflammatorischen Zeichen (zentrilobuläre Noduli) und/oder das 3-Dichte-Zeichen [3,183,207] hinweisend auf die der Fibrose zugrunde liegende EAA. Das 3-Dichte-Zeichen hat die höchste Spezifität bei der Differenzierung einer fibrotischen EAA gegenüber einer IPF [183]. Die Spezifität von Air trapping nimmt mit steigender Ausprägung zu.

In einer spanischen retrospektiven Studie wurde an 83 lungenbioptisch gesicherten ILD ein quantitativ relevantes Mosaik/Air trapping als ein wichtiges Unterscheidungskriterium fibrotischer ILDs beschrieben. Der Nachweis eines Mosaik/Air trappings in mehr als drei Lappen außerhalb von fibrotischen Arealen sprach hier gegen eine UIP und für eine fibrotische EAA oder eine CTD-ILD (61% bei Non-UIP versus 20% bei UIP) [184]. In einer kanadischen Studie ließ expiratorisches Air trapping > 5% des Lungenparenchyms die Differenzierung einer fibrotischen EAA von anderen fibrotischen ILD mit einer Sensitivität von 91% und Spezifität von 77% zu [192].

Pulmonale Ossifikationen können bei ILDs mit Fibrose vorkommen. Am häufigsten sind diese bei der IPF und der SSc-ILD nachweisbar (IPF 31%; SSc-ILD 29%). Auch bei der fibrotischen EAA können sie auftreten, aber signifikant seltener (19%) [208].

ILD mit NSIP-Muster

Das NSIP-Muster ist morphologisch sehr variabel. Selten kann es auch ein diskretes Air trapping aufweisen. Das NSIP-Muster weist jedoch selten zentrilobuläre Noduli auf und befällt das Lungenparenchym homogener als die fibrotische EAA. Zudem zeigt es charakteristischerweise eine basale und periphere Dominanz. Auch die bei dem NSIP-Muster in einem Teil der Fälle zu sehende relative Aussparung des Subpleuralraums ist für die fibrotische EAA untypisch. Die fibrotische EAA kann sich aber auch mit dem klassischen Muster einer NSIP äußern und lässt sich dann radiologisch von anderen Genesen dieses Musters nicht differenzieren (s.o.).

Asbestose

Die Fibrose nach Asbestexposition hat aufgrund ihrer bronchiolozentrischen Pathogenese histopathologische Gemeinsamkeiten mit der fibrotischen EAA. In der HRCT betrifft die Asbestose aber dominant die dorsobasalen Unterlappen ähnlich der IPF. Die fibrotische EAA zeigt nur in einem Drittel der Fälle eine Unterlappen-Dominanz und neigt zur relativen Aussparung der Rezessus. In einer chinesischen retrospektiven Studie (204 Asbestosen; 74 fEAA) bestätigte sich diese Verteilung bzw. auch eine Oberlappendominanz für die fibrotische EAA. Die Asbestexponierten hatten signifikant mehr und charakteristischere Pleuraveränderungen als die EAA-Patienten. Bei den fibrotischen Veränderungen waren subpleurale intralobuläre Noduli, als sogenannte „Frühfibrose“ der wesentliche spezifische Befund der Asbestose bei allerdings moderater Sensitivität (Spezifität 86%, Sensitivität 57%, PPV 92%, NPV 42%). Die Expositionsdosen wurden in dieser Arbeit aber nicht berücksichtigt. Interessanterweise traten auch bei der Asbestose in mehr als der Hälfte ein Mosaikmuster und 3-Dichte-Zeichen ohne signifikanten Unterschied zur fibrotischen EAA auf [209]. Dies könnte auf die asbestinduzierte „*small airways disease*“ im Bereich der *Bronchioli respiratorii* zurückgeführt werden, die bei der Asbestose selten zu einer obstruktiven Ventilationsstörung führen kann [210,211].

Insgesamt wird abschließend über die Radiologie der EAA folgendes zusammengefasst:

1. Aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität ist die projektionsradiographische Thoraxübersicht in der Diagnostik der EAA inzwischen verzichtbar. Methode der Wahl ist die dünn-schichtige Mehrzeilen-Volumen-HRCT ggf. mit Expirationsaufnahmen.
2. Gegenüber den hoch-komplexen radiologischen Befundkriterien der internationalen ATS/JRS/ALAT -Leitlinie nach Wahrscheinlichkeitsgraden aus 2020 wird radiologisch eine „pragmatische“ Einteilung vorgeschlagen. Nach HRCT-Kriterien kann eine **rein inflammatorische** Form von einer **fibrotischen EAA** differenziert werden. Bei beiden EAA-Formen spiegeln die HRCT-Zeichen die zwei Erkrankungskomponenten der „Parenchyminfiltration“ und der „Beteiligung der kleinen Atemwege“ wider.
3. Die inflammatorischen Zeichen sind potenziell reversibel. Ob bei chronischer Milchglastrübung von einer feinen Fibrose auszugehen ist, kann HRCT-morphologisch nicht aufgelöst werden.
4. Für die herausfordernde Diagnose der „EAA mit Fibrose“ ist die Kombination von Fibrosekriterien (jedweden Musters) mit Zeichen des inflammatorischen Phänotyps – insbesondere des 3-Dichte-Zeichens - hoch suggestiv. Zudem ist die bei der fibrotischen EAA variable kranio-kaudale und axiale Verteilung in die Diagnoseabwägung integrativ einzubeziehen.
5. Die berufsbedingte exogen-allergische Alveolitis stellt sich mit den o.g. bildgebenden Kriterien identisch dar. Auf Zeichen anderer Pneumokoniosen ist bei möglicher Koexposition mit anorganischen Stäuben zu achten und im Rahmen einer Begutachtung eine Klassifikation nach ICOERD durchzuführen.

Frage 4	
Soll in der radiologischen Befundung der HRCT bei Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und dem Verdacht auf eine EAA eine Klassifizierung nach „rein inflammatorischer“ und „fibrotischer“ Form der EAA erfolgen?	
Empfehlung	
E4	1. Der HRCT-morphologische Befund einer ILD soll enthalten, ob charakteristische Zeichen und Verteilung einer inflammatorischen oder fibrotischen EAA vorliegen. Bei der fibrotischen EAA soll im Befund festgehalten werden, ob eine inflammatorische Komponente vorliegt und

	wie die Gewichtung zwischen Fibrose und Inflammation ist.
Starker Konsens (100%)	

5.4 BAL

Die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) ist ein wesentlicher diagnostischer Baustein bei der Abklärung von Patienten mit Verdacht auf eine EAA [5]. Der Nachweis einer lymphozytären Alveolitis in der BAL ist charakteristisch und gilt als ein sehr sensibler Parameter [15].

Die EAA hat unter allen interstitiellen Lungenerkrankungen die höchste Gesamtzellzahl und stärkste Lymphozytose, mit oftmals deutlich über 50 % der Gesamtzellen. Mit zunehmendem Lymphozytenanteil nimmt die Wahrscheinlichkeit für eine EAA zu. Eine fehlende Lymphozytose macht eine akute EAA sehr unwahrscheinlich [212].

Bei akuten, nicht-fibrotischen Verläufen einer EAA ist der Lymphozytenanteil höher (46%; 20%-80%) als bei chronisch fibrotischen Verläufen (19%; 11-41%) [213]. In einer Metaanalyse fand sich allerdings kein Unterschied im Ausmaß der BAL-Lymphozytose zwischen chronischer EAA insgesamt (43%) und der radiologisch/histologisch definierten Subgruppe mit chronisch-fibrotischer EAA [214].

Bei chronisch fibrotischen Verläufen kann aber auch eine nur geringe oder eine fehlende Lymphozytose mit Erhöhung der Neutrophilen beobachtet werden [19,162,212,215–217].

Ein Lymphozytenanteil von > 30% wurde als gute Diskriminierungsschwelle zwischen einer chronisch fibrotischen EAA und einer IPF vorgeschlagen [218]. Eine Metaanalyse im Kontext der internationalen EAA-Leitlinie zeigte, dass diese Trennschwelle von >30% Lymphozyten geeignet ist, eine fibrotische EAA von einer IPF mit einer Spezifität von 80% und einer Sensitivität von 55% zu unterscheiden, eine nicht fibrotische EAA von einer IPF gar mit einer Sensitivität von 88% bei einer identischen Spezifität von 80% [219]. Bei einer niedrigeren Trennschwelle von 20% Lymphozyten zur Unterscheidung einer chronischen EAA von einer IPF ist die Spezifität niedriger, zu Gunsten einer höheren Sensitivität (Spez. 72,7%, Sens. 68,1%, PPV 56,9%, NPV 81,1%), und umgekehrt bei einer höheren Trennschwelle von 50% Lymphozyten (Spez. 95,1%, Sens. 30,9%, PPV 77,6%, NPV 71,6%) [214]. Im Allgemeinen wären höhere Trennschwellen der BAL-Lymphozytose

aufgrund der höheren Spezifität geeigneter für die Anwendung in der klinischen Routine, um EAA von IPF zu trennen [214,219–221].

Zu beachten ist allerdings auch, dass bei der akuten EAA innerhalb der ersten 48 h nach Antigenexposition eine neutrophile Alveolitis nachweisbar sein kann [222]. Dieses Zeitfenster gilt es zu berücksichtigen, falls im Anschluss an eine inhalative Provokationstestung eine BAL durchgeführt wird.

Bei der Bewertung der Lymphozyten-Subtypen galt eine Erhöhung der CD8⁺-T-Lymphozyten und somit mit einem erniedrigten CD4⁺/CD8⁺-Quotienten als typischer Befund einer EAA [223]. Es konnte aber zunehmend gezeigt werden, dass der CD4⁺/CD8⁺-Quotient nur eine untergeordnete Rolle in der Differenzierung der EAA von einer Sarkoidose hat [212,224]. Ein normaler oder erhöhter CD4⁺/CD8⁺-Quotient schließt keinesfalls eine EAA aus. Die Variabilität kann von der verursachenden Antigenart, dem Zeitpunkt der letzten Antigenexposition und vom klinischen Verlauf abhängen, da insbesondere bei chronisch fibrotischen Verläufen erhöhte Quotienten gefunden werden [88,225].

Weitere Merkmale der BAL bei einer EAA können vermehrte Eosinophile, Mastzellen, Plasmazellen und schaumige Makrophagen (Schaumzellen) sein [226,227].

Bei asymptomatisch exponierten Personen (z. B. Landwirten) hat der Nachweis einer lymphozytären BAL analog dem Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper gegen potenzielle Antigene keine prognostische Bedeutung und wird als subklinische lymphozytäre Alveolitis bezeichnet [163].

Frage 5	
Soll bei Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und dem klinischen Verdacht auf eine EAA eine zelluläre BAL-Analyse durchgeführt werden?	
Empfehlung	
E5	1. Bei Patienten mit einer neu diagnostizierter ILD und bei denen eine EAA differenzialdiagnostisch erwogen wird, soll eine BAL mit Zelldifferenzierung erfolgen

- | | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="391 190 1406 353">2. Ein erhöhter Lymphozytenanteil von $> 30\%$ in der BAL bei Patienten mit einer ILD sollte eine weiterführende Diagnostik in Hinblick auf eine EAA nach sich ziehen.<li data-bbox="391 360 1406 461">3. Der CD4/CD8-Quotient in der BAL-Analyse soll nicht für die Diagnosestellung einer EAA verwendet werden |
|--|--|

Starker Konsens (100%)

5.5 Histopathologie

5.5.1 Biopsieverfahren

Bezüglich der Bedeutung einer Lungenbiopsie bei Patienten mit einer EAA muss zunächst unterschieden werden, ob klinisch eine akute oder chronische Verlaufsform vorliegt und ob die chronische Form fibrotisch oder nicht-fibrotisch verläuft, bzw. der Verdacht auf eine anderweitige Lungenerkrankung besteht, welche die bioptische Abklärung rechtfertigt.

Falls die Indikation zur Durchführung einer Lungenbiopsie gestellt wird, stehen neben den beiden bronchoskopischen Verfahren einer transbronchialen Zangen- (TBZ) und Kryobiopsie (TBK) auch die chirurgische Lungenbiopsie zur Verfügung (SLB; = *surgical lung biopsy*). Prinzipiell ist die diagnostische Genauigkeit bzw. Trefferquote, grundsätzlich bei allen ILDs, mit einer TBZ aufgrund der unvollständigen Erreichbarkeit v. a. subpleuraler Lungenareale, der kleineren Gewebeproben und Quetschartefakten geringer als bei der TBK. Die Evidenz für die diagnostische Genauigkeit, bzw. Trefferquote der TBZ bei EAA-Patienten ist begrenzt. Der Nachweis charakteristischer EAA-Befunde gelingt bei der akuten, bzw. nicht-fibrotischen Verlaufsform in ca. 50% der Patienten. Werden Patienten mit akuter, bzw. nicht fibrotischer EAA und solche mit chronisch fibrotischer EAA eingeschlossen, liegt die diagnostische Trefferquote nur bei 40% [213,228,229].

Die TBK ist mittlerweile bei der Diagnostik von ILDs etabliert [5]. In einer Meta-Analyse zur Trefferquote und Komplikationsrate der TBZ und TBK bei Patienten mit EAA zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der TBK mit 82% (95% CI, 78-86), als mit der TBZ mit 37% (95% CI, 32-42). Dabei zeigte sich eine etwas höhere Komplikationsrate für die TBK bezüglich Blutungen und Pneumothorax [230]. In einer prospektiven multizentrischen Studie, die die TBK mit der SLB bei 65 Patienten mit ILD verglich, wurde für die Diagnose einer chronischen EAA zunächst eine histopathologische Konsensusdiagnose mittels TBK bei 15%, bzw. mittels SLB bei 23% gestellt, und nach einer MDD bei 23%, bzw. 28% aller Fälle. Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung bei den letztlich eindeutigen EAA-Fällen zwischen den beiden Biopsieverfahren (95%) [231]. Insgesamt lassen sich bei 82-91% aller Patienten durch eine TBK eine SLB vermeiden [3].

Die Datengrundlage für die Wertigkeit der SLB bei EAA-Patienten, in der Regel bei solchen mit einer chronisch fibrotischen Form, ist ebenfalls begrenzt: Bei 46 Patienten mit der initialen Diagnose einer IPF wurde nach Re-Evaluation mit zusätzlichen serologischen

Tests und Umweltanalysen letztlich bei 20 Patienten die Diagnose einer chronischen EAA gestellt. Bei 16 von diesen 20 Patienten konnten in der SLB zuvor definierte Merkmale einer chronisch fibrotischen Form festgestellt werden [24]. Bei Patienten mit einer unklaren ILD lag die Verdachtsdiagnose einer EAA nach den CT-Befunden zunächst bei 24%, nach den histopathologischen Befunden mittels SLB bei 32%. Letztlich wurde aber unter Berücksichtigung aller zugrunde liegenden Informationen inklusive CT- und Histopathologiebefunden nur bei 21% die Diagnose einer EAA gestellt [232]. Gerade bei Patienten mit einer initial unklassifizierbaren ILD kann die SLB zu der Diagnose einer EAA führen [233].

In der Differenzialdiagnose zu einer IPF finden sich bei EAA-Patienten in 67% der Fälle in allen gewonnenen Lungenbiopsaten einer SLB Charakteristika einer EAA [234]. Eine internationale Leitlinie zur Diagnose der EAA gab die diagnostische Trefferquote der SLB bei bekannter oder verdächtiger EAA mit 96% an. In 91% der Fälle wurde durch den histopathologischen Befund der SLB die Diagnose einer EAA bestätigt und in 9% eine alternative Diagnose gestellt [3].

Bezüglich der Komplikationsrate der einzelnen Biopsieverfahren wird auf die deutsche Diagnostik-Leitlinie der ILDs verwiesen [5].

Frage 6	
Soll bei Patienten mit V.a. eine EAA eine notwendige Lungenbiopsie mittels transbronchialer Zangenbiopsie (TBZ), transbronchialer Kryobiopsie (TBK) oder chirurgischer Lungenbiopsie (SLB) erfolgen?	
Empfehlung	
E6	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ist zur Diagnosestellung einer akuten, bzw. chronisch nicht-fibrotischen EAA eine Lungenbiopsie notwendig, sollte diese entweder mit einer TBZ oder TBK erfolgen. 2. Ist zur Diagnosestellung einer chronisch fibrotischen EAA eine Lungenbiopsie notwendig, soll diese mittels TBK erfolgen. 3. Ist zur Diagnosestellung einer chronisch fibrotischen EAA eine Lungenbiopsie notwendig und eine vorausgegangene TBK hat keinen

	verwertbaren Befund ergeben oder die Durchführung einer TBK ist nicht möglich, sollte eine SLB erfolgen.
Starker Konsens (100%)	

5.5.2 Histopathologische Befunde

Grundsätzlich ist für die adäquate Interpretation histopathologischer Befunde und die Diagnosestellung einer EAA im Besonderen immer die Angaben von klinischen Informationen und Kontext notwendig. Die histopathologischen Veränderungen im Lungengewebe von Patienten mit einer EAA unterscheiden sich bei der nicht-fibrotischen Verlaufsform deutlich von solchen bei fibrotischen Verlaufsformen [3,235]. Ob es sich um eine akute oder chronische nicht-fibrotische EAA handelt kann dann abschließend nur im Rahmen einer interdisziplinären Besprechung im Rahmen eines spezialisierten ILD-Boards beurteilt werden. Daher wird im Folgenden histopathologisch nur zwischen einer nicht-fibrotischen und fibrotischen EAA unterschieden.

Nicht-fibrotische EAA

Bei nicht-fibrotischer EAA ist folgende Trias charakteristisch [3,236,237]:

1. Lymphozytäre, teils plasmazelluläre entzündliche Infiltration des Interstitiums mit bronchiolozentrischer Akzentuierung,
2. oftmals ungeordnete, teils epitheloidzellige, unregelmäßig im peribronchiolären Interstitium verteilte, nicht-nekrotisierende Granulome,
3. lymphozytäre, teils plasmazelluläre Bronchiolitis mit organisierender Pneumonie (OP-Muster).

Findet sich die lymphozytäre Infiltration in der Regel immer, so lassen sich die Granulome nur in zwei Drittel der Fälle und ein OP-Muster in der Hälfte der Fälle nachweisen. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die granulomatöse Entzündungskomponente bei der EAA meist unscharf abgegrenzt in die vorbeschriebenen lymphozytären Infiltrate eingebettet ist und so leicht übersehen werden kann. Gleichsam ist das OP-Muster bei einer EAA meist heterogener verteilt und weniger raumgreifend als z. B. im Rahmen einer pulmonalen

Infektion. Bei Vorhandensein aller drei zuvor genannten histologischen Charakteristika gilt die Diagnose einer EAA als typisch, bei zwei Charakteristika als wahrscheinlich und bei einem als möglich, bzw. unbestimmt [3,236,237].

Die OP ist ein sehr unspezifisches Schädigungsmuster, welches bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten kann. Bei alleinigem Nachweis eines OP-Musters müssen daher andere Schädigungen mit möglichem OP-Muster (z. B. medikamentös-toxische Pneumonitis, genuine kryptogen organisierende Pneumonie [COP]) als eigenständiges Krankheitsbild differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden [237].

Eine wichtige differenzialdiagnostisch zu erwägende granulomatöseILD ist die Sarkoidose. Hierbei steht die granulomatöse Reaktion deutlich prominenter im Vordergrund mit größeren, geordneten und teils konfluierenden Granulomen und fällt durch eine Lokalisation überwiegend entlang der Lymphwege des bronchovaskulären Bündels, der interlobulären Septen und der viszeralen Pleura auf [238].

Weitere histopathologische Differenzialdiagnosen können u. a. eine bronchiolozentrische Inflammation bei Aspiration sein, eine respiratorische Bronchiolitis bei Rauchern, eine Pneumokoniose (z.B. Berylliose), eineILD im Rahmen einer Kollagenose, eine medikamentös-toxische Schädigung, eine granulomatöseILD im Rahmen eines Immundefektes oder auch eine granulomatöse Infektion (z. B. durch Mykobakterien oder Pilze) [4]. Daher ist bei einer (Erst-) Diagnose einer Granulomatose eine infektiöse Genese von pathologischer Seite mittels adäquater Techniken (z. B. Ziehl-Neelsen-Färbung, Auramin-Färbung mit subsequenter Fluoreszenz-mikroskopische Untersuchung, Grocott-Färbung, Mykobakterien- oder Pilz-PCR etc.) auszuschließen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollten stets mit den radiologischen Befunden wie auch den (konventionellen) mikrobiologischen Befunden und der Klinik (z.B. Vorhandensein einer Immunsuppression?) korreliert werden.

Tabelle 7: Histopathologische Merkmale der nicht-fibrotischen EAA (modifiziert nach [3])

<p>1. Zelluläre interstitielle Pneumonie</p> <ul style="list-style-type: none">- Bronchiolozentrisch, bzw. atemwegszentriert- Zellreiches, NSIP-artiges Muster (cNSIP ähnlich)- Lymphozytäre Prädominanz
<p>2. Zelluläre Bronchiolitis</p> <ul style="list-style-type: none">- Lymphozytäre Prädominanz (Lymphozyten > Plasmazellen)

<ul style="list-style-type: none"> - Organisierende Pneumonie (OP) - Schaumzellen in den terminalen Atemwegen
<p>3. Ungeordnete, nicht-nekrotisierende Granulome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unscharfe, lockere Akkumulate von Epitheloidzellen und/oder mehrkernige Riesenzellen - V. a. im peribronchialen Interstitium lokalisiert
<p>Typisch für eine akute, nicht-fibrotische EAA ist der Nachweis aller drei Merkmale in einer Lungenbiopsie</p> <p>Wahrscheinlich für eine akute, nicht-fibrotische EAA ist der Nachweis der ersten beiden Merkmale, also ohne den Nachweis von Granulomen</p> <p>Unbestimmt, bzw. möglich für eine akute, nicht-fibrotische EAA ist der alleinige Nachweis des ersten oder zweiten Kriterien, bzw. eines bestimmten ILD-Musters (cNSIP-artige Veränderungen, OP, peribronchiale Metaplasie – synonym Lambertose)</p>
<p>Merkmale, welche die histopathologische Diagnose einer EAA konterkarieren, da diese auf eine alternative Diagnose hinweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmazellen > Lymphozyten - Schwergradige lymphozytäre Hyperplasie - Zahlreiche, gut geformte Granulome vom Sarkoidose Typ oder nekrotisierende Granulome - Aspirationspartikel

Fibrotische EAA

Bei der fibrotischen EAA kommt es zu einer interstitiellen Fibrosierung. Meist können hier nur noch vereinzelt Granulome nachgewiesen werden, wodurch die Zuordnung zu einer EAA bei einem entsprechend klinischem Verdacht meist noch möglich ist, sich aber verglichen mit einer akuten EAA deutlich herausfordernder gestalten kann. Insbesondere eine zentrilobuläre bzw. bronchiolozentrische Fibrosierung oder auch eine sog. *bridging fibrosis* sprechen für das Vorhandensein einer EAA. Letztere entspricht einer kontinuierlichen Fibrosierung zwischen zentrilobulären und perilobulären (subpleural oder in Nähe der interlobulären Septen) Regionen. Weitere histopathologische Charakteristika einer fibrotischen EAA können einzelne Areale mit einem akuten Schädigungsmuster (vgl. „akute EAA“) sowie Riesenzellreaktionen mit Cholesterinlücken oder Oxalat-Kristallen sein. Gerade letztgenannte können leicht als ein Aspirationsgeschehen fehlinterpretiert werden [234,239–241].

In Abhängigkeit vom klinischen Progress, bzw. dem Stadium der Erkrankung kann das prädominante oder auch alleinige darstellbare histopathologische Muster einer zellulären

oder fibrotischen NSIP oder einer UIP nachweisbar sein [234,239–241]. Eine Autopsiestudie zeigte, dass insbesondere Granulome bei fibrotischer EAA auch vollkommen fehlen können. Im Vergleich zur idiopathischen Lungenfibrose, welche histopathologisch typischerweise ebenfalls durch ein UIP-Muster gekennzeichnet ist, sind bei der fibrotischen EAA zwar auch honigwabig veränderte Lungenareale in den Unterlappen charakteristisch; allerdings finden sich diese bei der fibrotischen EAA zusätzlich auch in den Oberlappen und sind oftmals sehr asymmetrisch verteilt [242]. Letztlich kann sich die Abgrenzung einer chronisch fibrotischen EAA von anderen fibrosierenden Lungenerkrankungen herausfordernd gestalten. Hilfreich ist insbesondere der Nachweis eines fibrotischen NSIP-Muster in Kombination mit einer atemwegszentrierten Fibrose und mit Merkmalen einer nicht-fibrotischen EAA, insbesondere von Granulomen [3].

Liegen alle diese Merkmale gemeinsam vor, so wird dies als typischer Befund einer fibrotischen EAA angesehen. Auch ohne den Nachweis von Granulomen ist diese Kombination noch als wahrscheinlich für eine fibrotische EAA einzuordnen. Wird nur eine fibrotische interstitielle Pneumonie, insbesondere eine fibrotische NSIP nachgewiesen, so wird dies als unbestimmtes Muster, aber weiterhin auch als möglich für eine fibrotische EAA bewertet (siehe Tabelle 8) [3].

Grundsätzlich bleibt festzustellen, dass die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen fibrotischen ILDs mit fibrotischem NSIP-Muster oder UIP-Muster schwierig sein kann, insbesondere, wenn klinische oder radiologische Informationen unzureichend sind oder ganz fehlen.

Tabelle 8: Histopathologische Charakteristika der fibrotischen EAA (modifiziert nach [3])

<p>1.) Chronisch fibrotisch interstitielle Pneumonie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Architekturstörung, Fibroblastäre Foci ± Honigwabern (auch in den Lungenoberlappen, häufig asymmetrisch) - Fibrotisches NSIP-Muster (fNSIP)
<p>2.) Atemwegszentrierte Fibrose</p> <ul style="list-style-type: none"> - ± peribronchiale Metaplasie (syn. Lambertose) - ± <i>bridging fibrosis</i> (<i>Überspannende Fibrose zwischen zentrilobulären und perilobulären Regionen</i>)
<p>3.) Ungeordnete, locker geformte, nicht-nekrotisierende Granulome</p> <ul style="list-style-type: none"> - ± zelluläre interstitielle Pneumonie

<ul style="list-style-type: none"> - ± zelluläre Bronchiolitis - ± OP-Muster
<p>Typisch für eine chronische, fibrotische EAA ist der Nachweis der Merkmale 1., 2. und 3. in derselben Lungenbiopsie</p> <p>Wahrscheinlich für eine chronische, fibrotische EAA ist der Nachweis der Merkmale 1. und 2. und ggf. zusätzlich eine zelluläre interstitielle Pneumonie, eine zelluläre Bronchiolitis, ein OP-Muster sowie die Abwesenheit von histologischen Veränderungen, welche eine anderweitige Diagnose nahelegen (s. u.)</p> <p>Unbestimmt, bzw. möglich für eine chronische-fibrotische EAA ist der alleinige Nachweis des Merkmals 1. (Architekturzerstörung, Fibroblasten-Foci ± subpleurale Honigwaben oder fNSIP-Muster) und ggf. zusätzlich eine zelluläre interstitielle Pneumonie, eine zelluläre Bronchiolitis, ein OP-Muster sowie die Abwesenheit von histologischen Veränderungen, welche eine anderweitige Diagnose nahelegen (s. u.)</p>
<p>Merkmale, die nicht nachgewiesen werden dürfen, da diese auf eine alternative Diagnose hinweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmazellen > Lymphozyten - Schwergradige lymphozytäre Hyperplasie - Zahlreiche, gut geformte Granulome vom Sarkoidose Typ oder nekrotisierende Granulome Aspirationspartikel

Abb. 12 Charakteristische histopathologische Befunde der exogen-allergischen Alveolitis.

Frage 7	
Soll in der histopathologischen Befundung von Lungengewebe bei Patienten mit einer neu diagnostizierten ILD und dem Verdacht auf eine EAA eine Klassifizierung nach „nicht-fibrotischer“ und „fibrotischer“ Form der EAA erfolgen?	
Empfehlung	
E7	1. Der histopathologische Befund einer ILD sollte dazu Auskunft geben, ob charakteristische Veränderungen einer nicht-fibrotischen oder einer fibrotischen EAA vorliegen und ob diese somit für das Muster einer nicht-fibrotischen oder einer fibrotischen EAA typisch oder wahrscheinlich wären.

	Bei der fibrotischen EAA sollte im Befund festgehalten werden, wie die Gewichtung zwischen nicht-fibrotischen und fibrotischen Befunden einer EAA ist.
Starker Konsens (100%)	

5.6 Inhalative Provokation

In der klinischen Routine ist in der Regel eine inhalative Provokationstestung nicht notwendig. Gründe für eine inhalative Provokationstestung können sein, dass die Diagnose einer EAA mit den erhobenen diagnostischen Parametern nicht sicher zu beweisen ist, eine aufwendige Antigenkarenz, wie Wohnungswechsel oder Berufswechsel notwendig wäre und gutachtliche (Berufskrankheit) bzw. wissenschaftliche Fragestellungen (Sicherung eines neuen Antigens, bzw. einer Antigenquelle) [243]. Dabei kann der inhalative Provokationstest prinzipiell wie folgt durchgeführt werden [243,244]:

1. als Reexposition unter natürlichen, der Realität entsprechenden Bedingungen (z. B. am Arbeitsplatz),
2. als realitätsnahe bzw. arbeitsplatzbezogene Provokation in der Klinik (z. B. mit mitgebrachtem Heu des Landwirts) oder
3. als Provokation mit Extrakten der verdächtigen Substanzen in der Klinik (z. B. mit *Aspergillus fumigatus*)

In der größten retrospektiven Studie zur inhalativen Provokationstestung mit verschiedenen ursächlichen Antigenen wird die Sensitivität mit 73 %, die Spezifität mit 84 %, der PPV mit 94% und der NPV mit 47% angegeben [245]. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe, die nur Patienten mit V.a. eine durch Vogelstaub ausgelöste EAA einschloss, wurde die Sensitivität sogar mit 92 %, die Spezifität mit 100 %, der PPV mit 100% und der NPV mit 80% angegeben. Allerdings wurde der spezifische Inhalationstest teils selbst zur Diagnosestellung der EAA verwendet [171]. In einer weiteren retrospektiven kleineren Arbeit aus Japan wurden eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität vom 95% berechnet [246]. Ein negatives Testergebnis schließt eine EAA somit nicht definitiv aus und ein positives Ergebnis belegt eine EAA sehr stark. Bei akuten Verläufen der EAA liegen die meisten Erfahrungen zur Heustaubprovokation vor [243,247], aber auch bei chronischen Verläufen ist diese möglich [248,249]. Anhaltende schwere negative Effekte auf den Verlauf der EAA wurden nicht beobachtet, teilweise

mussten bei positiver Reaktion kurzfristig ein orales Steroid oder Sauerstoff verabreicht werden [171,246,248–250]. Bei der chronischen Vogelhalterlunge waren die anamnestische Angabe einer Vogelhaltung bzw. -zucht oder die offensichtliche Exposition gegenüber Vögeln starke Prädiktoren für ein positives Provokationsergebnis. Der Abfall der FVC > 16% und der Sauerstoffsättigung (SpO₂) von 3%, bzw. des Sauerstoffpartialdrucks (PaO₂) von 3 mmHg sowie der Anstieg der Temperatur von > 0,5° C sind gute Diskriminierungswerte für ein positives Provokationsergebnis [248,250].

Bei Patienten mit einer akuten EAA und neu vermuteter Antigenquelle konnte die inhalative Provokationstestung die Diagnose einer EAA und die Antigenquelle bestätigen [113]. Bei einer Heustaubprovokation muss beachtet werden, dass neben der typischen Spätreaktion mit Allgemeinsymptomen, restriktiver Ventilationsstörung und Diffusionsstörung im Sinne einer EAA auch eine alleinige obstruktive („asthmatische“) Sofortreaktion sowie eine kombinierte „asthmatisch-alveolitische“ Reaktion auftreten kann [251]. Auch kann nur eine systemische Reaktion im Sinne eines ODTS auftreten [243].

Aufgrund der Komplexität der Durchführung und Beurteilung sowie des zeitlichen Verlaufs sollte die inhalative Provokationstestung nicht ambulant durchgeführt werden, sondern nur unter stationären Bedingungen in Kliniken, die über ausreichende Erfahrung verfügen.

Die Durchführung und Bewertung des inhalativen Provokationstests ist weder standardisiert noch validiert [171,244,245,248,249,252]. In der amerikanischen Leitlinie wird aufgrund der fehlenden Standardisierung und Validierung der Antigenpräparate und ebenfalls fehlender Standardisierung der Provokationsmethodik die inhalative Provokationstestung prinzipiell nicht zur Diagnosestellung einer EAA empfohlen [4] In Deutschland gibt es zur Durchführung Hinweise in der S2k-Leitlinie zum arbeitsplatzbezogenen Inhalationstest [253].

Frage 8	
Soll bei Patienten mit V.a. eine EAA eine inhalative Provokationstestung durchgeführt werden?	
Empfehlung	
E8	1. Bei klinischem Verdacht auf eine akute EAA und offensichtlicher

	<p>Antigenquelle oder Antigen kann die inhalative Provokationstestung in mit der Durchführung erfahrenen Zentren in der Diagnostik eingesetzt werden, falls mit den anderen diagnostischen Schritten die Diagnose nicht belegt werden kann, z.B. auch zur erstmaligen Bestätigung einer neuen Antigenquelle, bzw. eines neuen Antigens.</p> <p>2. Bei klinischem Verdacht auf eine chronische, insbesondere chronisch fibrotische EAA und offensichtlicher Antigenquelle oder Antigen sollte keine inhalative Provokationstestung durchgeführt werden.</p>
Starker Konsens (100%)	

5.7 Karenztest

Wird das auslösende Antigen oder die Antigenquelle vermutet, kann ggf. ein Karenztest durchgeführt werden. Nach einer Karenzzeit mit entsprechender Meidung eines möglichen Expositionsorts (z. B. Arbeitsplatz, Wohnung) und damit einhergehender Normalisierung initial pathologischer Parameter, kann dann der Patient unter kontrollierten Bedingungen wieder dem verdächtigten Umfeld ausgesetzt werden (Karenz-Reexpositionstest).

Bei eindeutigen Antigenquellen wie Ziervögeln, Zimmerspringbrunnen oder Bettfedern kann auf eine Reexposition verzichtet und nur die Normalisierung der pathologischen Parameter dokumentiert werden [131]. Zur Bedeutung des Karenztests liegen allerdings nur retrospektive Daten vor. Die meisten dieser Studien untersuchten den Verlauf der Lungenfunktion unter Durchführung einer Antigenkarenz [67,254–256]. Dabei wurde in einer Studie eine Sensitivität von 51% und eine Spezifität von 81% nach 2-wöchiger Antigenkarenz bei chronischer EAA beschrieben [67]. Andere berichteten über die Verbesserung der klinischen Symptome unter alleiniger Durchführung einer Antigenkarenz [155,256–258]. Dabei wurde eine klinische Besserung selbst bei chronisch fibrotischer EAA noch in 41% der Fälle beobachtet, bei akuter, bzw. nicht-fibrotischer EAA in 52-100% der Fälle.

Frage 9
Soll bei Patienten mit V.a. eine EAA ein Karenztest durchgeführt werden?

Empfehlung	
E9	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bei klinischem Verdacht auf eine EAA und offensichtlicher Antigenquelle oder Antigen sollte ein Karenztest in der Diagnostik eingesetzt werden, falls mit den anderen diagnostischen Schritten die Diagnose nicht belegt werden kann. 2. Die klinische und/oder funktionelle Verbesserung unter Antigenkarenz sollte in der Diagnosestellung einer EAA berücksichtigt werden, wobei die Relevanz bei Patienten mit vermuteter akuter, bzw. nicht-fibrotischer EAA höher ist als bei Patienten mit chronischer, bzw. fibrotischer EAA. 3. Die alleinige fehlende klinische und/oder funktionelle Verbesserung unter Antigenkarenz soll nicht zum Ausschluss der Diagnosestellung einer EAA führen.
Starker Konsens (100%)	

5.8 Diagnosestellung

Die Diagnose der EAA stützt sich auf den Nachweis der Exposition (Anamnese), der Sensibilisierung (spezifische IgG-Antikörper und/oder BAL-Lymphozytose) und einerILD (charakteristische Morphologie in HRCT und/oder Biopsie). Daher wird die Diagnose anhand einer Kombination von Diagnosekriterien gestellt, da kein singulärer Befund die Diagnose einer EAA zweifelsfrei belegen kann. Diese diagnostischen Kriterien wurden nicht prospektiv validiert, sodass deren diagnostische Genauigkeit unklar bleibt.

Bei akuter Verlaufsform der EAA wurden einzelne Kriterien bezüglich ihrer Vorhersagewertigkeit untersucht. So beträgt bei Patienten mit offensichtlicher Antigenexposition (z. B. Landwirten, Vogelhaltern), einer typischen Anamnese mit zeit- und ortsabhängigen Symptomen, dem Nachweis antigenspezifischer IgG-Antikörper und auskultatorischem Nachweis einer Sklerosiphonie (inspiratorischem Knisterrasseln) die Wahrscheinlichkeit für eine EAA 97 %. Ist eine Antigenexposition nicht offensichtlich, so reduziert sich die Wahrscheinlichkeit auf 62 %, bei Fehlen weiterer Kriterien auf deutlich < 50 % [18]. Dies unterstreicht die Bedeutung einer genauen, teils detektivischen Anamnese zur Identifizierung einer Antigenexposition bei klinischem Verdacht auf eine

EAA. Dabei können standardisierte Fragebögen eingesetzt werden [138].

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Erkenntnisse wurde auf Grundlage der deutschen Diagnosekriterien eine europäische Diagnoseempfehlung sowohl für eine akute als auch chronische Form der EAA publiziert [1,2]. Auch wenn diese Kriterien ursprünglich für berufsbedingte Formen einer EAA erarbeitet wurden, können diese auch allgemein angewendet werden.

Neben einer Kombination von Diagnosekriterien sind auch Diagnose-Algorithmen für die EAA beschrieben [259]. In einer kürzlich erschienenen internationalen Leitlinie wurde ein Diagnose-Algorithmus auf Grundlage diagnostischer Kriterien als Experten-Konsens publiziert [3]. Dabei wurde in dem Diagnose-Algorithmus insbesondere auf die Bedeutung einer multidisziplinären Diskussion der vorliegenden Befunde analog anderer interstitieller Lungenerkrankungen hingewiesen. Die unterschiedliche Kombination der Befunde führt hier zu verschiedenen Wahrscheinlichkeiten der Diagnose EAA: definitive Diagnose, hohe, moderate oder niedrige Wahrscheinlichkeit einer EAA, bzw. eine EAA kann nicht ausgeschlossen werden. Eine separate Bewertung der Kriterien, bzw. deren Bedeutung für eine akute oder chronische Form, bzw. für eine nicht-fibrotische oder fibrotische Form erfolgte nicht. Diese verschiedenen Stufen der Diagnose-Wahrscheinlichkeiten würden vor allem im Begutachtungswesen der EAA (Berufskrankheit nach Nr. 4201) Probleme in der Anerkennung bereiten. So müsste dort selbst für die akute Verlaufsform einer Diagnose EAA mit zumindest „hoher Wahrscheinlichkeit“ eine invasive Diagnostik (BAL und/oder Lungenbiopsie) immer erfolgen.

Es wird daher empfohlen, für die Diagnose einer EAA getrennt nach akuter bzw. nicht-fibrotischer und chronisch fibrotischer Verlaufsform Diagnosekriterien anzuwenden (Tabelle 9 a und b). Dabei wurde sich an den zuvor bereits genannten europäischen Diagnoseempfehlungen orientiert [2]. Allerdings wurde spezifiziert, dass eine BAL-Lymphozytose von mindestens 30% gefordert wird, da hier vor allem bei der chronisch fibrotischen EAA die beste Diskriminierung zur IPF gelingt. Auch wurde bei der chronisch fibrotischen EAA auf das Kriterium der eingeschränkten DLCO, bzw. der Ruhe- oder Belastungshypoxämie verzichtet, da dieses Kriterium keine Spezifität für eine chronisch fibrotische EAA darstellt, sondern bei allen fibrotischen ILDs vorkommt. Ebenfalls wurde bei der chronisch fibrotischen EAA auf das Kriterium der inhalativen Provokationstestung, bzw. Karentest verzichtet, da die Leitliniengruppe die inhalative Provokationstestung bei der chronisch fibrotischen EAA nicht empfiehlt (siehe Kapitel 5.6), bzw. die Relevanz des

Karenztests bei der chronisch-fibrotischen EAA nur eingeschränkt verwendbar einschätzt (siehe Kapitel 5.7).

Prinzipiell sollte die Diagnosestellung optimalerweise im Rahmen der interdisziplinären ILD-Konferenz getroffen werden.

Tabelle 9a Diagnosekriterien für die akute bzw. nicht-fibrotische EAA (modifiziert nach [2]):

1. Exposition gegen eine potenzielle Allergenquelle
2. Rezidivierende Symptomepisoden, beginnend vier bis acht Stunden nach der Exposition
3. Erhöhte spezifische IgG-Antikörper-Titer gegen ein potenzielles Antigen
4. Nachweis von inspiratorischem Knisterrasseln bei der klinischen Untersuchung
5. HRCT-Befund vereinbar mit einer inflammatorischen EAA
Bei Vorliegen dieser 5 Kriterien ist die sichere Diagnose einer akuten EAA gestellt. Falls nicht alle diese Kriterien vorliegen, können ersatzweise die nachfolgenden invasiven Kriterien verwendet werden:
6. Nachweis einer Lymphozytose (>30%) in der bronchoalveolären Lavage
7. Histopathologischer Befund einer Lungengewebsprobe, typisch oder wahrscheinlich für eine akute bzw. nicht-fibrotische EAA
8. Positiver inhalativer Provokationstest/Re-Expositionstest bzw. positiver Karenztest

Tabelle 9b Diagnosekriterien für die chronisch fibrotische EAA (modifiziert nach [2]):

1. Exposition gegen eine potenzielle Antigenquelle
2. Erhöhte spezifische IgG-Titer gegen ein potenzielles Antigen und/oder Lymphozytose (> 30%) in der BAL
3. HRCT-Befund des Thorax vereinbar mit fibrotischer EAA
4. Pathologiebefund einer Lungenbiopsie typisch oder wahrscheinlich für chronisch fibrotische EAA

Die Diagnose einer chronisch fibrotischen EAA ist dann gesichert, wenn mindestens drei der genannten Kriterien vorliegen.

5.9 Differenzialdiagnostik

Häufig werden Patienten mit einer akuten EAA unter dem Verdacht auf eine bzw. rezidivierende Infektionen der Atemwege bzw. einen grippalen Infekt behandelt. Dies betrifft besonders die seltenen Fälle einer akuten EAA bei Kindern.

Wichtig ist die Abgrenzung einer akuten EAA von einer toxischen Alveolitis (ODTS = *organic dust toxic syndrome*). Das ODTS ist eine durch Endotoxine aus der Zellwand gramnegativer Bakterien oder durch Mykotoxine hervorgerufene Krankheit, die ähnlich wie eine akute EAA durch eine febrile Reaktion ca. 3–12 h nach Inhalation organischer Stäube gekennzeichnet ist, jedoch in der Regel ohne Nachweis erhöhter spezifischer IgG-Antikörper, ohne pulmonale Funktionseinschränkungen und ohne pathologischen Röntgen-Thoraxbefund [260,261]. Definiert ist das ODTS als eine nichtinfektiöse, febrile Erkrankung mit Husten, evtl. bronchialer Hyperreagibilität, leichter Atemnot, Kopfschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl [262]. Dieses Krankheitsbild wird bei Landwirten „Drescherfieber“ und bei Befeuchterexposition „Befeuchterfieber“ genannt [263].

Infektiöse (Mykobakteriosen, Histoplasmose) und nichtinfektiöse (Sarkoidose) granulomatöse Lungenerkrankungen müssen ebenfalls bedacht werden.

Weitere wichtige Differenzialdiagnosen sind medikamentös induzierte parenchymatöse Lungenparenchymerkrankungen (www.pneumotox.com) und durch inhalative Noxen induzierte Lungenschädigungen, wie eine Silofüller-Krankheit [264,265], Popcornarbeiter-Lunge [266], Ardystil-Syndrom [267] oder Nylonflocken-assoziierte ILD [268].

Bei der chronischen EAA müssen eine Vielzahl von interstitiellen Lungenerkrankungen in die Differenzialdiagnostik mit einbezogen werden, wie lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP), desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), kryptogen organisierende Pneumonie (COP); idiopathische NSIP, Asbestose u.a.. Insbesondere bei chronisch fibrotischen Verläufen einer EAA kann die Unterscheidung zu anderen chronisch fibrotischen interstitiellen Lungenerkrankungen, insbesondere zur IPF, schwierig sein [24,269]. Es gilt auch pulmonale Manifestationen von Autoimmunerkrankungen abzugrenzen [270].

Die Schwierigkeit der korrekten Diagnosestellung einer EAA zeigt sich in einer Arbeit über

die Übereinstimmung eines multidisziplinären Boards bezüglich der Diagnose IPF und EAA. Diese war bei der Diagnose IPF gut ($\kappa = 0,79$), bei der EAA jedoch deutlich schlechter ($\kappa = 0,29$) [269].

6. Therapie und Prävention

6.1 Akute EAA

Akute Verläufe sind nach Antigenkarenz in der Regel selbst-limitierend, daher ist die zeitgerechte, definitive Diagnosestellung einer EAA und v.a. der Nachweis des auslösenden Antigens, bzw. zumindest der wahrscheinlichsten ursächlichen Antigenquelle von immenser Bedeutung. Die Antigenkarenz kann manchmal sehr einfach sein (z. B. Zimmerspringbrunnen, Vogelhaltung, Bettfedern entfernen), ist aber teilweise für den Patienten kaum zu realisieren (Wohnen im landwirtschaftlichen Milieu).

Die vorübergehende medikamentöse Therapie mittels eines oralen Kortikosteroides kann die Rekonvaleszenz beschleunigen, was auch eine randomisierte Studie nachwies [271–273]. Hier zeigte sich nach 12 Monaten zwar bei gleichzeitiger Antigenkarenz eine gleiche funktionelle Verbesserung, die allerdings mit Steroiden signifikant rascher zu erreichen war. Letztendlich hängt die Entscheidung für bzw. gegen den Einsatz von Kortikosteroiden von der initialen Schwere der klinischen Symptome und der funktionellen Einschränkungen ab [274]. Da evidenzbasierte Studien fehlen, werden häufig ähnlich der Therapieempfehlung bei Sarkoidose täglich mit 0,5 mg/kgKG oder 40 mg Prednisolon-Äquivalent begonnen, dann z. B. über 2-3 Monate langsam reduziert und beendet.

Der Einsatz anderer Immunmodulatoren ist bei der akuten EAA bis dato nicht ausreichend untersucht worden. Bei Kontraindikation zu einer Steroidtherapie (z.B. schwere Osteoporose, Typ I Diabetes mellitus) könnte eine Monotherapie mit einem Immunmodulator auf individueller Basis als Experteneinschätzung erwogen werden. Prinzipiell stellt die Behandlung mit Kortikosteroiden aber keinen Ersatz für eine Antigenkarenz dar.

6.2 Chronische EAA

Auch bei einer chronischen EAA ist eine Antigenidentifizierung und v.a. die Antigenkarenz für die Prognose von Bedeutung [75,275].

Grundlage der weiteren medikamentösen Therapieentscheidung sind aufgrund der Erwägung, dass bei Hinweisen für eine relevante inflammatorische Komponente auch bei einer chronischen EAA ein Ansprechen auf eine anti-inflammatorische Therapie möglich ist, die folgenden diagnostischen Hinweise: HRCT mit zentrilobulären Knötchen oder Milchglas, eine BAL mit Lymphozytose oder eine Histopathologie mit lymphozytärer Infiltration (NSIP-artig) oder Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen [14]. Eine andere Arbeit zeigte, dass eine rasche klinische Progression, subfebrile Temperaturen, klassische Entzündungszeichen im Labor, ein inflammatorisches HRCT, BAL-Lymphozytose und Muster mit hoher Entzündungsaktivität in der Biopsie für die Einleitung einer anti-inflammatorischen Therapie sprechen [276]. Eine rein fibrotisch dominierte EAA spricht der bisherigen Evidenz folgend eher nicht auf eine anti-inflammatorische Therapie an und könnte ggf. die Prognose sogar ungünstig beeinflussen [277].

Die Empfehlung eines zeitlich begrenzten Therapieversuchs mit Kortikosteroiden und bei Therapieansprechen ggf. der zusätzliche Einsatz kortikoidsparender Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Mycophenolat Mofetil) beruht ausschließlich auf retrospektiven Studiendaten [14,278,279]. Als Steroidtherapie wird eine Dosis von maximal 0,5 mg/kgKg initial empfohlen. Therapieziel dieses Ansatzes ist die klinische, lungenfunktionelle und/oder radiologische Befundbesserung, die durch eine konsequente Verlaufskontrolle nach optimalerweise 4-6 Wochen objektiv überprüft werden sollte. Wird das Ziel der Verbesserung oder zumindest Stabilisierung verfehlt, so muss der Behandlungsansatz überdacht werden, um unnötige Nebenwirkungen einer unwirksamen immunsuppressiven Therapie zu vermeiden. Bei Therapieansprechen sollte eine langsame Dosisreduktion über 2-3 Monate auf eine Erhaltungsdosis von < 10 mg/d angestrebt und dann über mind. 6 Monate fortgeführt werden.

Über den Einsatz von Rituximab, vor allem bei Therapie-refraktären Verläufen, wurde in kleinen Fallserien berichtet, ohne dass hierfür eine Empfehlung ausgesprochen werden kann [280,281].

Fehlen bei einer chronisch fibrotischen EAA die zuvor genannten inflammatorischen Hinweise, so ist eine anti-inflammatorische Therapie nicht erfolgversprechend und es muss geprüft werden, ob die Voraussetzungen für eine antifibrotische Therapie im Sinne der progredienten pulmonalen Fibrose (PPF) erfüllt sind [6]. Im positiven Fall sollte diese Therapie ggf. ohne zusätzliche Immunsuppression eingeleitet werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen (stark) verkürzter Telomere der Bluteukozyten eine

immunsuppressive Therapie bei diesen Patienten mit einem ungünstigen Verlauf und erhöhter Mortalität assoziiert ist [282]. Aktuell ist die Bestimmung der Telomerlänge aber (noch) nicht in der klinischen Routine möglich.

In der INBUILD-Studie wurden verschiedene Entitäten von chronisch progredient-fibrosierenden ILDs eingeschlossen und die Wirksamkeit von Nintedanib auf die Verzögerung der Krankheitsprogression, gemessen anhand der FVC, belegt. Dabei stellten Patienten mit einer EAA mit 26% die größte Subgruppe dar [283,284]. Nintedanib ist für die Indikation der progredient-fibrosierenden ILDs zugelassen, somit auch bei der chronisch progredient-fibrosierenden EAA. Eine kombinierte Therapie mit Immunmodulatoren schien keinen Einfluss auf den Effekt von Nintedanib zu haben [285].

In dieser Indikation liegen auch Hinweise für eine Verzögerung der Krankheitsprogression durch das antifibrotisch wirksame Pirfenidon vor. In der entsprechenden Studie umfasste die EAA nahezu die Hälfte (45%) einer Studienpopulation verschiedener chronisch progredient-fibrotischer ILDs [286]. Weitere Studien haben Hinweise für eine Wirksamkeit von Pirfenidon bei chronisch fibrotischer EAA gezeigt [287–289]. Allerdings ist Pirfenidon für diese Indikation nicht zugelassen.

Sind die Charakteristika der Fibrose nicht eindeutig dominant (s.o.), so sollte die primäre Therapieentscheidung zu Gunsten der anti-inflammatorischen Therapie mit dem Ziel der Befundbesserung erfolgen. Falls starke, aber nicht dominante Fibrosezeichen vorliegen, kann auch eine kombinierte anti-inflammatorische und antifibrotische Therapie, simultan oder kurzfristig konsekutiv eingeleitet, erfolgen, mit dem Ziel der Stabilisierung der Erkrankung. Dies soll aber durch Kontrollen des klinischen Befindens und der Lungenfunktion objektiviert werden. Prinzipiell kann auch auf die Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie zur Pharmakotherapie der IPF und PPF hingewiesen werden [6]. Bei fortgesetzter Krankheitsprogression trotz der gewählten Therapieansätze ist die Lungentransplantation als Therapieoption zu evaluieren. Dabei zeigt sich im Vergleich zu Patienten mit einer IPF ein deutlich besseres postoperatives Überleben (HR 0,25). Selten kann es auch zu dem Wiederauftreten einer EAA in der Spenderlunge nach Transplantation kommen, was einerseits auf die Bedeutung der korrekten Diagnose einer fibrosierenden Lungenerkrankung hinweist und andererseits auf die damit ggf. mögliche und notwendige Allergenkenz [290].

Optimalerweise sollten alle Therapieentscheidungen im Rahmen einer interdisziplinären ILD-Konferenz getroffen werden.

Frage 10	
Sollen Patienten mit einer EAA antiinflammatorisch behandelt werden?	
Empfehlung	
E10	<ol style="list-style-type: none">1. Bei Patienten mit einer akuten, bzw. nicht-fibrotischen EAA soll bei bekannter Antigenquelle zunächst eine Antigenkarenz durchgeführt werden.2. Bei Patienten mit einer akuten, bzw. nicht-fibrotischen EAA und mittelschweren bis schweren klinischen Symptomen sowie funktionellen Einschränkungen sollte neben einer Antigenkarenz eine zusätzliche Therapie mittels eines oralen Kortikosteroids erfolgen.3. Patienten mit einer chronisch fibrotischen EAA sollen antiinflammatorisch behandelt werden, wenn relevante Hinweise für eine inflammatorische Komponente vorliegen.
Konsens (92%)	

Frage 11	
Sollen Patienten mit einer EAA antifibrotisch behandelt werden.	
Empfehlung	
E11	<ol style="list-style-type: none">1. Bei Patienten mit einer chronisch fibrotischen EAA soll bei bekannter Antigenquelle eine Antigenkarenz durchgeführt werden.2. Patienten mit einer chronisch fibrotischen EAA, die einen progredient-fibrotischen Verlauf haben, sollen mit Nintedanib behandelt werden.3. Patienten mit einer chronisch fibrotischen EAA, die einen progredient-fibrotischen Verlauf haben, sollten mit Pirfenidon (cave: off-label) behandelt werden, sofern eine Therapie mit Nintedanib sich als unzureichend wirksam erwiesen hat oder wegen Nebenwirkungen abgebrochen wurde.

	4. Patienten mit einer chronisch fibrotischen EAA, die einen progredient-fibrotischen Verlauf haben, sollen ggf. frühzeitig für eine Lungentransplantation evaluiert werden.
Starker Konsens (100%)	

Frage 12	
Sollen Patienten mit einer fibrotischen EAA kombiniert antiinflammatorisch und antifibrotisch behandelt werden ?	
Empfehlung	
E12	Patienten mit einer chronisch fibrotischen EAA, die einen progredient-fibrotischen Verlauf haben, können kombiniert antiinflammatorisch und antifibrotisch behandelt werden.
Starker Konsens (100%)	

6.3 Prävention

Präventive Maßnahmen haben im Management der EAA einen hohen Stellenwert [291]. Bei besonderen Risikopopulationen (z.B. Landwirte) kann die Veränderung der Arbeitsbedingungen einen primär präventiven Effekt haben. So ist neben der gezielten Schulung der Landwirte insbesondere zur Verhinderung oder Verminderung der Antigenbildung bzw. -exposition die Umstellung von Heu- auf Silagefütterung und der Übergang von Stroheinstreu- auf Güllewirtschaft zu nennen [292].

Der sekundär präventive Einsatz von Atemschutzgeräten inkl. FFP2-Masken ist möglich, ersetzt aber definitiv nicht die Antigenkarenz [293–296].

7. Prognoseparameter

Die akute EAA hat prinzipiell eine sehr gute Prognose. Voraussetzungen sind die rechtzeitige Diagnosestellung und Identifizierung des auslösenden Antigens. Die prognostische Bedeutung der Antigenkarenz wird unterschiedlich bewertet. In einer retrospektiven Analyse von 116 EAA-Patienten (akut und chronisch) konnte bei 116 Patienten, die eine Antigenkarenz durchführten, kein Überlebensvorteil unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und initialer FVC (in%) gesehen werden (HR 1,29;

95% CI: 0,57-2,93) [277]. In einer anderen Untersuchung zeigte sich allerdings eine deutlich verringerte Mortalität nach Antigenkarenz (HR 0,18; 95% CI: 0,04-0,77) [256]. Auch scheint die Antigenart und -anzahl bei Patienten mit identifiziertem ursächlichen Antigen keinen Einfluss auf das transplantatfreie Überleben zu haben [134]. Die Intensität einer ggf. persistierenden Antigenexposition ist für die Krankheitsprogression relevant [67,134]. Bei der chronisch fibrotischen EAA ist die fehlende Identifizierung des verursachenden Antigens als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben belegt [75,297].

Auch die Lungenfunktion ist prognostisch relevant. So weist sowohl eine initial erniedrigte FVC, als auch eine Abnahme der FVC $\geq 10\%$ nach 6-12 Monaten auf eine erhöhte Mortalität hin [256]. Bei der chronischen EAA sind auch die DLCO ($< 50\%$ vom Sollwert) und SaO₂ unter Belastung unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben [298,299].

Der radiologische Nachweis einer Lungenfibrosierung bei der EAA als solches, deren Ausmaß, und insbesondere Traktionsbronchiektasen sowie Honigwabenbildung ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, wohingegen der Nachweis eines Mosaikmuster, bzw. von Air trapping auf ein besseres Überleben hinweisen [269,300–304]. Wenn das Honeycombing nur in einem oder zwei Lappen auftritt, hat der fibrotische Phänotyp eine deutlich bessere Prognose als die IPF (medianes Überleben für fibrotische EAA: 8 Jahre gegenüber IPF: 5,2 Jahre). Bei Nachweis von Honigwabenzysten in allen fünf Lappen gleicht sich das mediane Überleben bei fibrotischer EAA dem der IPF von nur 2,8 Jahren an [305]. In einer retrospektiven Analyse erwiesen sich bei 101 Patienten neben einem Fibrose-Score auch Retikulationen und Milchglastrübung als unabhängige Prädiktoren der Mortalität [306].

Eine Lymphozytose in der BAL bei fibrotischer sowie nicht fibrotischer EAA ist mit einer besseren Prognose und Therapieansprechen auf Immunsuppressiva assoziiert ist [277,307,308].

Der histopathologische Nachweis einer Lungenfibrosierung ist ebenfalls mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert [303,304,309]. Dabei zeigen Patienten insbesondere mit einem histopathologischen UIP- oder fibrotischen NSIP-Muster die schlechtesten Überlebenskurven [209,303,304,310].

Der Nachweis einer pulmonalen Hypertonie ist in einer retrospektiven Analyse mit einem deutlich verminderten Überleben verbunden [200]. In einer prospektiven Studie [202]

wurde mittels Rechtsherzkatheter sogar bei einem noch größeren Anteil der Patienten mit chronischer EAA eine pulmonale Hypertonie nachgewiesen als in der zuvor genannten retrospektiven Analyse (43 versus 19 %).

Auch kann es bei der chronischen EAA, wie auch bei der IPF und anderen fibrotischen ILDs, zu dem Auftreten einer akuten Exazerbation kommen, welche mit einer hohen Mortalität verbunden ist [197–199,311]. Neue Daten weisen daraufhin, dass Antigenexposition, jüngeres Alter und niedrige Lungenfunktionswerte mit erhöhtem Risiko einer akuten Exazerbation assoziiert sind [311].

Bei 10-20% der EAA-Patienten können antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen werden, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [312,313].

Varianten in Telomer-kodierenden-Genen, die mit einer kurzen Telomerlänge im peripheren Blut assoziiert sind, wurden neulich identifiziert und mit einem deutlich verringerten transplantationsfreien Überleben verbunden [60]. Das minor Allel T in MUC5B Genpolymorphismus wurde ebenfalls mit Ausmaß der Lungenfibrose im HRCT und kürzerer Überlebenszeit assoziiert gefunden [59]. Die Bedeutung der genetischen Molekulardiagnostik zur Einschätzung des Mortalität- und Krankheitsprogressionsrisikos nimmt bei Patienten mit EAA, ähnlich wie bei IPF, zu, jedoch sind Validierungstudien erforderlich.

Abschließend sind verschiedene Biomarker wie KL-6 oder YKL-40 im Serum mit einer Krankheitsprogression und erhöhter Mortalitätsrate assoziiert, CCL17 im Serum nur mit der Krankheitsprogression [167,314–316]. Zurzeit ist aber noch kein Biomarker zur Anwendung in der klinischen Routine validiert.

8. Besonderheiten der EAA als Berufskrankheit

Die EAA wird in der deutschen Liste der Berufskrankheiten (BK) unter der BK-Nummer 4201 mit der Legaldefinition „Exogen-allergische Alveolitis“ geführt. (Ausnahme: Die (seltene) Isocyanat-Alveolitis fällt unter die BK-Nummer 1315.) Der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit ist für die Ärztin/den Arzt meldepflichtig. Die Meldung geht an den zuständigen Träger der gesetzlichen Unfallversicherung oder an den staatlichen Gewerbearzt. Der Patient kann der Meldung nicht widersprechen, die Meldepflicht steht höher als die ärztliche Schweigepflicht. Für die Anerkennung als BK ist der Vollbeweis der Erkrankung erforderlich.

In Österreich ist die EAA unter der Berufskrankheiten Strichlisten Nummer 43 aufgeführt, wobei die Legaldefinition dort lautet: „Exogen-allergische Alveolitis mit objektiv nachweisbarem Funktionsverlust der Lunge, sofern das als ursächlich festgestellte Antigen bei der Erwerbsarbeit von einem objektiv feststellbar bestimmenden Einfluss gewesen ist.“

In der Schweiz ist die EAA nach Artikel 9, Absatz 1 des Unfallversicherungsgesetzes von der SUVA (Schweizerische Unfallversicherungsanstalt) anerkennungsfähig.

Im Recht der deutschen gesetzlichen Unfallversicherung gilt: Besteht für Versicherte die konkrete Gefahr, dass eine Berufskrankheit entsteht, wiederauflebt oder sich verschlimmert, haben die Unfallversicherungsträger dieser Gefahr mit allen geeigneten Mitteln entgegenzuwirken (§ 3 der Berufskrankheitenverordnung, der sogenannte „Präventionsparagraf“). Ist diese konkrete Gefahr nicht zu beseitigen, muss auf die Aufgabe der schädigenden Tätigkeit hingewirkt werden. Der § 3 greift besonders dann, wenn die Entstehung einer Berufskrankheit droht und noch kein Leistungsabfall vorliegt. Die Hierarchie von Präventionsmaßnahmen erfolgt auch hier nach dem sogenannten „STOP-Prinzip“: Vorrang haben Substitutionsmaßnahmen (beispielsweise Ersatz der Fütterung mit (potenziell verschimmelten) Heu durch Silagefütterung), technische Maßnahmen (beispielsweise Installation von Absaugvorrichtungen) und organisatorische Maßnahmen (beispielsweise Umgestaltung des Arbeitsplatzes bzw. der Arbeitsprozesse) vor persönlichen Schutzmaßnahmen. Letzteres stellen vor allem Gebläse-unterstützte Atemschutzgeräte dar. Bereits im Falle einer drohenden Berufskrankheit werden die Kosten hierfür sowie für die Filter von den Unfallversicherungsträgern übernommen.

Im Bereich der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand wurden zwischen 1999 und 2022 im Mittel 112 Verdachtsfälle pro Jahr gemeldet und davon wurden im Mittel 17 pro Jahr als Berufskrankheiten anerkannt (Anerkennungsrate variiert zwischen 6 und 25%) (Angaben aus der BK-Doc der DGUV 2023). Im Bereich der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) wurden zwischen 2011 bis 2022 insgesamt 1158 Verdachtsfälle einer BK 4201 gemeldet (im Mittel pro Jahr 97 Fälle). In dem Zeitraum sind 304 Fälle als BK 4201 anerkannt worden (im Mittel 25 Fälle pro Jahr, was einer Anerkennungsrate von 26% entspricht) (Angaben aus den Grunddaten SG, BK-DOC, SVLFG). Sowohl im gewerblichen als auch Agrar-Bereich werden als häufigste Auslöser (in mehr als 50% der Fälle) mikrobielle Antigene aufgeführt.

Die Symptome der beruflich bedingten EAA unterscheiden sich nicht von denen bei anderen Ursachen, aber der zeitliche Ablauf der Symptome kann je nach beruflicher Situation variieren. Wenn akute Symptome durch ein Antigen am Arbeitsplatz ausgelöst werden, beginnen sie normalerweise am Ende oder nach Beendigung einer Arbeitsschicht und bessern sich am Ende eines arbeitsfreien Wochenendes. Im Gegensatz dazu hat eine chronische EAA aufgrund eines Antigens am Arbeitsplatz häufig kein klares, mit kurzen arbeitsfreien Phasen zusammenhängendes Muster. Eine genaue Anamnese bezüglich Beschäftigung und Exposition ist von großer Bedeutung, damit überhaupt erst der Verdacht auf eine berufliche Ursache gestellt werden kann. Pathophysiologie und apparative Diagnostik (Serologie, Lungenfunktion, Radiologie) sowie Expositionstestung und ggf. Histopathologie unterscheiden sich zwischen berufsbedingten und nicht berufsbedingten Formen der EAA nicht.

Eigenständige konsentrierte Begutachtungsempfehlungen existieren für die EAA als Berufskrankheit nicht. Es kann jedoch für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei überwiegend restriktiven Krankheitsverläufen auf die Falkensteiner Empfehlung (Empfehlung für die Begutachtung asbestbedingter Berufskrankheiten) und für obstruktive, bzw. ggf. auch emphysematöse Verläufe auf die Reichenhaller Empfehlung (Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nummern BK 1315 (ohne Alveolitis), BK 4301 und BK 4302) verwiesen werden.

Literatur:

- [1] Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M, et al. [Guidelines for diagnosing extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group)]. *Pneumologie* 2007; 61: 52–56. doi:10.1055/s-2006-944326
- [2] Quirce S, Vandenplas O, Campo P, et al. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2016; 71: 765–779. doi:10.1111/all.12866
- [3] Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e36–e69. doi:10.1164/rccm.202005-2032ST
- [4] Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2021; 160: e97–e156. doi:10.1016/j.chest.2021.03.066
- [5] Kreuter M, Behr J, Bonella F, et al. [Consensus guideline on the interdisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases]. *Pneumologie* 2023; 77: 269–302. doi:10.1055/a-2017-8971
- [6] Behr J, Bonella F, Frye BC, et al. Pharmakotherapie der idiopathischen Lungenfibrose (ein Update) und anderer progredienter pulmonaler Fibrosen. *Pneumologie* 2023; 77: 94–119. doi:10.1055/a-1983-6796
- [7] Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839–844. doi:10.1016/0091-6749(89)90349-7
- [8] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 161–166. doi:10.1159/000189200
- [9] Boyd G, McSharry CP, Banham SW, et al. A current view of pigeon fancier's lung. A model for pulmonary extrinsic allergic alveolitis. *Clin Allergy* 1982; 12 Suppl: 53–59
- [10] Fink JN. Epidemiologic aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Monogr Allergy* 1987; 21: 59–69
- [11] Selman M, Vargas MH. Airway involvement in hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 9–15. doi:10.1097/00063198-199801000-00003
- [12] Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2009; 64: 322–334. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.01949.x
- [13] Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 680–689. doi:10.1164/rccm.201611-2201PP
- [14] Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, et al. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690–699. doi:10.1164/rccm.201608-1675PP
- [15] Costabel U, Miyazaki Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 65. doi:10.1038/s41572-020-0191-z
- [16] Müller-Wening, Dietrich. Klinik der exogen-allergischen Alveolitis. *Allergologie* 1990; 13: 91–103
- [17] Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111: 534–536. doi:10.1378/chest.111.3.534
- [18] Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952–958. doi:10.1164/rccm.200301-137OC
- [19] Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 604–610. doi:10.1016/S1081-1206(10)61863-7
- [20] Sansores R, Salas J, Chapela R, et al. Clubbing in hypersensitivity pneumonitis. Its

- prevalence and possible prognostic role. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1849–1851
- [21] Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytönen H, Kokkarinen JI, et al. Long-term risk of emphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 662–665. doi:10.1164/ajrccm.158.2.9710012
- [22] Cormier Y, Brown M, Worthy S, et al. High-resolution computed tomographic characteristics in acute farmer's lung and in its follow-up. *Eur Respir J* 2000; 16: 56–60. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.16a10.x
- [23] Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 81s–92s
- [24] Morell F, Villar A, Montero M-Á, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 685–694. doi:10.1016/S2213-2600(13)70191-7
- [25] Griese M, Stehling F, Schwerk N, et al. Hypersensitivity pneumonitis: Lessons from a randomized controlled trial in children. *Pediatric Pulmonology* 2021; 56: 2627–2633. doi:10.1002/ppul.25513
- [26] Torrent-Vernetta A, Gaboli M, Castillo-Corullón S, et al. Incidence and Prevalence of Children's Diffuse Lung Disease in Spain. *Arch Bronconeumol* 2022; 58: 22–29. doi:10.1016/j.arbres.2021.06.001
- [27] Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, et al. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 460–469. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-288OC
- [28] Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C, et al. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM* 2007; 100: 233–237. doi:10.1093/qjmed/hcm008
- [29] Warren CP. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. *Thorax* 1977; 32: 567–569. doi:10.1136/thx.32.5.567
- [30] Rittig AH, Hilberg O, Ibsen R, et al. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00259–02018. doi:10.1183/23120541.00259-2018
- [31] Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 163–172. doi:10.1179/acb.2001.026
- [32] Singh S, Collins BF, Sharma BB, et al. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 801–813. doi:10.1164/rccm.201607-1484OC
- [33] Staines FH, Forman JA. A Survey of "Farmer's Lung". *J Coll Gen Pract* 1961; 4: 351–382
- [34] Terho EO, Heinonen OP, Lammi S, et al. Incidence of clinically confirmed farmer's lung in Finland and its relation to meteorological factors. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987; 152: 47–56
- [35] Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993; 50: 941–944
- [36] Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, et al. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988; 43: 429–435
- [37] Ferri F, Ruggieri MP, Guidetti G, et al. [Prevalence of extrinsic allergic alveolitis in cattle breeders from the province of Reggio Emilia]. *Med Lav* 2003; 94: 380–390
- [38] Gruchow HW, Hoffmann RG, Marx JJ, et al. Precipitating Antibodies to Farmer's Lung Antigens in a Wisconsin Farming Population. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 411–415. doi:10.1164/arrd.1981.124.4.411
- [39] Malmberg P, Rask-Andersen A, Höglund S, et al. Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;

87: 47–54. doi:10.1159/000234647

[40] Marcer G, Simioni L, Saia B, et al. Study of immunological parameters in farmer's lung. *Clin Allergy* 1983; 13: 443–449. doi:10.1111/j.1365-2222.1983.tb02620.x

[41] Marx JJ, Guernsey J, Emanuel DA, et al. Cohort studies of immunologic lung disease among Wisconsin dairy farmers. *Am J Ind Med* 1990; 18: 263–268.

doi:10.1002/ajim.4700180304

[42] Stanford CF, Hall G, Chivers A, et al. Farmer's lung in Northern Ireland. *Br J Ind Med* 1990; 47: 314–316

[43] Vohlonen I, Tupi K, Terho EO, et al. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to the geographical location of the farm and to the work of farmers. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987; 152: 37–46

[44] Hendrick DJ, Faux JA, Marshall R. Budgerigar-fancier's lung: the commonest variety of allergic alveolitis in Britain. *Br Med J* 1978; 2: 81–84

[45] Banham SW, McSharry C, Lynch PP, et al. Relationships between avian exposure, humoral immune response, and pigeon breeders' disease among Scottish pigeon fanciers. *Thorax* 1986; 41: 274–278

[46] Christensen LT, Schmidt CD, Robbins L. Pigeon breeders' disease--a prevalence study and review. *Clin Allergy* 1975; 5: 417–430. doi:10.1111/j.1365-2222.1975.tb01881.x

[47] Rodríguez de Castro F, Carrillo T, Castillo R, et al. Relationships between characteristics of exposure to pigeon antigens. Clinical manifestations and humoral immune response. *Chest* 1993; 103: 1059–1063. doi:10.1378/chest.103.4.1059

[48] Barber CM, Wiggans RE, Carder M, et al. Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015. *Occup Environ Med* 2017; 74: 528–530. doi:10.1136/oemed-2016-103838

[49] Rittner C, Sennekamp J, Mollenhauer E, et al. Pigeon breeder's lung: association with HLA-DR 3. *Tissue Antigens* 1983; 21: 374–379. doi:10.1111/j.1399-0039.1983.tb00186.x

[50] Ando M, Hirayama K, Soda K, et al. HLA-DQw3 in Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by *Trichosporon cutaneum*. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 948–950. doi:10.1164/ajrccm/140.4.948

[51] Camarena A, Juárez A, Mejía M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1528–1533. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2004023

[52] Aquino-Galvez A, Camarena A, Montaña M, et al. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol* 2008; 84: 173–177. doi:10.1016/j.yexmp.2008.01.002

[53] Camarena A, Aquino-Galvez A, Falfán-Valencia R, et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2010; 104: 889–894. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.014

[54] Camarena A, Aquino-Galvez A, Falfán-Valencia R, et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med* 2010; 104: 889–894. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.014

[55] Falfán-Valencia R, Camarena A, Pineda CL, et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. *Respir Med* 2014; 108: 211–217. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.004

[56] Falfán-Valencia R, Camarena A, Pineda CL, et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. *Respir Med* 2014; 108: 211–217. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.004

[57] Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48: 1710–1720.

doi:10.1183/13993003.00308-2016

[58] Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016; 48: 1710–1720. doi:10.1183/13993003.00308-2016

[59] Ley B, Newton CA, Arnould I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 639–647. doi:10.1016/S2213-2600(17)30216-3

[60] Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, et al. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1154–1163. doi:10.1164/rccm.201902-0360OC

[61] Furusawa H, Cardwell JH, Okamoto T, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis, an Interstitial Lung Disease with Distinct Molecular Signatures. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1430–1444. doi:10.1164/rccm.202001-0134OC

[62] Abbasi A, Chen C, Gandhi CK, et al. Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) and SNP-SNP Interactions of the Surfactant Protein Genes Are Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Mexican Study Group; Comparison With Hypersensitivity Pneumonitis. *Front Immunol* 2022; 13: 842745. doi:10.3389/fimmu.2022.842745

[63] Ceviz N, Kaynar H, Olgun H, et al. Pigeon breeder's lung in childhood: is family screening necessary? *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 279–282. doi:10.1002/ppul.20297

[64] Asai N, Kaneko N, Ohkuni Y, et al. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. *Intern Med* 2016; 55: 279–283. doi:10.2169/internalmedicine.55.5121

[65] du Marchie Sarvaas GJ, Merkus PJ, de Jongste JC. A family with extrinsic allergic alveolitis caused by wild city pigeons: A case report. *Pediatrics* 2000; 105: E62. doi:10.1542/peds.105.5.e62

[66] Bustos ML, Frías S, Ramos S, et al. Local and circulating microchimerism is associated with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 90–95. doi:10.1164/rccm.200608-1129OC

[67] Tsutsui T, Miyazaki Y, Kuramochi J, et al. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1013–1021. doi:10.1513/AnnalsATS.201412-569OC

[68] Gudmundsson G, Monick MM, Hunninghake GW. Viral infection modulates expression of hypersensitivity pneumonitis. *J Immunol* 1999; 162: 7397–7401

[69] Cormier Y, Israël-Assayag E. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 420–423. doi:10.1097/00063198-200009000-00006

[70] Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, et al. Pesticides and other agricultural factors associated with self-reported farmer's lung among farm residents in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med* 2007; 64: 334–341. doi:10.1136/oem.2006.028480

[71] Yamaguchi E, Itoh A, Furuya K, et al. Release of Tumor Necrosis Factor- α From Human Alveolar Macrophages is Decreased in Smokers. *CHEST* 1993; 103: 479–483. doi:10.1378/chest.103.2.479

[72] Arima K, Ando M, Ito K, et al. Effect of cigarette smoking on prevalence of summer-type hypersensitivity pneumonitis caused by *Trichosporon cutaneum*. *Arch Environ Health* 1992; 47: 274–278. doi:10.1080/00039896.1992.9938361

[73] Blanchet M-R, Israël-Assayag E, Cormier Y. Inhibitory effect of nicotine on experimental hypersensitivity pneumonitis in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 903–909. doi:10.1164/rccm.200210-1154OC

[74] Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, et al. Smoking Promotes Insidious and Chronic Farmer's Lung Disease, and Deteriorates the Clinical Outcome. *Internal Medicine* 1995; 34:

966–971. doi:10.2169/internalmedicine.34.966

[75] Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. Identifying an Inciting Antigen Is Associated With Improved Survival in Patients With Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2013; 144: 1644–1651. doi:10.1378/chest.12-2685

[76] Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al. Radiographic Fibrosis Score Predicts Survival in Hypersensitivity Pneumonitis. *CHEST* 2013; 144: 586–592. doi:10.1378/chest.12-2623

[77] Dasgupta S, Bhattacharya A, Abhijit RD, et al. Risk factors associated with mortality in hypersensitivity pneumonitis: a meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2022; 16: 801–811. doi:10.1080/17476348.2022.2100352

[78] Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 314–324. doi:10.1164/rccm.201203-0513CI

[79] Gudmundsson G, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells release interleukin-8 in response to a thermophilic bacteria that causes hypersensitivity pneumonitis. *Exp Lung Res* 1999; 25: 217–228. doi:10.1080/019021499270277

[80] Schuyler M, Gott K, Cherne A. Mediators of hypersensitivity pneumonitis. *J Lab Clin Med* 2000; 136: 29–38. doi:10.1067/mlc.2000.107694

[81] Facco M, Trentin L, Nicolardi L, et al. T cells in the lung of patients with hypersensitivity pneumonitis accumulate in a clonal manner. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 798–804. doi:10.1189/jlb.0503218

[82] Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 93–98. doi:10.1097/00130832-200404000-00004

[83] Sánchez-Díez S, Cruz MJ, de Homdedeu M, et al. Immunopathological Mechanisms of Bird-Related Hypersensitivity Pneumonitis. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 2884. doi:10.3390/ijms24032884

[84] Girard M, Israël-Assayag E, Cormier Y. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2011; 37: 632–639. doi:10.1183/09031936.00055210

[85] Burrell R, Rylander R. A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 332–343

[86] Pignatti P, Brunetti G, Moretto D, et al. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 310–317. doi:10.1164/rccm.200502-244OC

[87] Kishi M, Miyazaki Y, Jinta T, et al. Pathogenesis of cBFL in common with IPF? Correlation of IP-10/TARC ratio with histological patterns. *Thorax* 2008; 63: 810–816. doi:10.1136/thx.2007.086074

[88] Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 44–55. doi:10.1164/rccm.200701-093OC

[89] Simonian PL, Roark CL, Wehrmann F, et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *J Immunol* 2009; 182: 657–665

[90] Jinta T, Miyazaki Y, Kishi M, et al. The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis: expression of apoptotic markers. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 613–620. doi:10.1309/AJCPK8RPQX7TQRQC

[91] García de Alba C, Buendia-Roldán I, Salgado A, et al. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 427–436. doi:10.1164/rccm.201407-1334OC

[92] Barnes H, Lu J, Johannson KA. Development of a Knowledge-sharing Website for Hypersensitivity Pneumonitis Exposures. *ATS Sch* 3: 460–467. doi:10.34197/ats-

scholar.2021-0139IN

- [93] Partridge SJ, Pepperell JCT, Forrester-Wood C, et al. Pheasant rearer's lung. *Occupational Medicine* 2004; 54: 500–503. doi:10.1093/occmed/kqh092
- [94] Funke M, Fellrath J-M. Hypersensitivity pneumonitis secondary to lovebirds: a new cause of bird fancier's disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 517–521. doi:10.1183/09031936.00108507
- [95] Borderías L, Morell F, Vera J, et al. [Starling-induced hypersensitivity pneumonitis: minimal but persistent antigen exposure]. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 607–609. doi:10.1016/j.arbres.2009.10.009
- [96] Sennekamp H-J. Extrinsic Allergic Alveolitis/Hypersensitivity Pneumonitis.
- [97] Meyer FJ, Bauer PC, Costabel U. Feather wreath lung: chasing a dead bird. *Eur Respir J* 1996; 9: 1323–1324. doi:10.1183/09031936.96.09061323
- [98] Greinert U, Lepp U, Vollmer E, et al. Vogelhalterlunge ohne Vogelhaltung1. *Pneumologie* 2000; 54: 179–183. doi:10.1055/s-2000-11083
- [99] Merget R, Sander I, Ewig S, et al. Consort hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2009; 33: 1223–1225. doi:10.1183/09031936.00127608
- [100] Craig TJ, Hershey J, Engler RJ, et al. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Ann Allergy* 1992; 69: 510–512
- [101] Sema M, Miyazaki Y, Tsutsui T, et al. Environmental levels of avian antigen are relevant to the progression of chronic hypersensitivity pneumonitis during antigen avoidance. *Immun Inflamm Dis* 2018; 6: 154–162. doi:10.1002/iid3.202
- [102] Koschel D, Wittstruck H, Renck T, et al. Presenting features of feather duvet lung. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 264–270. doi:10.1159/000283036
- [103] Morell F, Villar A, Ojanguren I, et al. Hypersensitivity Pneumonitis and (Idiopathic) Pulmonary Fibrosis Due to Feather Duvets and Pillows. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021; 57: 87–93. doi:10.1016/j.arbres.2019.12.003
- [104] Koschel D, Lützkendorf L, Wiedemann B, et al. Antigen-specific IgG antibodies in feather duvet lung. *European Journal of Clinical Investigation* 2010; 40: 797–802. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02327.x
- [105] Shirai T, Tanino Y, Nikaido T, et al. Utility of budgerigar/pigeon/parrot-specific IgG antibody with ImmunoCAP® in bird-related hypersensitivity pneumonitis caused by other bird species and duvet. *Respir Investig* 2023; 61: 520–526. doi:10.1016/j.resinv.2023.05.001
- [106] Pepys J, Jenkins PA, Festenstein GN, et al. FARMER'S LUNG THERMOPHILIC ACTINOMYCETES AS A SOURCE OF „FARMER'S LUNG HAY“ ANTIGEN. *The Lancet* 1963; 282: 607–611. doi:10.1016/S0140-6736(63)90398-2
- [107] Cano-Jiménez E, Acuña A, Botana MI, et al. Farmer's Lung Disease. A Review. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 321–328. doi:10.1016/j.arbres.2015.12.001
- [108] Selman M, Lacasse Y, Pardo A, et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by fungi. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 229–236. doi:10.1513/pats.200906-041AL
- [109] Sennekamp J, Joest M, Sander I, et al. [Farmer's lung antigens in Germany]. *Pneumologie* 2012; 66: 297–301. doi:10.1055/s-0031-1291676
- [110] Pestalozzi C. [Febrile group diseases in a carpentry shop caused by inhalation of moisture from air humidifiers contaminated with molds]. *Schweiz Med Wochenschr* 1959; 89: 710–713
- [111] Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN. Hypersensitivity Pneumonitis Due to Contamination of an Air Conditioner. *New England Journal of Medicine* 1970; 283: 271–276. doi:10.1056/NEJM197008062830601
- [112] Bauer KH, Grimm I, Thiel C. „Befeuchterkrankheit“: Forderung nach Prävention und nach Anerkennung als Berufskrankheit. *Prax Klin Pneumol* 100: 105
- [113] Koschel D, Stark W, Karmann F, et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains. *Respir Med* 2005; 99: 943–947. doi:10.1016/j.rmed.2005.01.004

- [114] Koschel D, Sennekamp J, Schurz C, et al. Zimmerspringbrunnen-Alveolitis. *Pneumologie* 2004; 58: 666–669. doi:10.1055/s-2004-830044
- [115] Shelton BG, Flanders WD, Morris GK. Mycobacterium sp. as a possible cause of hypersensitivity pneumonitis in machine workers. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 270–273
- [116] Moore JS, Christensen M, Wilson RW, et al. Mycobacterial contamination of metalworking fluids: involvement of a possible new taxon of rapidly growing mycobacteria. *AIHAJ* 2000; 61: 205–213. doi:10.1080/15298660008984529
- [117] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory illness in workers exposed to metalworking fluid contaminated with nontuberculous mycobacteria--Ohio, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 349–352
- [118] Walters GI, Mokhlis JM, Moore VC, et al. Characteristics of hypersensitivity pneumonitis diagnosed by interstitial and occupational lung disease multi-disciplinary team consensus. *Respir Med* 2019; 155: 19–25. doi:10.1016/j.rmed.2019.06.026
- [119] Kespohl S, Warfolomeow I, Schneider G, et al. Microbial contamination in water-based metalworking fluid as trigger for occupational hypersensitivity pneumonitis – development of specific IgG tools for a suspected clinical case. *ALS* 2020; 4: 110–117. doi:10.5414/ALX02124E
- [120] Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G, et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J* 2011; 37: 640–647. doi:10.1183/09031936.00195009
- [121] Kespohl S, Warfolomeow I, Merget R, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to metal working fluids: Detection of specific IgG antibodies to microbial antigens. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2023; 315: 104107. doi:10.1016/j.resp.2023.104107
- [122] Embil J, Warren P, Yakrus M, et al. Pulmonary illness associated with exposure to Mycobacterium-avium complex in hot tub water. Hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997; 111: 813–816. doi:10.1378/chest.111.3.813
- [123] Kahana LM, Kay JM, Yakrus MA, et al. Mycobacterium avium complex infection in an immunocompetent young adult related to hot tub exposure. *Chest* 1997; 111: 242–245. doi:10.1378/chest.111.1.242
- [124] Marras TK, Wallace RJ, Koth LL, et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest* 2005; 127: 664–671. doi:10.1378/chest.127.2.664
- [125] Koschel D, Pietrzyk C, Sennekamp J, et al. [Swimming pool lung -- extrinsic allergic alveolitis or mycobacterial disease?]. *Pneumologie* 2006; 60: 285–289. doi:10.1055/s-2006-932160
- [126] Metzger WJ, Patterson R, Fink J, et al. Sauna-takers disease. Hypersensitivity pneumonitis due to contaminated water in a home sauna. *JAMA* 1976; 236: 2209–2211. doi:10.1001/jama.236.19.2209
- [127] Moreno-Ancillo A, Vicente J, Gomez L, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to a covered and heated swimming pool environment. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 205–206. doi:10.1159/000237669
- [128] González-Mancebo E, Díez Gomez ML, Pulido Z, et al. Swimming-pool pneumonitis. *Allergy* 2000; 55: 782–783. doi:10.1034/j.1398-9995.2000.00666.x
- [129] Fjällbrant H, Akerstrom M, Svensson E, et al. Hot tub lung: an occupational hazard. *European Respiratory Review* 2013; 22: 88–90. doi:10.1183/09059180.00002312
- [130] Moraga-McHaley SA, Landen M, Krapfl H, et al. Hypersensitivity pneumonitis with Mycobacterium avium complex among spa workers. *Int J Occup Environ Health* 2013; 19: 55–61. doi:10.1179/2049396712Y.0000000015
- [131] Koschel D. [Extrinsic allergic alveolitis/hypersensitivity pneumonitis]. *Pneumologie* 2007; 61: 305–322. doi:10.1055/s-2007-959193
- [132] Sennekamp J, Lehmann E, Joest M. Work-related extrinsic allergic alveolitis. In: ASU

International. 2015

- [133] Johannson KA, Elicker BM, Vittinghoff E, et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2016; 71: 951–954. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208286
- [134] Kypreos M, Batra K, Glazer CS, et al. Impact of number and type of identified antigen on transplant-free survival in hypersensitivity pneumonitis. *PLoS One* 2022; 17: e0273544. doi:10.1371/journal.pone.0273544
- [135] Johannson KA, Barnes H, Bellanger A-P, et al. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Annals ATS* 2020; 17: 1501–1509. doi:10.1513/AnnalsATS.202008-942ST
- [136] Andersen P, Christensen KM, Jensen BE, et al. Antibodies to pigeon antigens in pigeon breeders. Detection of antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 113–121
- [137] Barnes H, Morisset J, Molyneaux P, et al. A Systematically Derived Exposure Assessment Instrument for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2020; 157: 1506–1512. doi:10.1016/j.chest.2019.12.018
- [138] Kreuter M, Ochmann U, Koschel D, et al. [DGP Interstitial Lung Disease Patient Questionnaire]. *Pneumologie* 2018; 72: 446–457. doi:10.1055/s-0044-100207
- [139] Seed MJ, Enoch SJ, Agius RM. Chemical determinants of occupational hypersensitivity pneumonitis. *Occup Med (Lond)* 2015; 65: 673–681. doi:10.1093/occmed/kqv143
- [140] Raulf M, Buters J, Chapman M, et al. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens-- EAACI Position Paper. Concerted action of the EAACI IG Occupational Allergy and Aerobiology & Air Pollution. *Allergy* 2014; 69: 1280–1299. doi:10.1111/all.12456
- [141] van Heemst RC, Sander I, Rooyackers J, et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *Eur Respir J* 2009; 33: 1507–1509. doi:10.1183/09031936.00035408
- [142] Merget R, Sander I, van Kampen V, et al. Hypersensitivity pneumonitis due to metalworking fluids: how to find the antigens. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 335–340. doi:10.1007/978-94-007-6627-3_45
- [143] van Toorenenbergen AW. Between-laboratory quality control of automated analysis of IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74: 278–281. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.002
- [144] Mundt C, Becker WM, Schlaak M. Farmer's lung: patients' IgG2 antibodies specifically recognize *Saccharopolyspora rectivirgula* proteins and carbohydrate structures. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 441–450. doi:10.1016/s0091-6749(96)70169-0
- [145] Sennekamp J, Lehmann E, Joest M. Improved IgG antibody diagnostics of hypersensitivity pneumonitis and pulmonary mycoses by means of newly evaluated serum antibody ranges and frequencies using IgG ImmunoCAP™. *Allergo J Int* 2022; 31: 172–182. doi:10.1007/s40629-022-00208-7
- [146] Erkinjuntti-Pekkanen R, Reiman M, Kokkarinen JI, et al. IgG antibodies, chronic bronchitis, and pulmonary function values in farmer's lung patients and matched controls. *Allergy* 1999; 54: 1181–1187. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00275.x
- [147] McSharry C, Dye GM, Ismail T, et al. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 16. doi:10.1186/1471-2466-6-16
- [148] Samson MH, Vestergaard JM, Knudsen CS, et al. Serum levels of IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus* and the risk of hypersensitivity pneumonitis and other interstitial lung diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2021; 81: 451–453. doi:10.1080/00365513.2021.1943758
- [149] Kränke B, Woltsche M, Woltsche-Kahr I, et al. IgG-Antikörper gegen EAA-spezifische Umweltantigene. *Allergologie* 2001; 24: 145–154

- [150] Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, et al. Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1090–1097. doi:10.1164/rccm.200702-215OC
- [151] Tan YH, Ngan CC, Huang SW, et al. Specific Serum Immunoglobulin G (IgG) Levels Against Antigens Implicated in Hypersensitivity Pneumonitis in Asymptomatic Individuals. *Ann Acad Med Singap* 2019; 48: 36–38
- [152] Raulf M, Joest M, Sander I, et al. Update of reference values for IgG antibodies against typical antigens of hypersensitivity pneumonitis. *Allergo J Int* 2019; 28: 192–203. doi:10.1007/s40629-019-0099-x
- [153] Joest M, Wessendorf TE, Sennekamp J. Positive Reaktionen gegen ein breites Spektrum von Antigenen der allergischen Alveolitis im IgG-ImmunoCAP® – klinische Relevanz und Spezifität dieser „IgG-Breitspektrum- Reaktion“. *Allergologie* 2017; 40: 290–298. doi:10.5414/ALX1937
- [154] Jenkins AR, Chua A, Chami H, et al. Questionnaires or Serum Immunoglobulin G Testing in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 130–147. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-419OC
- [155] Lee TH, Wraith DG, Bennett CO, et al. Budgerigar fancier’s lung. The persistence of budgerigar precipitins and the recovery of lung function after cessation of avian exposure. *Clin Allergy* 1983; 13: 197–202. doi:10.1111/j.1365-2222.1983.tb02588.x
- [156] Settupane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 162–166. doi:10.1016/0091-6749(78)90101-x
- [157] Kawano T, Matsuse H, Obase Y, et al. Hypogammaglobulinemia in Steroid-Dependent Asthmatics Correlates with the Daily Dose of Oral Prednisolone. *International Archives of Allergy and Immunology* 2002; 128: 240–243. doi:10.1159/000064258
- [158] Carrillo T, Rodriguez de Castro F, Cuevas M, et al. Effect of cigarette smoking on the humoral immune response in pigeon fanciers. *Allergy* 1991; 46: 241–244. doi:10.1111/j.1398-9995.1991.tb00580.x
- [159] Holfert J, Wiedemann B, Höffken G, et al. Specific IgG antibodies in chronic hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal* 2015; 46. doi:10.1183/13993003.congress-2015.PA3821
- [160] MCSHARRY C, ANDERSON K, BOURKE SJ, et al. Takes your breath away – the immunology of allergic alveolitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2002; 128: 3–9. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01849.x
- [161] Fenoglio C-M, Reboux G, Sudre B, et al. Diagnostic value of serum precipitins to mould antigens in active hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2007; 29: 706–712. doi:10.1183/09031936.00001006
- [162] Cormier Y, Bélanger J, Durand P. Factors influencing the development of serum precipitins to farmer’s lung antigen in Quebec dairy farmers. *Thorax* 1985; 40: 138–142. doi:10.1136/thx.40.2.138
- [163] Cormier Y, Létourneau L, Racine G. Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up. *Eur Respir J* 2004; 23: 523–525. doi:10.1183/09031936.04.00021104
- [164] Aguilar León DE, Novelo Retana V, Martínez-Cordero E. Anti-avian antibodies and rheumatoid factor in pigeon hypersensitivity pneumonitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2003; 33: 226–232. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01526.x
- [165] Bonella F, Sennekamp J, Joest M, et al. Antinukleare Antikörper bei Patienten mit exogen allergischer Alveolitis (EAA): Untersuchung der klinischen Relevanz in einem Einzelzentrum. *Pneumologie* 2018; 72: S49–S49. doi:10.1055/s-0037-1619249
- [166] Biblowitz K, Lee C, Zhu D, et al. Association of antinuclear antibody seropositivity

- with inhaled environmental exposures in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00254–02021. doi:10.1183/23120541.00254-2021
- [167] Long X, He X, Ohshimo S, et al. Serum YKL-40 as predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal* 2017; 49. doi:10.1183/13993003.01924-2015
- [168] Pereira JO, Fernandes V, Alfaro TM, et al. Diagnosis of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Is There a Role for Biomarkers? *Life* 2023; 13: 565. doi:10.3390/life13020565
- [169] Hapke EJ, Seal RM, Thomas GO, et al. Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax* 1968; 23: 451–468. doi:10.1136/thx.23.5.451
- [170] Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and Presenting Features in 85 Consecutive Patients With Hypersensitivity Pneumonitis. *Mayo Clinic Proceedings* 2007; 82: 812–816. doi:10.4065/82.7.812
- [171] Morell F, Roger À, Reyes L, et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 110–130. doi:10.1097/MD.0b013e31816d1dda
- [172] Schwaiblmair M, Beinert T, Vogelmeier C, et al. Cardiopulmonary exercise testing following hay exposure challenge in farmer's lung. *Eur Respir J* 1997; 10: 2360–2365. doi:10.1183/09031936.97.10102360
- [173] Freedman PM, Ault B. Bronchial hyperreactivity to methacholine in farmers' lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 59–63. doi:10.1016/0091-6749(81)90046-4
- [174] Ochmann U, Schulte W, Sennekamp J, et al. Bedeutung des Lungenemphysems bei der chronischen exogen-allergischen Alveolitis. *AL* 2014; 37: 229–234. doi:10.5414/ALX01672
- [175] Lalancette M, Carrier G, Laviolette M, et al. Farmer's lung. Long-term outcome and lack of predictive value of bronchoalveolar lavage fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 216–221. doi:10.1164/ajrccm/148.1.216
- [176] Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, et al. Subacute and chronic bird breeder hypersensitivity pneumonitis: sequential evaluation with CT and correlation with lung function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 189: 111–118. doi:10.1148/radiology.189.1.8372179
- [177] Malinen AP, Erkinjuntti-Pekkanen RA, Partanen PLK, et al. Long-term sequelae of Farmer's lung disease in HRCT: a 14-year follow-up study of 88 patients and 83 matched control farmers. *Eur Radiol* 2003; 13: 2212–2221. doi:10.1007/s00330-003-1848-1
- [178] Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 25. doi:10.1186/1750-1172-1-25
- [179] Hodgson MJ, Parkinson DK, Karpf M. Chest X-rays in hypersensitivity pneumonitis: A metaanalysis of secular trend. *American J Industrial Med* 1989; 16: 45–53. doi:10.1002/ajim.4700160106
- [180] Mönkäre S, Ikonen M, Haahtela T. Radiologic Findings in Farmer's Lung. *Chest* 1985; 87: 460–466. doi:10.1378/chest.87.4.460
- [181] Silver SF, Müller NL, Miller RR, et al. Hypersensitivity pneumonitis: evaluation with CT. *Radiology* 1989; 173: 441–445. doi:10.1148/radiology.173.2.2798875
- [182] Martínez de Alegría Alonso A, Bermúdez Naveira A, Uceda Navarro D, et al. Expiratory CT scan: When to do it and how to interpret it. *Radiologia* 2023; 65: 352–361. doi:10.1016/j.rxeng.2023.01.008
- [183] Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900531. doi:10.1183/13993003.00531-2019
- [184] Gayá García-Manso I, Arenas-Jiménez J, García-Sevila R, et al. Mosaic attenuation in non-fibrotic areas as a predictor of non-usual interstitial pneumonia pathologic diagnosis. *Sci Rep* 2022; 12: 7289. doi:10.1038/s41598-022-10750-7

- [185] Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image--the 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 2006; 239: 322–338. doi:10.1148/radiol.2392041968
- [186] Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, et al. Lung cysts in subacute hypersensitivity pneumonitis. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 475–478. doi:10.1097/00004728-200307000-00003
- [187] Devaraj A, Milanese G, Sverzellati N. Thoracic computed tomography in the progressive fibrotic phenotype. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2021; 27: 350. doi:10.1097/MCP.0000000000000804
- [188] Hamer OW, Rehbock B. HRCT DER LUNGE: systematische Analyse bei interstitiellen Lungenerkrankungen. S.l.: SPRINGER; 2024
- [189] Soumagne T, Chardon M-L, Dournes G, et al. Emphysema in active farmer's lung disease. *PLOS ONE* 2017; 12: e0178263. doi:10.1371/journal.pone.0178263
- [190] Baqir M, White D, Ryu JH. Emphysematous changes in hypersensitivity pneumonitis: A retrospective analysis of 12 patients. *Respiratory Medicine Case Reports* 2018; 24: 25–29. doi:10.1016/j.rmcr.2018.03.012
- [191] Koschel D, Holfert J, Rolle A, et al. Farmer's Lung in a Case after Bullectomy. *International Archives of Allergy and Immunology* 2012; 158: 313–316. doi:10.1159/000332960
- [192] Marinescu D-C, Hague CJ, Muller NL, et al. Integration and Application of Radiologic Patterns From Clinical Practice Guidelines on Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. *CHEST* 2023; 164: 1466–1475. doi:10.1016/j.chest.2023.07.068
- [193] Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal* 2018; 52. doi:10.1183/13993003.00443-2018
- [194] Alberti ML, Rincon-Alvarez E, Buendia-Roldan I, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 718299. doi:10.3389/fmed.2021.718299
- [195] Seixas E, Ferreira M, Serra P, et al. Criteria for progressive fibrotic hypersensitivity pneumonitis in a Portuguese patient cohort. *Afr J Thoracic Crit Care Med* 2022; 163–166. doi:10.7196/AJTCCM.2022.v28i4.250
- [196] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265–275. doi:10.1164/rccm.201604-0801CI
- [197] Olson AL, Huie TJ, Groshong SD, et al. Acute exacerbations of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a case series. *Chest* 2008; 134: 844–850. doi:10.1378/chest.08-0428
- [198] Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T, et al. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134: 1265–1270. doi:10.1378/chest.08-0866
- [199] Okuda R, Takemura T, Misumi T, et al. Acute Exacerbation and Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis in Patients with Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2023; 102: 803–812. doi:10.1159/000533312
- [200] Koschel DS, Cardoso C, Wiedemann B, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung* 2012; 190: 295–302. doi:10.1007/s00408-011-9361-9
- [201] Elnady MA, Elkorashy R, Nabil A, et al. Predictors of pulmonary hypertension in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 61. doi:10.1186/s12890-023-02347-1
- [202] Oliveira RKF, Pereira CAC, Ramos RP, et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2014; 44: 415–424.

doi:10.1183/09031936.00010414

[203] Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021; 57: 2004455.

doi:10.1183/13993003.04455-2020

[204] Tateishi T, Johkoh T, Sakai F, et al. High-resolution CT features distinguishing usual interstitial pneumonia pattern in chronic hypersensitivity pneumonitis from those with idiopathic pulmonary fibrosis. *Jpn J Radiol* 2020; 38: 524–532. doi:10.1007/s11604-020-00932-6

[205] Okabayashi H, Fukuda T, Iwasawa T, et al. The new useful high-resolution computed tomography finding for diagnosing fibrotic hypersensitivity pneumonitis: „hexagonal pattern“: a single-center retrospective study. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 76.

doi:10.1186/s12890-022-01869-4

[206] Lynch DA, Newell JD, Logan PM, et al. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *American Journal of Roentgenology* 1995; 165: 807–811. doi:10.2214/ajr.165.4.7676971

[207] Chung MH, Edinburgh KJ, Webb EM, et al. Mixed infiltrative and obstructive disease on high-resolution CT: differential diagnosis and functional correlates in a consecutive series. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 69–75. doi:10.1097/00005382-200104000-00001

[208] Walkoff L, Dixit AS, Ryu JH, et al. Diffuse Pulmonary Ossification on High-Resolution Computed Tomography in Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease, and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: A Comparative Study. *J Comput Assist Tomogr* 2020; 44: 667–672. doi:10.1097/RCT.0000000000001076

[209] Ma R, Li S, Wang Y, et al. High-resolution computed tomography features of asbestosis versus fibrotic hypersensitivity pneumonitis: an observational study. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 207. doi:10.1186/s12890-022-01967-3

[210] Roggli V, Gibbs AR, Attanoos R, et al. Pathology of Asbestosis: An Update of the Diagnostic Criteria Response to a Critique. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2016; 140: 950–952. doi:10.5858/arpa.2015-0503-SA

[211] Kraus T, Teschler H. Update der AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Begutachtung asbestbedingter Erkrankungen“ – Was gibt es Neues? *Pneumologie* 2021; 75: 201–205.

doi:10.1055/a-1350-1078

[212] Welker L, Jörres RA, Costabel U, et al. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004; 24: 1000–1006.

doi:10.1183/09031936.04.00101303

[213] Adams TN, Newton CA, Batra K, et al. Utility of Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Biopsy in Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Lung* 2018; 196: 617–622. doi:10.1007/s00408-018-0139-1

[214] Adderley N, Humphreys CJ, Barnes H, et al. Bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000206. doi:10.1183/13993003.00206-2020

[215] Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M, et al. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 1993; 104: 38–43. doi:10.1378/chest.104.1.38

[216] Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, et al. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1698–1704. doi:10.1164/ajrccm.161.5.9907065

[217] Szturmowicz M, Barańska I, Skoczylas A, et al. Correlation of bronchoalveolar lavage lymphocyte count with the extent of lung fibrosis and with plethysmographic lung volumes in patients with newly recognized hypersensitivity pneumonitis. *cejo* 2020; 45: 276–282.

doi:10.5114/ceji.2020.101246

[218] Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the

- diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1043–1047. doi:10.1164/rccm.200808-1313OC
- [219] Patolia S, Tamae Kakazu M, Chami HA, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 1455–1467. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-420OC
- [220] Bonella F, Costabel U. The perpetual enigma of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytosis in chronic hypersensitivity pneumonitis: is it of diagnostic value? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001534. doi:10.1183/13993003.01534-2020
- [221] Sobiecka M, Szturmowicz M, Lewandowska KB, et al. Bronchoalveolar Lavage Cell Count and Lymphocytosis Are the Important Discriminators between Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Diagnostics* 2023; 13: 935. doi:10.3390/diagnostics13050935
- [222] Fournier E, Tonnel AB, Gosset P, et al. Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1985; 88: 563–566. doi:10.1378/chest.88.4.563
- [223] Costabel U, Bross KJ, Marxen J, et al. T-lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis. Changes in profile of T-cell subsets during the course of disease. *Chest* 1984; 85: 514–522. doi:10.1378/chest.85.4.514
- [224] Bretagne L, Diatta I-D, Faouzi M, et al. Diagnostic Value of the CD103+CD4+/CD4+ Ratio to Differentiate Sarcoidosis from Other Causes of Lymphocytic Alveolitis. *Respiration* 2016; 91: 486–496. doi:10.1159/000446606
- [225] Ando M, Konishi K, Yoneda R, et al. Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis, farmer’s lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier’s lung: report of a nationwide epidemiologic study in Japan. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1002–1009. doi:10.1016/0091-6749(91)90423-1
- [226] Chen X, Yang X, Ren Y, et al. Clinical characteristics of hypersensitivity pneumonitis: non-fibrotic and fibrotic subtypes. *Chinese Medical Journal* 2023; 136: 2839–2846. doi:10.1097/CM9.0000000000002613
- [227] Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001; 7: 255
- [228] Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial biopsy in acute farmer’s lung disease. *Chest* 1997; 112: 1459–1465. doi:10.1378/chest.112.6.1459
- [229] Botelho AB, Ferreira RG, Coletta ENAM, et al. Transbronchial biopsy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2021; 38: e2021018. doi:10.36141/svdlld.v38i2.8998
- [230] Chami HA, Diaz-Mendoza J, Chua A, et al. Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 148–161. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-421OC
- [231] Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 171–181. doi:10.1016/S2213-2600(19)30342-X
- [232] Morris D, Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 45. doi:10.1186/1749-8090-9-45
- [233] Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 376–382. doi:10.1007/s11748-014-0383-0
- [234] Trahan S, Hanak V, Ryu JH, et al. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest* 2008; 134: 126–132. doi:10.1378/chest.08-

- [235] Theegarten D, Müller HM, Bonella F, et al. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn Pathol* 2012; 7: 160. doi:10.1186/1746-1596-7-160
- [236] Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 514–518. doi:10.1097/00000478-198807000-00002
- [237] Anthor M. Histologische Differentialdiagnose der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) unter besonderer Berücksichtigung der Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP). *Allergologie* 2003; 26: 310–312
- [238] Cheung OY, Muhm JR, Helmers RA, et al. Surgical pathology of granulomatous interstitial pneumonia. *Annals of Diagnostic Pathology* 2003; 7: 127–138. doi:10.1053/adpa.2003.50018
- [239] Churg A, Muller NL, Flint J, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 201–208. doi:10.1097/01.pas.0000184806.38037.3c
- [240] Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005; 60: 665–671. doi:10.1136/thx.2004.027326
- [241] Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, et al. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 440–454. doi:10.1097/MCP.0b013e3283043dfa
- [242] Akashi T, Takemura T, Ando N, et al. Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 405–415. doi:10.1309/AJCPNWX4SLZRP9SW
- [243] Müller-Wening D. Erfahrungen zur inhalativen Allergenprovokation bei exogen-allergischer Alveolitis. *Allergologie* 1992; 15: 2–14
- [244] Bergmann KC, Kroidl R, Liebetau G, et al. [Recommendations of the German Society of Pneumology for inhalational provocation testing in exogenous allergic alveolitis. Exogenous-Allergic Alveolitis Study Group of the German Society of Allergology and clinical Immunology and the German Society of Pneumology]. *Pneumologie* 1998; 52: 444–446
- [245] Muñoz X, Sánchez-Ortiz M, Torres F, et al. Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1658–1665. doi:10.1183/09031936.00060714
- [246] Ishizuka M, Miyazaki Y, Tateishi T, et al. Validation of inhalation provocation test in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis and new prediction score. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 167–173. doi:10.1513/AnnalsATS.201408-350OC
- [247] Vogelmeier C, Baur X, König G, et al. [The hay dust exposure test in the diagnosis of farmer's lung: dust measurements and testing of control probands]. *Prax Klin Pneumol* 1988; 42: 749–752
- [248] Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon Breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 862–869. doi:10.1164/ajrccm.158.3.9710036
- [249] Ohtani Y, Kojima K, Sumi Y, et al. Inhalation provocation tests in chronic bird fancier's lung. *Chest* 2000; 118: 1382–1389. doi:10.1378/chest.118.5.1382
- [250] Masuo M, Miyazaki Y, Suhara K, et al. Factors associated with positive inhalation provocation test results in subjects suspected of having chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Respiratory Investigation* 2016; 54: 454–461. doi:10.1016/j.resinv.2016.05.002
- [251] Vogelmeier C, Baur X, Fruhmann G, et al. Kombinierte asthmatisch-alveolitische Reaktion nach Heustaub-Exposition. *Internist* 1986; 27: 799–801
- [252] Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, et al. Positive „alveolar“ responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35: 415–427.

doi:10.1136/thx.35.6.415

[253] Preisser AM, Koschel D, Merget R, et al. Workplace-related inhalation test - Specific inhalation challenge: S2k Guideline of the German Society for Occupational and Environmental Medicine e.V. (DGAUM), the German Society for Pneumology and Respiratory Medicine e.V. (DGP) and the German Society for Allergology and Clinical Immunology e.V. (DGAKI). *Allergol Select* 2021; 5: 315–334. doi:10.5414/ALX02280E

[254] Leblanc P, Bélanger J, Laviolette M, et al. Relationship among antigen contact, alveolitis, and clinical status in farmer's lung disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 153–157

[255] De Sadeleer LJ, Meert C, Yserbyt J, et al. Diagnostic Ability of a Dynamic Multidisciplinary Discussion in Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Observational Study of 938 Cases. *Chest* 2018; 153: 1416–1423. doi:10.1016/j.chest.2018.03.026

[256] Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018; 73: 391–392. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210035

[257] Ganier M, Lieberman P, Fink J, et al. Humidifier Lung: An Outbreak in Office Workers. *Chest* 1980; 77: 183–187. doi:10.1378/chest.77.2.183

[258] Hanak V, Kalra S, Aksamit TR, et al. Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 610–615. doi:10.1016/j.rmed.2005.08.005

[259] Morisset J, Johansson KA, Jones KD, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1036–1044. doi:10.1164/rccm.201710-1986OC

[260] Malmberg P. Health effects of organic dust exposure in dairy farmers. *Am J Ind Med* 1990; 17: 7–15. doi:10.1002/ajim.4700170104

[261] Seifert SA, Von Essen S, Jacobitz K, et al. Organic dust toxic syndrome: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 185–193. doi:10.1081/clt-120019136

[262] Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al. Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002; 122: 1080–1085. doi:10.1378/chest.122.3.1080

[263] Rylander R, Haglund P, Lundholm M, et al. Humidifier fever and endotoxin exposure. *Clinical & Experimental Allergy* 1978; 8: 511–516. doi:10.1111/j.1365-2222.1978.tb01504.x

[264] Fleming GM, Chester EH, Montenegro HD. Dysfunction of small airways following pulmonary injury due to nitrogen dioxide. *Chest* 1979; 75: 720–721. doi:10.1378/chest.75.6.720

[265] Douglas WW, Hepper NGG, Colby TV. Silo-Filler's Disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1989; 64: 291–304. doi:10.1016/S0025-6196(12)65249-5

[266] Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, et al. Clinical Bronchiolitis Obliterans in Workers at a Microwave-Popcorn Plant. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 330–338. doi:10.1056/NEJMoa020300

[267] Moya C, Taylor AJN, Antó JM, et al. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *The Lancet* 1994; 344: 498–502. doi:10.1016/S0140-6736(94)91896-1

[268] Eschenbacher WL, Kreiss K, Loughheed MD, et al. Nylon Flock–Associated Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 2003–2008. doi:10.1164/ajrccm.159.6.9808002

[269] Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557–565. doi:10.1016/S2213-2600(16)30033-9

[270] Popper H, Stacher-Priehse E, Brcic L, et al. Lung fibrosis in autoimmune diseases and hypersensitivity: how to separate these from idiopathic pulmonary fibrosis. *Rheumatol Int* 2022; 42: 1321–1330. doi:10.1007/s00296-021-05002-2

[271] Mönkäre S. Influence of corticosteroid treatment on the course of farmer's lung. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 283–293

- [272] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of Corticosteroid Treatment on the Recovery of Pulmonary Function in Farmer's Lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 3–5. doi:10.1164/ajrccm/145.1.3
- [273] Cormier Y, Desmeules M. Treatment of hypersensitivity pneumonitis (HP): comparison between contact avoidance and corticosteroids. *Can Respir J* 1994; 1: 223–228
- [274] Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Recovery of pulmonary function in farmer's lung. A five-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 793–796. doi:10.1164/ajrccm/147.4.793
- [275] Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, et al. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101336. doi:10.1183/13993003.01336-2021
- [276] De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901983. doi:10.1183/13993003.01983-2019
- [277] De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Effects of Corticosteroid Treatment and Antigen Avoidance in a Large Hypersensitivity Pneumonitis Cohort: A Single-Centre Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8: 14. doi:10.3390/jcm8010014
- [278] Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *CHEST* 2017; 151: 619–625. doi:10.1016/j.chest.2016.10.029
- [279] Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3: 00016–02017. doi:10.1183/23120541.00016-2017
- [280] Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 353–359. doi:10.1111/resp.12214
- [281] Ferreira M, Borie R, Crestani B, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (cHP): A retrospective, multicentric, observational study. *Respir Med* 2020; 172: 106146. doi:10.1016/j.rmed.2020.106146
- [282] Zhang D, Adegunsoye A, Oldham JM, et al. Telomere length and immunosuppression in non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2023; 62: 2300441. doi:10.1183/13993003.00441-2023
- [283] Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 453–460. doi:10.1016/S2213-2600(20)30036-9
- [284] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 1718–1727. doi:10.1056/NEJMoa1908681
- [285] Cottin V, Richeldi L, Rosas I, et al. Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2021; 22: 84. doi:10.1186/s12931-021-01668-1
- [286] Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9: 476–486. doi:10.1016/S2213-2600(20)30554-3
- [287] Pérez ERF, Crooks JL, Lynch DA, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *Thorax* 2023; 78: 1097–1104. doi:10.1136/thorax-2022-219795
- [288] Shibata S, Furusawa H, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35: 139–142.

doi:10.36141/svldd.v35i2.6170

- [289] Mateos-Toledo H, Mejía-Ávila M, Rodríguez-Barreto Ó, et al. An Open-label Study With Pirfenidone on Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020; 56: 163–169. doi:10.1016/j.arbres.2019.08.019
- [290] Kern RM, Singer JP, Koth L, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015; 147: 1558–1565. doi:10.1378/chest.14-1543
- [291] Koschel D. Prävention der exogen-allergischen Alveolitis. *Atemswegs-und Lungenkrankheiten* 2008; 34: 182
- [292] Respiratory Health Hazards in Agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S1–S76. doi:10.1164/ajrccm.158.supplement_1.rccm1585s1
- [293] Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, et al. Protective value of dust respirators in extrinsic allergic alveolitis: clinical assessment using inhalation provocation tests. *Thorax* 1981; 36: 917–921
- [294] Müller-Wening D, Repp H. Investigation on the protective value of breathing masks in farmer's lung using an inhalation provocation test. *Chest* 1989; 95: 100–105. doi:10.1378/chest.95.1.100
- [295] Müller-Wening D. Effekte von Atemschutzgeräten bei Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft. *Allergo J* 2004; 13: 460–466
- [296] Rodríguez Perojo A, Matesanz López C, Rodríguez Maestro G, et al. Use of the FFP2 mask as an effective therapeutic measure in a case of hypersensitivity pneumonitis. *Open Respir Arch* 2023; 5: 100280. doi:10.1016/j.opresp.2023.100280
- [297] Nishida T, Kawate E, Ishiguro T, et al. Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00474–02021. doi:10.1183/23120541.00474-2021
- [298] Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Automated computer-based CT stratification as a predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol* 2017; 27: 3635–3646. doi:10.1007/s00330-016-4697-4
- [299] Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life* 2023; 13: 467. doi:10.3390/life13020467
- [300] Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, et al. High-Resolution CT Findings of Parenchymal Fibrosis Correlate With Prognosis in Hypersensitivity Pneumonitis*. *Chest* 2008; 134: 133–138. doi:10.1378/chest.07-3005
- [301] Chung JH, Zhan X, Cao M, et al. Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 1533–1538. doi:10.1513/AnnalsATS.201701-035OC
- [302] Lynch DA. CT Phenotypes in Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest* 2019; 155: 655–656. doi:10.1016/j.chest.2018.10.048
- [303] Ojanguren I, Morell F, Ramón M-A, et al. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 2019; 74: 944–952. doi:10.1111/all.13692
- [304] Adegunsoye A, Oldham JM, Bellam SK, et al. Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 580–588. doi:10.1513/AnnalsATS.201807-443OC
- [305] Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest* 2019; 155: 699–711. doi:10.1016/j.chest.2018.08.1076
- [306] Oh JH, Kang J, Song JW. Fibrosis score predicts mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Front Med* 2023; 10: 1131070. doi:10.3389/fmed.2023.1131070
- [307] Raimundo S, Pimenta AC, Cruz-Martins N, et al. Insights on chronic hypersensitivity

- pneumonitis' treatment: Factors associated with a favourable response to azathioprine. *Life Sciences* 2021; 272: 119274. doi:10.1016/j.lfs.2021.119274
- [308] Hill M, Petnak T, Moua T. Bronchoalveolar lavage lymphocytosis in hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort analysis with elimination of incorporation bias. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 49. doi:10.1186/s12890-022-01844-z
- [309] Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004; 116: 662–668. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.030
- [310] Churg A, Sin DD, Everett D, et al. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1765–1770. doi:10.1097/PAS.0b013e3181bb2538
- [311] Barros CD, Santos, V, Alexandre, A. Risk Factors for Acute Exacerbations of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis—Is Exposure a Trigger That We're Missing? *ARCHIVOS DE Bronconeumología* 2023; 59: 59–60. doi:https://www.archbronconeumol.org/en-risk-factors-for-acute-exacerbations-articulo-S0300289622004902
- [312] Adegunsoye A, Oldham JM, Demchuk C, et al. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. *Respiratory Medicine* 2016; 114: 53–60. doi:10.1016/j.rmed.2016.03.012
- [313] Buendía-Roldán I, Santiago-Ruiz L, Pérez-Rubio G, et al. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Journal* 2020; 56. doi:10.1183/13993003.01380-2019
- [314] Ohnishi H, Miyamoto S, Kawase S, et al. Seasonal variation of serum KL-6 concentrations is greater in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14: 129. doi:10.1186/1471-2466-14-129
- [315] Miyazaki Y, Unoura K, Tateishi T, et al. Higher serum CCL17 may be a promising predictor of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res* 2013; 14: 57. doi:10.1186/1465-9921-14-57
- [316] Sánchez-Díez S, Munoz X, Ojanguren I, et al. YKL-40 and KL-6 Levels in Serum and Sputum of Patients Diagnosed With Hypersensitivity Pneumonitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10: 2414–2423. doi:10.1016/j.jaip.2022.06.031

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 04/2024

Nächste Überprüfung geplant: 04/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**