

Therapeutische Wirksamkeit von Pirfenidon bei der
Idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF):
Langzeitdaten des Europäischen IPF-Registers (eurIPFreg)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Johanna Schmidt, geb. Weiser
aus Fulda

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinisches Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik II der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Zentrum für Interstitielle und seltene Lungenerkrankungen

1.Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Günther

2.Gutachter: PD Dr. med. Manuel Richter

Tag der Disputation: 21.Juli 2022

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Einteilung der Interstitiellen Lungenerkrankungen	1
1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose	4
1.2.1 Epidemiologie	4
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	4
1.2.3 Klinik	5
1.2.4 Komorbiditäten	5
1.2.5 Prognose und Verlauf	6
1.2.6 Diagnostik	7
1.2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	7
1.2.6.2 Sechs-Minuten-Gehtest und Borg-Skala	8
1.2.6.3 Spirometrie	8
1.2.6.4 Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung	10
1.2.6.5 Bildgebung	10
1.2.6.6 Bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie	11
1.2.7 Therapie	13
1.2.7.1 Therapie mit Pirfenidon	13
1.2.7.2 Therapie mit Nintedanib	14
1.2.7.3 Supportive Therapiemöglichkeiten	15
2. Fragestellung dieser Arbeit	17
3. Material und Methoden	18
3.1 Studiendesign und Europäisches IPF-Register	18
3.2 Patientenkollektiv	19
3.3 Berechnung der Packungsjahre und des GAP-Index	19
3.4 Analyse der Daten	21

4. Ergebnisse	23
4.1 Deskriptive Analyse der IPF-Kohorte	23
4.1.1 Ergebnisse der Bronchoalveolären Lavage.....	24
4.2 Intraindividuelle Analyse der FVC-Slopes in Abhängigkeit der Pirfenidontherapie	25
4.3 Therapieansprechen auf Pirfenidon in der Gesamtkohorte	29
4.4 Analyse der Subgruppen.....	30
4.4.1 Patienten mit limitierter Lungenfunktion (FVC < 80 %).....	30
4.4.2 Patienten mit stabiler IPF vs. rasch progredienter IPF	31
4.4.3 Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach Therapiebeginn	32
4.4.4 Ergebnisse in Abhängigkeit des Raucherstatus	34
4.4.5 Ergebnisse in Abhängigkeit des Patientenalters	35
4.4.6 Ergebnisse in Abhängigkeit des GAP-Index	36
4.5 Einfluss von Pirfenidon auf die DL _{CO} , die Borg Skala und den 6MWT	37
4.6 Langzeitergebnisse von Patienten, die unter Behandlung mit Pirfenidon mindestens 24 Monate überlebt haben.....	40
4.7 Analyse der Mortalität und des Gesamtüberlebens	43
4.7.1 Analyse des medianen Überlebens	43
4.7.2 Überleben in Abhängigkeit des Krankheitsprogresses vor Therapiebeginn...	44
4.7.3 Überleben anhand des Patientenalters vor Therapiebeginn	45
4.7.4 Überleben in Abhängigkeit der FVC zum Zeitpunkt des Therapiebeginns....	46
4.7.5 Überleben in Abhängigkeit des GAP-Index	47
4.7.6 Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit der FVC-Abnahme und des GAP-Index ..	48
4.7.7 Jährliche FVC-Veränderungen	49
4.7.8 Therapieansprechen in Abhängigkeit des Patientenalters.....	51
4.8 Individuelle Analysen einzelner Patienten	52
5. Diskussion	55

6. Zusammenfassung	60
7. Summary	61
8. Anhang	62
8.1 Abkürzungsverzeichnis	62
8.2 Abbildungsverzeichnis	64
8.3 Tabellenverzeichnis	66
8.4 Literaturverzeichnis	67
8.5 Ethikantrag.....	78
8.6 eurIPFreg: Patienteninformation und Einwilligungserklärung.....	82
8.7 eurIPFreg: Basis Patienten Fragebogen.....	92
8.8 Publikations- und Kongressverzeichnis.....	110
8.9 Erklärung zur Dissertation.....	111
8.10 Danksagung	112

1. Einleitung

Die Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) gehört zur Gruppe der Interstitiellen Lungenerkrankungen (*engl.* interstitial lung disease, ILD). Diese chronische Erkrankung führt zu einer irreversiblen Zerstörung der Alveolarstruktur und nachfolgend zu einer vermehrten Bildung von Bindegewebe im Lungenparenchym. Hierdurch wird der Gasaustausch der Betroffenen beeinträchtigt. Es kommt zunächst zu einer Belastungs- und später auch Ruhedyspnoe. Insgesamt geht die Erkrankung mit einer schlechten Prognose einher (Günther et al. 2006).

Seit der Jahrtausendwende wurden weltweit zahlreiche Studien zur Therapie der IPF durchgeführt. Im Fokus standen bisher lediglich immunsuppressive und immunmodulatorische Medikamente. Die Ergebnisse hierzu waren aber unzureichend und teilweise sogar negativ, sodass über lange Zeit keine effektive Therapie vorhanden war (Markart et al. 2005).

Mit dem Medikament Pirfenidon wurde zunächst im Jahr 2009 in Japan und im Jahr 2011 in Europa das erste antifibrotische Medikament zur Behandlung der IPF zugelassen (Taniguchi et al. 2010, S. 821) (King et al. 2014)(Noble et al. 2016) (Costabel et al. 2019).

Seit 2015 steht mit Nintedanib ein zweites Medikament zur Verfügung, was den fibrotischen Umbau der Lunge hemmt (Richeldi et al. 2011) (Flaherty et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit sollte die therapeutische Wirksamkeit von Pirfenidon in einer „real-world“-Population genauer untersucht und dargestellt werden.

1.1 Einteilung der Interstitiellen Lungenerkrankungen

Hinter dem Begriff „ILD“ verbergen sich mehr als 200 verschiedene chronische Lungenerkrankungen, die sich in klinischen, radiologischen und pathologischen Aspekten unterscheiden (Oliveira et al. 2018, S. 321).

Die Auslöser, die zu einer Zerstörung der Lungenstruktur führen, können ebenfalls sehr unterschiedlich sein. Einige ILDs treten als Folge von Systemerkrankungen wie Kollagenosen, Vaskulitiden und der Rheumatoiden Arthritis auf. Ursache können aber auch inhalative Noxen, Umweltgifte oder Medikamente sein. Etwa 3 – 5 % der ILD sind medikamentös induziert (Skeoch et al. 2018).

Eine Einteilung der ILD anhand ihrer Ätiologie nimmt Dartsch et al. in einer Übersichtsarbeit vor. Insgesamt werden hier 5 Hauptgruppen unterschieden (Dartsch et al. 2019):

- Nicht klassifizierbare ILD
- Granulomatöse ILD (z.B. Sarkoidose oder exogen-allergische Alveolitis)
- ILD mit bekannter Ursache (z.B. ILD bei Vaskulitiden, Kollagenosen oder medikamenten-assoziierte Formen)
- Idiopathische interstitielle Pneumonie (IIP)
- Andere ILD.

Innerhalb der Subgruppe der IIP kann, wie der Begriff „idiopathisch“ bereits beinhaltet, keine Ursache festgestellt werden. Die am häufigsten vorkommende IIP ist die IPF, die mitunter auch die schlechteste Prognose hat (Dartsch et al. 2019) (Barratt et al. 2018).

Die im Jahr 2001 vorgenommene Unterteilung der IIP wurde im Jahr 2013 nochmals durch die American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) überarbeitet und dargestellt in der Tabelle 1 (American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 2002, S. 280) (Travis et al. 2013, S. 734) (Antoniou et al. 2014, S. 40):

Tabelle 1: Einteilung der IIP nach der Konsensuskonferenz der American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS)

Überarbeitete ATS/ERS-Klassifikation der IIP
Häufige Idiopathische Interstitielle Pneumonien
Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF)
Idiopathische nicht-spezifische interstitielle Pneumonie
Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung
Desquamative interstitielle Pneumonie
Kryptogene organisierende Pneumonie
Akute interstitielle Pneumonie
Seltene Idiopathische Interstitielle Pneumonien
Idiopathische lymphoide interstitielle Pneumonie
Idiopathische pleuroparenchymale Pneumonie
Nicht-klassifizierbare Interstitielle Pneumonien

Abkürzungen: IIP = Idiopathische Interstitielle Pneumonie, ATS = American Thoracic Society, ERS = European Respiratory Society

Quelle: Angelehnt an und übersetzt aus Travis et al. 2013 und Antoniou et al. 2014

Charakteristisch zeigt sich bei allen Formen der Erkrankung eine zunehmende Dyspnoe, eine Abnahme der Lungenfunktion und im Verlauf dann auch eine Reduktion der Lebensqualität. Die Diagnostik und Behandlung der IPF kann zudem zu einer hohen Kostenbelastung des Gesundheitssystems beitragen (Krauss et al. 2019) (Kolb und Vašáková 2019) (Barratt et al. 2018).

1.2 Idiopathische pulmonale Fibrose

1.2.1 Epidemiologie

Die IPF ist die häufigste Form der ILD (Barratt et al. 2018). Die Prävalenz der IPF in Europa beträgt 1,25 bis 23,4 Fälle pro 100.000 Einwohner (Nalysnyk et al. 2012). Die Inzidenz reicht von 0,22 bis 7,4 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr und steigt mit dem Lebensalter an (Nalysnyk et al. 2012). Weiterhin sind Männer signifikant häufiger betroffen als Frauen (Strongman et al. 2018). Anhand einer britischen Studie von Hutchinson et al., in der Übersichtsarbeiten aus 21 Ländern der letzten Jahrzehnte analysiert wurden, ist insgesamt von einer steigenden Inzidenz der Erkrankung auszugehen (Hutchinson et al. 2015, S. 803). Das Durchschnittsalter bei Diagnose der IPF liegt laut Literatur zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr (Collard et al. 2007) (Guenther et al. 2018). Bei der familiären IPF, die in etwa 11% der Fälle einer IPF vorliegt, kann die klinische Manifestation schon in deutlich jüngeren Jahren auftreten (Krauss et al. 2019).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung der IPF ist multifaktoriell bedingt und die Pathogenese dahinter ist bisher nur unzureichend geklärt. Als mögliche exogene Auslöser werden Zigarettenrauch, der gastroösophageale Reflux (*engl.* gastroesophageal reflux disease, GERD), inhalative Noxen (Umweltverschmutzung und Stäube) sowie respiratorische Infektionen diskutiert (Plantier et al. 2018). Bei den familiären Formen werden Mutationen der epithelständigen Surfactantgene SFTPA und SFTPC beschrieben, wie auch Mutationen der Telomerase und des Shelterinkomplexes (Günther et al. 2012) (van Moorsel et al. 2015) (Newton et al. 2016) (Arish et al. 2019). Durch Schädigungen des Alveolarepithels, beispielsweise durch oben genannte Einflussfaktoren, kommt es zur permanenten Schädigung und folgend zur Apoptose der Alveolarzellen Typ II, wodurch eine veränderte Permeabilität der Alveolen entsteht. Durch die einsetzenden Reparaturmechanismen werden Fibroblasten freigesetzt. Aktivierte Fibroblasten und Myofibroblasten bilden extrazelluläre Matrix und sorgen für den fibrotischen Umbau der Lunge. Hierdurch kommt es zu einer Vernarbung des Lungenparenchyms. Die Elastizität (=Compliance) der Lunge wird vermindert und somit der Gasaustausch gestört (Behr 2012) (Barratt et al. 2018) (Plantier et al. 2018) (Wollin et al. 2019) (Raghu et al. 2011).

Weiterhin kann bei IPF-Patienten die Reduktion der Compliance durch eine gestörte Zusammensetzung und Prozessierung des Surfactants erklärt werden, welcher normalerweise die Oberflächenspannung in den Alveolen heruntersetzt. Dies ist unter anderem bedingt durch einen veränderten Metabolismus der Alveolarzellen Typ II (Günther et al. 1999, S. 572).

1.2.3 Klinik

Klinisch präsentieren sich die Betroffenen mit unspezifischen Symptomen wie Dyspnoe, zunächst in Ruhe und später auch bei Belastung, sowie trockenem Reizhusten und allgemeiner Schwäche (Fatigue). Je nach Ausprägung der Symptome zeigen sich die physischen, psychischen und sozialen Aspekte der Lebensqualität eingeschränkt. Aufgrund der Variabilität der Symptome wird die Diagnose der IPF oft sehr spät gestellt (Raghu et al. 2011) (Behr 2012) (Graney und Lee 2018).

1.2.4 Komorbiditäten

Häufig leiden die IPF-Patienten an Begleiterkrankungen, die ihre Lebensqualität zusätzlich einschränken und auch die Mortalität erhöhen. In einer Arbeit von Kreuter et al. aus Heidelberg konnten bei 58 % der IPF-Patienten mindestens eine und bei 30 % sogar vier bis sieben Begleiterkrankungen festgestellt werden. Mit steigender Anzahl der Komorbiditäten zeigt sich die Lebenserwartung der Patienten entsprechend verkürzt (Kreuter et al. 2016, S. 1).

Anhand von Daten aus dem Europäischen IPF-Register (*engl.* European IPF Registry, eurIPFreg) wurde analysiert, dass die häufigsten Komorbiditäten der arterielle Hypertonus mit 32,2 % und die GERD mit 27,9 % sind. Auch Schlafstörungen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus liegen bei mehr als 20 % der Betroffenen vor (Guenther et al. 2018).

Ebenfalls ist das Auftreten von pneumologischen Komorbiditäten wie der pulmonalen Hypertonie (PH), des obstruktiven Schlafapnoe-Syndromes (OSAS) und des Lungenkarzinoms nicht zu unterschätzen (Vietri et al. 2020) (Papadogiannis et al. 2020). Die Gefahr für das Auftreten eines Lungenkarzinoms ist bei IPF-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung 5-fach erhöht, was nicht zuletzt an den gemeinsamen Risikofaktoren beider Erkrankungen liegt (Torrise et al. 2018).

Anhand von Daten aus dem eurIPFreg liegen bei 16,8 % der Patienten Zeichen einer PH vor. Die Betroffenen hatten einen systolischen pulmonal-arteriellen Druck von durchschnittlich 64 mmHg, wobei 50 mmHg als Obergrenze angesehen wird (Guenther et al. 2018).

Bei einem Viertel bis nahezu der Hälfte der Patienten (24,3 % bis 49,2 %) können als psychosoziale Begleitfaktoren Depressionen und Angststörungen auftreten (Torrise et al. 2018).

1.2.5 Prognose und Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung ist sehr unterschiedlich und auch das Ansprechen von Therapien und Medikamenten kann nicht immer vorausgesagt werden. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach Erstdiagnose der IPF kann etwa drei bis fünf Jahre betragen (Drakopanagiotakis et al. 2018) (Oliveira et al. 2018) (Krauss et al. 2019).

Das Auftreten einer Exazerbation der IPF wird laut Collard et al. definiert als eine akute, klinisch signifikante respiratorische Verschlechterung, deren Ursache unklar ist und zu einer erhöhten Mortalität führen kann. Eine Exazerbation der IPF kann unter anderem hervorgerufen werden durch Eingriffe wie beispielsweise eine Lungenbiopsie oder Bronchoskopie. Patienten mit bereits eingeschränkter Lungenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Exazerbation. Laut der Übersichtsarbeit von Collard et al. können bis zu 46 % der IPF-Patienten im Rahmen eines solchen Ereignisses versterben (Collard et al. 2016, S. 265) (Collard et al. 2016, S. 269).

Um die Mortalität der IPF-Patienten besser vorhersagen zu können, wurde in einer amerikanischen Studie im Jahr 2012 der „Geschlecht-Alter-Physiologie“-Index (*engl.* Gender-Age-Physiology-Index, GAP-Index) eingeführt. Mit den vier Merkmalen des Geschlechtes (G), des Alters (A) sowie der physiologischen Parameter (P) mit forcierter Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity, FVC) und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (*engl.* Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DL_{CO}) wurde das Risiko der 1-Jahres-Mortalität definiert. Anhand der drei Stadien GAP I, GAP II und GAP III wurde je eine Mortalität von 6 %, 16 % und 39 % erarbeitet (Ley et al. 2012).

Der GAP-Index, die Dauer der Symptome und die Ausprägung der Pathologika in der Bildgebung sind assoziiert mit dem Überleben der IPF-Patienten (Atsumi et al. 2018). Als Todesursache bei IPF-Patienten stehen bronchopulmonale Infekte mit Sepsis und

Multiorganversagen an erster Stelle, gefolgt von Rechtsherzversagen und progredienter pulmonaler Hypertonie (Guenther et al. 2018).

1.2.6 Diagnostik

Zur genauen Diagnosestellung ist es wichtig, dass Informationen sowohl über die Klinik des Patienten als auch über radiologische und histopathologische Erkenntnisse vorliegen. Das multidisziplinäre Vorgehen zur Diagnostik einer IPF beinhaltet also den Konsens des behandelnden Arztes, des Radiologen und bei Vorliegen einer Lungenbiopsie auch des Pathologen (Flaherty et al. 2004) (Collard et al. 2007).

In einer kanadischen Studie von Ageely et al. konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen einer multidisziplinären Fallbesprechung in über 30 % der Fälle zu einer Änderung der bereits gestellten Diagnose und nachfolgend auch zu einer Änderung des Therapieregimes kommt (Ageely et al. 2020).

1.2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Anamnesegespräch mit den Betroffenen ist es notwendig, mögliche Noxen sowie Risiko- und Umweltfaktoren zu erfragen. Außerdem sollte eine genaue Medikamentenanamnese erhoben werden, denn dies kann der Aufklärung alternativer Ursachen für die Entwicklung einer Lungenfibrose dienen (Neurohr und Behr 2009) (Behr et al. 2017b).

Bei der körperlichen Untersuchung fallen die Betroffenen mit einem basalen Knisterrasseln bei der Auskultation der Lunge auf. Dies wird als Sklerophonie bezeichnet (Purokivi et al. 2017). Als Folge einer langfristig bestehenden Hypoxie können Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel entstehen (Behr 2012).

1.2.6.2 Sechs-Minuten-Gehtest und Borg-Skala

Der Sechs-Minuten-Gehtest (*engl.* 6-minute walk test, 6MWT) ist eine schnelle und kostengünstige Diagnostik und wird vor allem in der Kardiologie und Pneumologie eingesetzt, um die Leistungsfähigkeit von Patienten einzuschätzen. Während des sechsminütigen Gehens werden nicht nur die endgültig zurückgelegte Gehstrecke (in Meter), sondern auch die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und die Dyspnoe anhand der Borg-Skala gemessen. Eine kürzere Gehstrecke und länger andauernde Erholung der Herzfrequenz gibt Rückschluss auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko der Patienten (Loeh et al. 2019) (Behr et al. 2018) .

Anhand der Borg-Skala kann die subjektive Dyspnoe des Patienten gemessen werden. Die Einteilung der Skala reicht von „0“ bei nicht vorhandener Atemnot bis „10“ bei extremer schwerer Dyspnoe (Meyer et al. 2018, S. 692).

1.2.6.3 Spirometrie

Die Spirometrie ist ein wichtiges Instrument in der pneumologischen Diagnostik zur Untersuchung der Lungenfunktion und somit auch bei der IPF essentiell. Hier können die Lungenvolumina und Atemstromstärke gemessen werden. Die Lungenvolumina wiederum können in statische und dynamische Größen unterteilt werden, wobei letztere Messwerte vom zeitlichen Verlauf abhängig sind (Criée et al. 2015, S. 148).

Folgende Parameter werden bei der Spirometrie bestimmt (Criée et al. 2015, S. 150):

- Vitalkapazität (*engl.* vital capacity, VC)
- Atemzugvolumen (AZV) oder auch Tidalvolumen (VT)
- Inspiratorisches und Expiratorisches Reservevolumen (IRV und ERV)
- Inspiratorische Kapazität (*engl.* inspiratory capacity, IC)
- Inspiratorische Vitalkapazität (*engl.* inspiratory vital capacity, IVC)
- Residualvolumen (RV)
- Totale Lungenkapazität (*engl.* total lung capacity, TLC)
- Funktionelle Residualkapazität (*engl.* functional residual capacity, FRC)
- Einsekundenkapazität (*engl.* forced expiratory volume in 1 second, FEV1)
- Forcierte Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity, FVC)

Anhand der Spirometrie und der oben genannten Parameter können grundsätzlich obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen unterschieden werden. Die IPF zählt zu den restriktiven Ventilationsstörungen, die durch eine verminderte Lungenausdehnung und durch Veränderung des Lungenparenchyms bedingt sind. Typischerweise sind die Vitalkapazität und die totale Lungenkapazität vermindert. Hierdurch fallen nach Durchführung einer Lungenfunktion schon einige Differentialdiagnosen der IPF, die der obstruktiven Ventilationsstörung wie beispielweise der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (*engl.* chronic obstructive pulmonary disease, COPD) oder Asthma bronchiale zuzuordnen sind, weg (Criée et al. 2015, S. 159).

Die restriktiven Ventilationsstörungen können anhand der Parameter IVC oder FVC in drei Schweregrade eingeteilt werden. Dies zeigt die folgende Tabelle (Criée et al. 2015, S. 160):

Tabelle 2: Schweregrad der Ventilationsstörung

Schweregrad der Ventilationsstörung		
I	leicht	FVC > 60% vom Soll
II	mittelschwer	FVC 40% bis 60% vom Soll
III	schwer	FVC < 40% vom Soll

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Eigene Tabelle, modifiziert nach Criée et al. 2015

Ein weiterer Parameter in der Lungenfunktionsprüfung ist die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}). Dieser Wert gibt Auskunft über den Gasaustausch in der Lunge. Die DL_{CO} ist bei der IPF eingeschränkt und das meist schon zu Beginn der Erkrankung, wenn die anderen Lungenfunktionsparameter noch keine Auffälligkeiten zeigen. Die Reduktion der DL_{CO} hat ihren Ursprung im fibrotischen Umbau der pulmonalen Endstrecke und der Zerstörung von Alveolen. Der Wert der DL_{CO} korreliert mit dem klinischen Symptom der Dyspnoe und mit dem Gesamtüberleben der Patienten (Plantier et al. 2018, S. 4) (Martinez und Flaherty 2006).

1.2.6.4 Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Durchführung einer Echokardiographie und einer Rechtsherzkatheteruntersuchung dienen vor allem der Diagnostik der PH als Begleiterkrankung der IPF (Seeger et al. 2013).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE), als nicht-invasive Untersuchungsmethode, kann den pulmonal-arteriellen Druckwert abschätzen und kann somit die Verdachtsdiagnose einer PH erhärten. Hinweise auf das Vorliegen einer PH geben der Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel, vergrößerte Herzhöhlen des rechten Herzens sowie erweiterte Pulmonalarterien. Außerdem kann das TTE andere Ursachen einer PH ausschließen, indem beispielsweise Herzklappenvitien detektiert werden (Hoepfer et al. 2010) (Plantier et al. 2018).

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung ist durchzuführen, um die Diagnose der pulmonalen Hypertonie zu bestätigen. Bestimmt werden der rechtsatriale Druck, der pulmonal-arterielle Druck, der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (*engl.* pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) und das Herzzeitvolumen. Das Vorhandensein einer PH ist durch einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck (*engl.* mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg definiert (Hoepfer et al. 2010) (Plantier et al. 2018). Bei 8,1 % bis 14,9 % der IPF-Patienten zeigen sich mPAP-Werte > 25 mmHg (Seeger et al. 2013).

1.2.6.5 Bildgebung

Im Röntgen-Thorax ergibt sich bei einer Lungenfibrose das Bild einer retikulären Zeichnungsvermehrung, vor allem in den basalen Lungenabschnitten. Gelegentlich stellen sich auch luftgefüllte Hohlräume dar. Leidet ein Patient zusätzlich an einer PH, so findet man im Röntgen-Thorax Zeichen einer erweiterten Pulmonalarterie, eine Vergrößerung des rechten Vorhofes und des rechten Ventrikels sowie eine verminderte Gefäßfüllung der peripheren Gefäße. Da diese Befunde im Röntgen-Thorax aber auch anderen Erkrankungen (Emphysem, Bronchiektasen, etc.) entsprechen können, ist die Durchführung einer hochauflösenden Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography, HRCT) der Goldstandard in der Diagnostik einer IPF (Hoepfer et al. 2010) (Lynch et al. 2018) (Behr et al. 2020, S. 10). Eine IPF zeigt im HRCT charakteristischerweise das Muster einer gewöhnlichen interstitiellen Pneumonie (*engl.* usual interstitial pneumonia, UIP). Dieses beinhaltet basal und subpleural betonte

retikuläre Veränderungen, Honigwaben und Traktionsbronchiektasen (Lynch et al. 2018) (Behr et al. 2013).

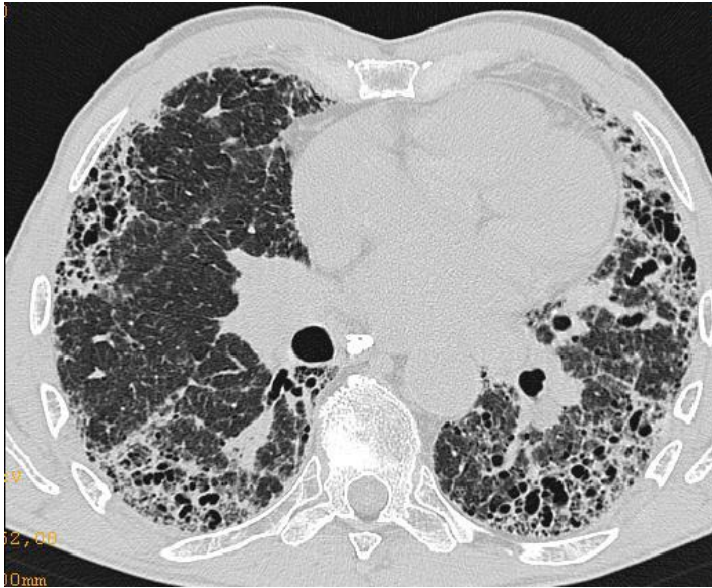


Abbildung 1: UIP-Muster im HRCT

Abkürzungen: UIP = usual interstitial pneumonia, HRCT = high-resolution computed tomography

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen

1.2.6.6 Bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie

Insgesamt gewinnt die Rolle des HRCT zunehmend an Bedeutung und erlaubt bei eindeutigen Befunden die Diagnosestellung einer IPF auch ohne zusätzliche Lungenbiopsie zur histopathologischen Sicherung. Zeigt sich im HRCT jedoch kein typisches UIP-Muster und ist klinisch die Diagnose der IPF zudem nicht eindeutig, so ist eine weitere invasive Diagnostik indiziert (Lynch et al. 2018).

Zunächst wird in einem solchen Fall eine Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchgeführt. Für eine BAL werden zwischen 100 und 300 ml isotone Kochsalzlösung über das Bronchoskop instilliert und wieder abgezogen. Hiervon werden dann 10 bis 20 ml Flüssigkeit zur Zellanalyse herangezogen. Anhand der Zellverteilung kann Aussage über das Vorliegen verschiedener pulmonaler Erkrankungen getätigt werden. Die Normwerte der Zellverteilung von Erwachsenen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Bei Rauchern gelten andere Referenzwerte (Meyer et al. 2012) (Behr et al. 2020, S. 17) (Raghu et al. 2018) (Lynch et al. 2018).

Tabelle 3: Referenzwerte Bronchoalveoläre Lavage

Zellart	Normwerte der Zellverteilung
Alveoläre Makrophagen	>85 %
Lymphozyten	10-15 %
Neutrophile	≤3 %
Eosinophile	≤1 %

Quelle: Meyer et al. 2012 (Meyer et al. 2012)

Laut der S2k-Leitlinie zur Diagnostik der IPF aus dem Jahr 2020 von Behr et al. zeigen Betroffene bei einer BAL einen Anteil an Neutrophilen von 5,9 % bis 22,1 %, einen Eosinophilenanteil von 2,39 % bis 7,5 % und einen Lymphozytenanteil von 7,2 % bis 26,7 % (Behr et al. 2020, S. 17).

Kann anhand der Klinik des Patienten, der Bildgebung mittels HRCT und der BAL weiterhin keine eindeutige Diagnosestellung erfolgen, so ist eine Lungenbiopsie zur Gewinnung einer Histopathologie der nächste Schritt. Die transbronchiale Kryobiopsie der Lunge ist hierbei der chirurgischen Lungenbiopsie vorzuziehen. Aufgrund der geringeren Rate an Exazerbationen kann hier nämlich von einer geringeren Mortalität ausgegangen werden. Die Aussagekraft der Kryobiopsie ist im Vergleich zur chirurgischen Lungenbiopsie in den S2k-Leitlinien zur Diagnostik der IPF nicht als nachteilig bewertet. Bei der Durchführung der Kryobiopsie sollen mindestens zwei Biopsien aus zwei unterschiedlichen Segmenten der Lunge entnommen werden (Behr et al. 2020, S. 21).

Nicht nur bildmorphologisch im HRCT, sondern auch histopathologisch kann das UIP-Muster erkannt werden. Das UIP-Muster zeigt sich histologisch mit fibrotischen Arealen aus dichtem Kollagen, Honigwaben aus zystischen Lufträumen und einer leichten Entzündungsreaktion mit Lymphozyteninfiltration sowie einer Hyperplasie der

Pneumozyten Typ II. Die Veränderungen sind am stärksten subpleural und paraseptal ausgeprägt (Behr et al. 2013, S. 86).

1.2.7 Therapie

Eine Heilung der IPF ist nicht möglich. Es gelingt derzeit lediglich über medikamentöse Behandlungsformen, den Progress der Fibrosierung zu verlangsamen und Begleiterkrankungen zu behandeln. In der Vergangenheit wurde über lange Zeit von einer inflammatorischen Genese der IPF ausgegangen, sodass die Therapie hauptsächlich mit Kortikosteroiden und verschiedenen Immunsuppressiva erfolgte (Markart et al. 2005) (Günther et al. 2007).

In 2005 zeigte die IFIGENIA-Studie, dass eine Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden, N-Acetylcystein und Azathioprin sowohl die Vitalkapazität als auch die Diffusionskapazität verbessert (Demedts et al. 2005). Einige Jahre später wurde in der PANTHER-Studie jedoch herausgefunden, dass diese weitverbreitete Therapie mit Kortikosteroiden, N-Acetylcystein und Azathioprin mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate einhergeht als eine alleinige Therapie von N-Acetylcystein (32 % vs. 3 %). Auch das Auftreten von akuten Exazerbationen war unter der Kombinationstherapie erhöht, sodass diese Behandlung nicht mehr zu empfehlen ist (Behr et al. 2017b, S. 463) (Raghu et al. 2012).

In der deutschen S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2017 zur Behandlung der IPF werden derzeit zwei antifibrotische Medikamente zur Behandlung empfohlen. Dies sind Nintedanib und Pirfenidon (Behr et al. 2017b, S. 467).

1.2.7.1 Therapie mit Pirfenidon

Pirfenidon (Handelsname: Esbriet®) oder auch 5-Methyl-1-phenyl-2-(H)-pyridon steht seit dem Jahr 2011 in Europa als orales Medikament zur Verfügung (Raghu et al. 2011).

Es wirkt antifibrotisch, antiinflammatorisch und inhibiert über die Zytokine Transforming Growth Factor β (TGF- β) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) die Kollagensynthese und die Fibroblastenproliferation (Barratt et al. 2018) (Clay et al. 2019).

Anhand einer Studie von Taniguchi et al. konnte das Medikament Pirfenidon bereits im Jahr 2009 in Japan zugelassen werden. Hier konnte gezeigt werden, dass unter der

Einnahme von Pirfenidon eine geringere Abnahme der Vitalkapazität (VC -0,09 L pro Jahr) gegenüber der Einnahme eines Placebos (Abnahme der VC -0,16 L pro Jahr) nachgewiesen werden kann. Pirfenidon wurde von den Probanden gut vertragen und die Nebenwirkungen waren tolerabel (Taniguchi et al. 2010, S. 821).

Die Zulassung von Pirfenidon in Europa durch die Europäische Arzneimittelagentur (*engl.* European Medicines Agency, EMA) erfolgte später und basiert auf den Ergebnissen von zwei Phase-III-Studien PIPF-004 und PIPF-006, besser bekannt als CAPACITY-Studie (Noble et al. 2011) (Noble et al. 2016). Bestätigt wurde die Wirksamkeit von Pirfenidon in der Phase-III-Studie PIPF-016 (ASCEND-Studie), die von der U. S. Food and Drug Administration in Auftrag gegeben wurde und ihre Ergebnisse im Jahr 2014 lieferte (King et al. 2014). Weitere Daten liegen aus der Langzeit-Studie RECAP vor (Costabel et al. 2017).

Insgesamt wird in den Studien eine gute Verträglichkeit von Pirfenidon beschrieben. In einer dänischen Studie mit 113 Patienten, die bei einer IPF das Medikament Pirfenidon erhielten, kam es bei 44 % zu Übelkeit, bei 39 % zu Fatigue und bei ca. 33 % traten Hautveränderungen hauptsächlich im Kontakt zu Sonnenlicht auf (Salih et al. 2016). Patienten, die mit Pirfenidon therapiert werden, sollten aufgrund der Photosensibilisierung bis hin zur potentiellen Phototoxizität das Sonnenlicht meiden und einen Sonnenschutz verwenden (Graney und Lee 2018).

Die Einnahme von Pirfenidon steigert zudem die Aktivität der Leberenzyme, was Arzneimittelinteraktionen hervorruft. Gerade bei älteren Patienten mit multiplen Vorerkrankungen und der damit verbundenen Polypharmazie ist Vorsicht geboten (Graney und Lee 2018). In der PANORAMA-Studie wurde neben Pirfenidon zusätzlich N-Acetylcystein gegeben. Man erhoffte sich eine bessere Verträglichkeit der Pirfenidon-Therapie, was letztendlich aber nicht bestätigt werden konnte (Behr et al. 2016).

1.2.7.2 Therapie mit Nintedanib

Nintedanib (Handelsname: Ofev®) wurde im Jahr 2015 als zweites Medikament zur Behandlung der IPF zugelassen. Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der Signalwege in der Zelle unterbindet und somit die Proliferation und Migration von Fibroblasten und Myofibroblasten hemmt. Die Tagesdosis für Nintedanib beträgt 300 mg aufgeteilt auf zwei Dosen mit je 150 mg am Morgen und am Abend (Behr et al. 2017b).

In der Phase-II-Studie TOMORROW aus dem Jahr 2011 sowie in der Phase-III-Studie INPULSIS aus dem Jahr 2014 konnte nachgewiesen werden, dass Nintedanib die Abnahme der FVC reduziert und somit den Progress der Erkrankung verlangsamt. Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und die laborchemische Erhöhung der Leberenzyme stellen häufige Nebenwirkungen dar (Richeldi et al. 2011) (Behr et al. 2017a, S. 569) (Richeldi et al. 2014).

In der SCENSIS-Studie von Distler et al. konnte im Jahr 2019 nicht nur eine positive Wirkung von Nintedanib bei der IPF nachgewiesen werden, sondern auch bei der Anwendung im Rahmen der Sklerodermie-assoziierten ILD (*engl.* Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD). Unter der Einnahme von Nintedanib zeigte sich ein jährlicher Abfall der FVC von -52,4 ml. Bei der Einnahme eines Placebos zeigte sich eine jährliche FVC-Abnahme von -93,3 ml (Distler et al. 2019, S. 2522). Daher konnte Nintedanib neben der IPF im Juli 2020 für weitere chronisch progrediente fibrosierende ILD zugelassen werden (Wells et al. 2020).

1.2.7.3 Supportive Therapiemöglichkeiten

Neben den bereits oben genannten medikamentösen Therapieoptionen ist es wichtig, dass ebenfalls bestehende Begleiterkrankungen behandelt werden. Beim Vorliegen des OSAS ist deren Therapie von essentieller Bedeutung, denn bei effektiver Behandlung dieser ist die Mortalität der IPF-Patienten niedriger (Mermigkis et al. 2015).

Liegt bei einem Patienten in Ruhe der arterielle Sauerstoffpartialdruck $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg, sollte die Langzeit-Sauerstofftherapie (*engl.* long-term oxygen therapy, LTOT) erfolgen. Die Indikation hierzu ist bei IPF-Patienten, die zusätzlich noch an einer PH leiden, schon bei einem Wert unter $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg gegeben. Die LTOT soll die Leistungsfähigkeit bessern und die Letalität senken, von denen Patienten mit einer chronischen Hypoxämie betroffen sind (Haidl et al. 2020).

Eine weitere Rolle zur günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufes spielt das Training von Ausdauer und der Atemhilfsmuskulatur (Raghu et al. 2011). An eine Immunisierung gegen Pneumokokken und Influenza zur Vermeidung von respiratorischen Infekten sollte bei IPF-Patienten ebenfalls gedacht werden (Raghu und Richeldi 2017).

Obwohl die IPF-Patienten eine höhere Rate an thrombembolischen Ereignissen (tiefe Beinvenenthrombose, koronare Herzkrankheit) aufweisen, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass die Patienten nicht von einer Antikoagulation profitieren. Es trat unter der Einnahme von Antikoagulantien sogar eine erhöhte Mortalität auf (Behr et al. 2017b, S. 464).

Als Ultima Ratio bleibt geeigneten Patienten lediglich die Lungentransplantation als Therapieoption (Günther et al. 2006) (Leuschner und Neurohr 2018).

2. Fragestellung dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurde die Wirksamkeit des Medikamentes Pirfenidon in einer „real world“-Population von Patienten, die an einer IPF leiden, ohne Selektionsbias retrospektiv untersucht. Hierzu wurden Daten von insgesamt 122 Patienten der Lungenzentren Gießen und Paris aus dem Europäischen IPF-Register (*engl.* European IPF Registry, eurIPFreg) verwendet.

Grundlegendes Ziel der Studie war es, die Veränderung der FVC in der Spirometrie vor und nach Therapiebeginn mit Pirfenidon zu evaluieren, weshalb hierzu die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen vor Therapiebeginn mit Pirfenidon und während der Einnahme verglichen wurden.

Von Interesse war zudem die Beurteilung der Effektivität der Therapie mit Pirfenidon anhand des FVC-Abfalls in den folgenden Untergruppen:

- Patienten mit bereits limitierter Lungenfunktion zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (FVC < 80 % vom Sollwert)
- Patienten mit stabiler Lungenfunktion oder nur langsamen Krankheitsprogress vor der eingeleiteten Therapie (FVC-Abnahme < 10 % pro Jahr)
- Patienten mit Krankheitsprogress *vor* Therapiebeginn (FVC-Abfall > 10 % pro Jahr)
- Patienten mit Krankheitsprogress *nach* Therapiebeginn (FVC-Abfall > 10 % pro Jahr)
- Patienten anhand des Status ihres Nikotinabusus
- Patienten verschiedener Altersgruppen (jünger und älter als 60 Jahre)
- Patienten mit unterschiedlichen GAP-Stadien (GAP I, GAP II, GAP III)

Ergänzend zu den Auswertungen des FVC-Abfalls in den oben genannten Untergruppen wurden in der gesamten Studienkohorte noch die Veränderung der DL_{CO}, der Borg-Skala sowie der Gehstrecke im 6MWT vor und nach Therapiebeginn betrachtet. Weiterhin wurden Daten von Patienten analysiert, die nach Therapiebeginn mit Pirfenidon länger als 24 Monate überlebten. Das mediane Überleben der Patienten wurde als weiteres Ziel der Studie anhand der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (Krauss et al. 2020).

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Europäisches IPF-Register

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden ausschließlich Daten aus dem Patientenkollektiv des eurIPFreg zur Auswertung herangezogen.

Das eurIPFreg und die Europäische IPF-Biobank (*engl.* European IPF biobank, eurIPFbank) wurden im Jahr 2008 gegründet. Sowohl das Register als auch die Biobank werden unter dem Schirm des European IPF Network geführt. Finanziell ermöglicht wurde dies durch das 7. Forschungsprogramm (FP7) der Europäischen Kommission.

Das Register beinhaltet Daten der Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn und Großbritannien. Patienten, die für das eurIPFreg rekrutiert wurden, waren über 18 Jahre alt und hatten eine IPF oder eine andere ILD als Diagnose. Es wurden zudem Patienten mit anderen pneumologischen Grunderkrankungen wie beispielsweise dem Bronchialkarzinom oder der COPD in das Register eingeschlossen. Diese Daten und die Daten von gesunden Personen wurden als mögliche Vergleichsgruppe erhoben.

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Betroffenen in das Register wurde die sogenannte *Baseline* der Daten erfasst und nach 3 bis 12 Monaten dann die Follow-Up-Daten.

Die klinischen Daten wurden über Baseline-Fragebögen sowohl von den Patienten selbst, als auch von den behandelnden Ärzten erhoben. Der Patientenfragebogen beinhaltete Angaben zur Demographie, zu Symptomen und Komorbiditäten sowie zur Lebensqualität. Der Fragebogen der Ärzte fasste die Daten aus der körperlichen Untersuchung, der Laborergebnisse, der Lungenfunktion, der Echokardiographie, dem 6MWT, der Spirometrie, des Rechtsherzkatheters, der Bildgebung, der Komorbiditäten und der bisherigen Therapien zusammen.

Die Follow-Up-Fragebögen waren weniger umfangreich als der Baseline-Fragebogen. Insgesamt wurden aber über 1700 Parameter erhoben. Diese gaben unter anderem Aussage über zwischenzeitlich aufgetretene Infekte, Änderung in der Medikation, eine möglicherweise erfolgte Organtransplantation oder gar zwischenzeitlichen Tod des Patienten (Guenther et al. 2018).

Außerdem wurden Ergebnisse von Blutuntersuchungen, BAL und Lungenbiopsien sowie beispielsweise Proben der elektronischen Nase (*engl.* electronic nose, eNose) in der eurIPFbank erfasst und verwaltet.

Nach Studieneinschluss wurde bei jedem eingetragenen Fall die Qualität und auch die Plausibilität der Daten überprüft. Weiterhin wurde die Diagnose der IPF erneut kritisch hinterfragt, um Hinweise auf eine andere Ursache der Lungenfibrose (z.B. Systemerkrankungen, allergische Komponente) auszuschließen.

Die Erlaubnis zur Führung des Registers geht auf das positive Ethik-Votum der Justus-Liebig-Universität Gießen (Aktenzeichen 111/08) zurück, ebenfalls ist das Register gelistet in ClinicalTrials.gov (NCT 02951416).

3.2 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden Daten von insgesamt 122 IPF-Patienten retrospektiv evaluiert, die im Zeitraum von November 2009 bis Mai 2018 am Lungenzentrum der Universitätsklinik Gießen/Marburg (UKGM), Standort Gießen, sowie an der Agaplesion Lungenklinik Waldhof-Elgershausen und am Competence Center for Rare Pulmonary Diseases des Hôpital Bichat in Paris behandelt wurden. Bei allen Patienten konnte die Diagnose einer IPF nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen gestellt werden.

Es wurden Datensätze von Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei Lungenfunktionsuntersuchungen ohne eine antifibrotische Therapie und mindestens zwei Messungen unter der antifibrotischen Therapie mit Pirfenidon aufweisen konnten.

Patienten, bei denen das Therapieregime geändert wurde oder die zwischenzeitlich einer Lungentransplantation unterzogen wurden, wurden in der Auswertung der Studie folgend nicht mehr berücksichtigt.

3.3 Berechnung der Packungsjahre und des GAP-Index

Der Nikotinabusus der Patienten in der Studie wurde gemessen in Packungsjahre (*engl.* pack years, py). Der Begriff Packungsjahre berechnete sich aus dem Produkt der Dauer des Nikotinabusus in Jahren und aus der Menge der gerauchten Packungen. Hierbei wurde eine Packungsgröße von 20 Zigaretten pro Packung angenommen (Latza 2005).

Zur Einschätzung der Mortalität der IPF-Patienten wurde, wie unter Punkt 1.2.5 bereits erwähnt, der GAP-Index genutzt. Dieser berechnet sich nach Rozanski et al. wie folgt (Rozanski und Mura 2014, S. 17):

Tabelle 4: Berechnung von GAP-Index

	Parameter	Punkte
G	Geschlecht	
	Weiblich	0
	Männlich	1
A	Alter	
	≤ 60 Jahre	0
	61 bis 65 Jahre	1
	≥ 65 Jahre	2
P	Physiologie (Parameter der Spirometrie)	
	<i>FVC % vom Soll</i>	
	75	0
	50 bis 75	1
	< 50	2
	<i>DL_{CO} % vom Soll</i>	
	> 55	0
	36 bis 55	1
	≤ 35	2
	nicht durchführbar	3

Abkürzungen: GAP = Geschlecht-Alter-Physiologie, FVC = forcierte Vitalkapazität, DL_{CO} = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Quelle: Eigene Tabelle, modifiziert nach Rozanski und Mura, 2014

3.4 Analyse der Daten

Die Daten der Patienten, die zur Auswertung herangezogen wurden, waren in der Datenbank des eurIPFreg hinterlegt. Die gesamte Statistik wurde mit Unterstützung des Institutes für Lungengesundheit (Institute for Lung Health) der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Microsoft Excel und dem Statistikprogramm R 3.4 (<http://www.R-project.org>).

Die demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus und Eingruppierung des GAP-Index wurden in absoluten Zahlen sowie in ihrer relativen Häufigkeit (%) angegeben. Ergebnisse der verschiedenen Lungenfunktionsparameter und der BAL konnten mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen dargestellt werden.

Die Analyse der Lungenfunktionsparameter erfolgte zum einen als *globale Analyse*, bei der die Daten der Gesamtkohorte betrachtet wurden. Darüber hinaus wurde eine *individuelle Analyse* der Daten zur Veränderung der Lungenfunktionsparameter bei jedem einzelnen Patienten durchgeführt.

Die Ergebnisse der Lungenfunktion wurden hierbei um den Referenzwert bzw. die Baseline subtrahiert. Die Baseline (t_0) wurde definiert aus dem Wert der Lungenfunktion bei Therapiebeginn mit Pirfenidon. Die Differenz aus der Subtraktion wurde dann analysiert. Die Veränderung der Parameter, betrachtet über einen jährlichen Zeitraum, wurde im Folgenden als „Slope“ bezeichnet.

Der Referenzwert bei Therapiebeginn von allen quantitativen Variablen wurde interpoliert mit je zwei Werten vor und nach t_0 aus den verfügbaren Daten. Die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter FVC und DL_{CO} wurden in dieser Form berechnet.

Die Veränderung der Hauptvariable FVC wurde als Veränderung pro Patient pro Jahr betrachtet, wie oben bereits erwähnt wurde, bezeichnete man dies in unserer Übersichtsarbeit als „Slope“. Die Differenzen zwischen den Slopes in den einzelnen Subgruppen wurden mittels Regressions-Modell errechnet. Die Veränderungen der Werte zwischen den einzelnen Untergruppen in der Gesamtkohorte mit einer Signifikanz $p < 0,001$ wurden als statistisch signifikant angenommen. In anderen Analysen, bei denen es sich nicht um die Gesamtkohorte handelte, konnte $p < 0,05$ als signifikant betrachtet werden. Die Signifikanz der Änderungen wurde anhand des t-Tests berechnet.

Bei Auswertung der Borg Skala und des GAP-Index wurde der Wert als Referenzwert definiert, der am nächsten am Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Pirfenidon t_0 lag.

Die Berechnungen zum Gesamtüberleben erfolgten anhand der Cox-Regression. Die Daten wurden ähnlich wie bei der Lungenfunktion um den Zeitpunkt t_0 betrachtet und analysiert.

Ebenfalls unter Zuhilfenahme des Cox-Regressionsmodells wurde unter Punkt 4.7.6 ein Scoring-System ermittelt, welches der Risikobeurteilung dient. Unter Berücksichtigung des GAP-Index und der jährlichen FVC-Abnahme wurde das Mortalitätsrisiko der Patienten dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse der IPF-Kohorte

Insgesamt wurden die Daten von 122 Patienten des eurIPFreg ausgewertet, die mit Pirfenidon behandelt wurden. Die demographischen Daten wurden in Tabelle 5 dargestellt.

Die Mehrheit der Patienten gehörte dem männlichen Geschlecht an (73,2 %) und war bei Therapiebeginn $67,2 \pm 10,3$ Jahre alt. Mit einem Body Mass Index (BMI) von $28,3 \pm 4,56$ war die Population insgesamt als normgewichtig einzustufen.

Fast 70 % der Patienten waren aktive Raucher oder hatten in der Vergangenheit geraucht. Der Nikotinabusus berechnete sich auf durchschnittlich $28,0 \pm 21,0$ pack years.

Die durchschnittliche Vitalkapazität (VC % vom Sollwert) zum Zeitpunkt t_0 lag bei $64,5 \pm 17,5$ % und die forcierte Vitalkapazität (FVC % vom Sollwert) bei $63,0 \pm 18,3$ %.

Die errechnete durchschnittliche Diffusionskapazität (DL_{CO} % vom Sollwert) ergab $42,4 \pm 20,4$ %. Dies ließ sich als ein bereits fortgeschrittenes Erkrankungsstadium in der Studienkohorte interpretieren.

Tabelle 5: Demographische Daten

Parameter zum Zeitpunkt t_0	Patientenkollektiv
Anzahl der Patienten (n)	122
Männliches Geschlecht (%)	73,2
BMI (Mittelwert \pm SD (kg/m ²))	28,3 \pm 4,56
Alter zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD (Jahre))	67,2 \pm 10,3
Raucher/ Ex-Raucher/ Nie-Raucher (%)	4,1%/ 64,8%/ 31,1%
pack years (Mittelwert \pm SD)	28,0 \pm 21,0
GAP-Index I/ II/ III (% des Patientenkollektivs)	21,1%/ 41,5%/ 21,1% (16,3% fehlende Werte)
VC (% vom Sollwert; Mittelwert \pm SD)	64,5 \pm 17,5
FVC (% vom Sollwert; Mittelwert \pm SD)	63,0 \pm 18,3
DL _{CO} (% vom Sollwert; Mittelwert \pm SD)	42,4 \pm 20,4
pO ₂ (mmHg) in Ruhe (Mittelwert \pm SD)	67,6 \pm 72,4
pCO ₂ (mmHg) in Ruhe (Mittelwert \pm SD)	33,5 \pm 44,9

Abkürzungen: n = Anzahl, BMI = Body Mass Index, kg = Kilogramm, m² = Quadratmeter, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, GAP = Geschlecht, Alter, Physiologie, VC = Vitalkapazität, FVC = forcierte Vitalkapazität, DL_{CO} = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, pO₂ = Sauerstoffpartialdruck, pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck

4.1.1 Ergebnisse der Bronchoalveolären Lavage

In dieser Kohorte wurde bei 91 Patienten eine BAL durchgeführt.

Das Ergebnis der Zellverteilung in der Lavage zeigt Tabelle 6. Die Zahl der Neutrophilen und Eosinophilen fand sich in der Untersuchung erhöht. Die Anzahl der Lymphozyten konnte als normwertig betrachtet werden bei gleichzeitig reduzierter Anzahl an Makrophagen.

Tabelle 6: Ergebnisse der Bronchoalveolären Lavage

Zellart	Zellverteilung bei der Bronchoalveolären Lavage (Mittelwert \pm Standardabweichung)
Neutrophile	15,5 \pm 17,9 %
Eosinophile	4,5 \pm 4,6 %
Lymphozyten	10,2 \pm 11,7 %
Makrophagen	70,3 \pm 21,0 %

4.2 Intraindividuelle Analyse der FVC-Slopes in Abhängigkeit der Pirfenidonthherapie

Einleitend wurde noch die Fragestellung bearbeitet, ob die Anzahl der untersuchten Lungenfunktionen pro Patient einen Einfluss auf die Datenanalyse hatte.

Betrachtet wurden hierbei die individuellen FVC-Steigungen (Slopes), die die Veränderung der FVC vor und nach Therapiebeginn t_0 über den Beobachtungszeitraum eines Jahres darstellten.

In Abbildung 2 wurde die Veränderung der FVC-Slopes in Abhängigkeit der Anzahl der Lungenfunktion aufgezeigt. Anhand dieser Abbildung ließ sich erkennen, dass die Verteilung der Slope-Veränderungen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Lungenfunktionen pro Patient war. Die einzelnen Kurven waren symmetrisch und normalverteilt.

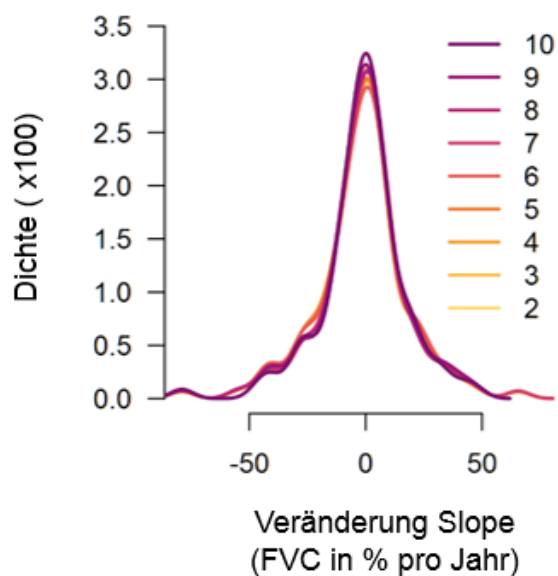


Abbildung 2: Verteilung der Veränderung der FVC-Slopes

Dargestellt ist die Verteilung der individuellen Slope-Veränderung in Abhängigkeit der Anzahl der Lungenfunktionen (2 - 10 pro Patient). Die unterschiedliche Farbe der Kurven bezieht sich auf die unterschiedliche Anzahl an Lungenfunktionen.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

Die Verteilung der Anzahl der vorhandenen Lungenfunktionen pro Patient in der Kohorte zeigt Abbildung 3. Sie gibt eine Übersicht über die Anzahl der Lungenfunktionsuntersuchungen pro Patient vor und nach Therapiebeginn. Bei der Mehrheit der Patienten in der Kohorte lagen mindestens zwei oder mehr Lungenfunktionsuntersuchungen vor und nach Therapiebeginn t_0 vor.

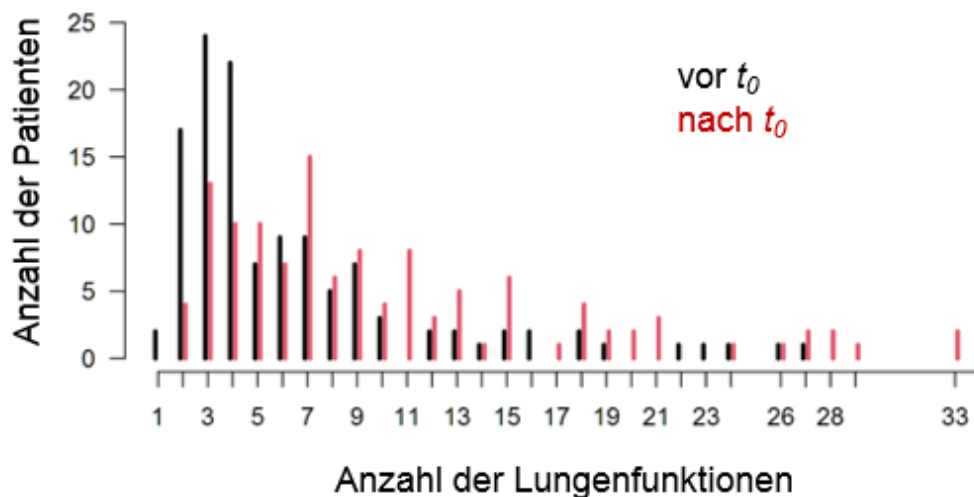


Abbildung 3: Anzahl der Lungenfunktionen vor und nach Therapiebeginn

Die Abbildung spiegelt die Anzahl der Lungenfunktionsuntersuchungen in Abhängigkeit der Anzahl der Patienten wider. Die schwarzen Balken zeigen die Anzahl der Lungenfunktionen vor der Therapie t_0 und die roten Balken zeigen die Anzahl der Lungenfunktionen nach Therapiebeginn t_0 .

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

In der folgenden Abbildung 4 wurde dargestellt, dass zwischen den individuellen FVC-Slope-Werten ($n = 2040$) durchaus eine Heterogenität besteht. Die Kurven wurden diesmal aber nicht nach der Anzahl der Lungenfunktionen separiert, wie dies in der vorangegangenen Abbildung der Fall war.

Die Verteilung der individuellen Slope-Werte war insgesamt als symmetrisch und normalverteilt ($n = 122$, $p = 0,32$) anzusehen. Die rechte Hälfte der Abbildung 4 zeigt die Slope-Veränderung, die aber im Unterschied zu Abbildung 2 nun unabhängig von der Anzahl der Lungenfunktion aufgetragen ist.

Die Veränderung der FVC im Hinblick auf das Therapieansprechen schien unabhängig von der Anzahl der ausgewerteten Lungenfunktionen vor und nach Therapiebeginn zu

sein. Mit diesem Auswertungsansatz konnte also kein signifikanter therapeutischer Effekt einer Behandlung mit Pirfenidon aufgezeigt werden.

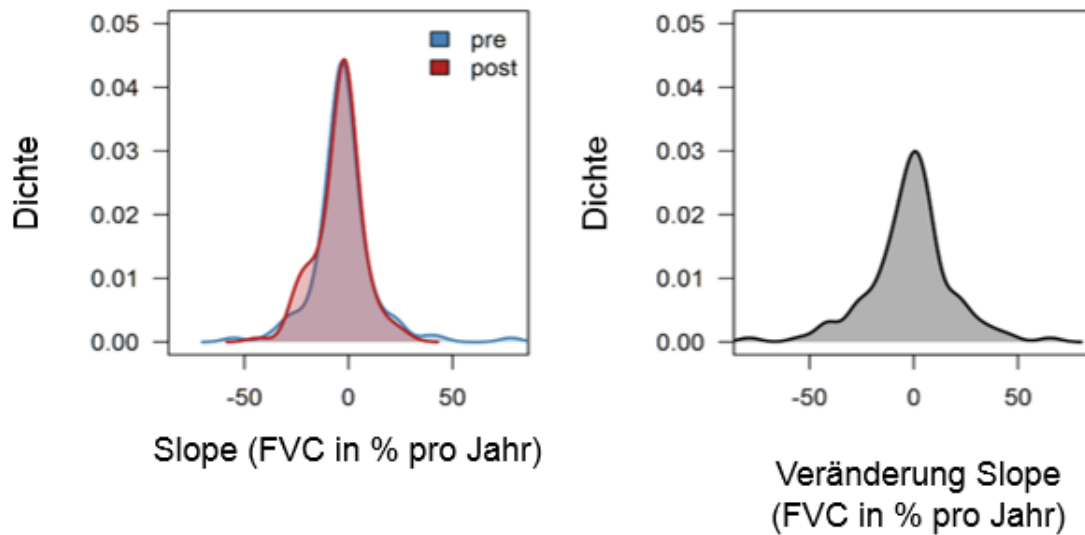


Abbildung 4: Verteilung der individuellen Slopes der FVC

Die linke Hälfte der Abbildung stellt die Veränderung vor (pre) Therapiebeginn (blaue Kurve) und nach (post) Therapiebeginn (rote Kurve) mit Pirfenidon dar. In der rechten Abbildung ist die Verteilung der FVC-Veränderungen darstellt (n=122, p=0,32).

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

Der Follow-Up-Zeitraum in der Kohorte dieser Studie lag zwischen 0,15 und 8,9 Jahren mit einem Median von 1,88 Jahren und einem Interquartilsabstand von 0,91 und 2,97 Jahren. Die Daten hierzu sind in Abbildung 5 aufgezeigt.

Die untere Hälfte der Abbildung zeigt die Relation des Follow-Up-Zeitraumes mit der Verteilung der vorliegenden Slope-Veränderungen. Die rote Linie in der unteren Hälfte der Abbildung wurde anhand des M-Schätzers mit der Tukey-Biweight-Methode errechnet. Dargestellt wurde die durchschnittliche Veränderung der Slopes in Abhängigkeit des Follow-Up-Zeitraums. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Slopes und dem Beobachtungszeitraum nach Therapiebeginn.

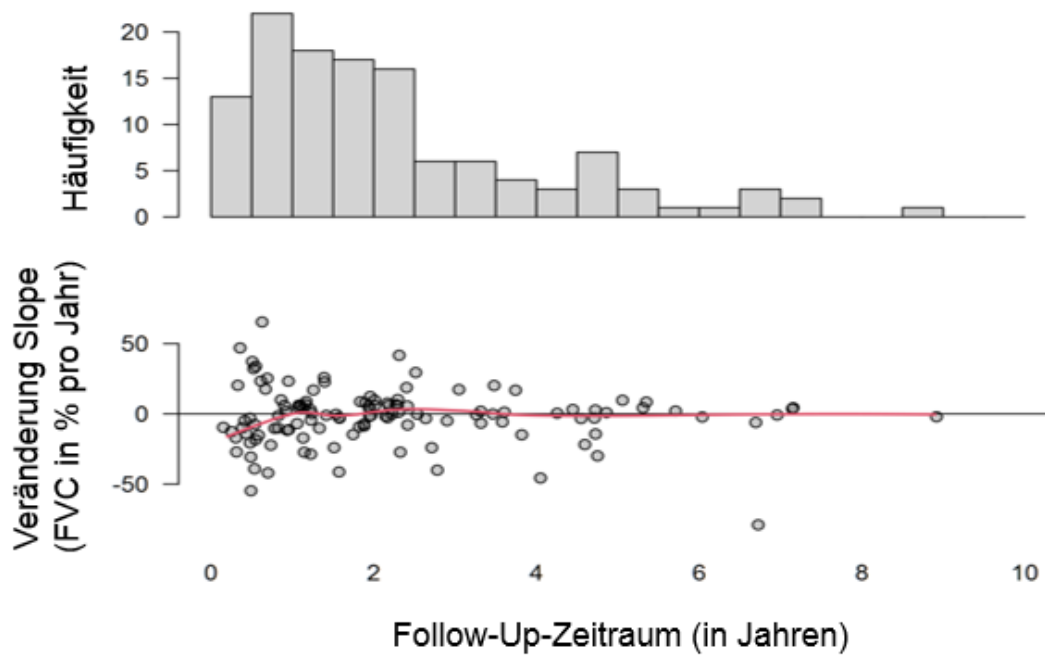


Abbildung 5: Verteilung der Messwerte über dem Follow-Up-Zeitraum

Die obere Hälfte der Abbildung zeigt die Häufigkeit (Anzahl) der Patienten im Follow-Up-Zeitraum bis zu 10 Jahren. Die untere Hälfte der Abbildung stellt die Veränderung der Slope (FVC in % pro Jahr) im Follow-Up-Zeitraum dar. Die rote Linie markiert hierbei die durchschnittliche Veränderung der Slopes während des Follow-Up-Zeitraumes.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

Ergänzend wurde die Analyse der Patienten nochmals modifiziert und es wurden nur Patienten mit mindestens drei Lungenfunktionen vor und nach Therapiebeginn t_0 ausgewertet. Hier standen Datensätze von 106 Patienten zur Verfügung. In dieser Auswertung konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,75$) zur Verwendung von zwei Lungenfunktionen vor und nach t_0 aufgezeigt werden. In der nachfolgenden Analyse der Arbeit wurden also zwei Lungenfunktionen vor und nach t_0 verwendet. Hier konnten Datensätze von insgesamt 122 Patienten zur Auswertung herangezogen werden.

4.3 Therapieansprechen auf Pirfenidon in der Gesamtkohorte

Nachdem unter Abschnitt 4.2 festgestellt wurde, dass unbeschadet von der Anzahl der analysierten Lungenfunktionsmessungen kein signifikanter Behandlungseffekt von Pirfenidon auf die individuelle Auswertung erkennbar war, wurde eine Analyse der Gesamtkohorte vorgenommen.

Hierbei wurden die Daten um die festgestellten Werte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns t_0 korrigiert, um die FVC-Abnahme unter der Pirfenidon-Therapie zu analysieren (siehe Abbildung 6).

In dieser globalen Analyse der Gesamtkohorte wurden die Kurven der FVC von allen 122 Patienten und deren 2040 FVC-Werte betrachtet.

Die FVC vor Therapiebeginn t_0 lag bei einer jährlichen FVC-Abnahme von -2,84 % und nach Therapiebeginn von -1,36 % ($p < 0,001$). Die Veränderungen der FVC-Werte im Vergleich vor und nach Therapiebeginn beliefen sich auf $+1,48 \pm 0,28$ ($p < 0,001$). Die Ergebnisse zeigten eine jährliche Reduktion des FVC-Abfalls um rund 50 % unter einer Therapie mit Pirfenidon.

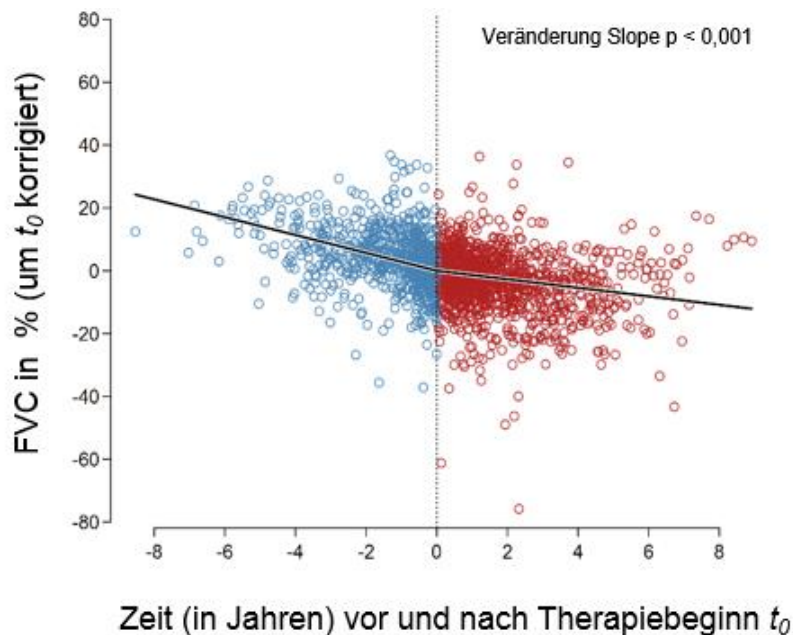


Abbildung 6: Veränderung der FVC vor und nach Therapiebeginn

Das Punktwolkendiagramm zeigt die FVC-Werte vor Therapiebeginn t_0 in blauen Punkten und FVC-Werte nach Therapiebeginn t_0 in roten Punkten.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.4 Analyse der Subgruppen

Für die folgende Subgruppenanalyse wurden die Daten der Gesamtkohorte verwendet, weshalb dies als globale Analyse angesehen werden kann. Je nach Fragestellung wurde der Einfluss der entsprechenden Variablen anhand des multiplen linearen Regressionsmodells dargestellt. Diese Berechnungen wurden in Annahme der Nullhypothese durchgeführt. Das bedeutete, dass für die Auswertung angenommen wurde, dass die Veränderungen der FVC-Slopes innerhalb der Subgruppen 0 waren.

4.4.1 Patienten mit limitierter Lungenfunktion (FVC < 80 %)

In diesem Abschnitt der Subgruppenanalyse wurden die Patienten anhand ihrer FVC (% vom Sollwert) zum Zeitpunkt t_0 in zwei Untergruppen eingeteilt. Patienten, deren FVC unter 80 % vom Soll lag, wurden der Untergruppe „limitierte Lungenfunktion“ zugeordnet. Hierzu konnten 100 Patienten gezählt werden. Patienten, deren FVC über 80 % vom Soll lag, wiesen eine gut erhaltene Lungenfunktion auf. Zu dieser Untergruppe gehörten 22 Patienten.

Die Abnahme der FVC vor Therapiebeginn war bei den Patienten mit einer FVC > 80 % (siehe Abbildung 7, rechte Bildhälfte, $n = 22$) weniger ausgeprägt als bei den Patienten mit bereits relevanter Lungenfunktionseinschränkung (linke Bildhälfte, $n = 100$). Beide Untergruppen zeigten aber eine Reduktion der FVC-Abnahme nach Therapiebeginn mit Pirfenidon. Hier konnte festgestellt werden, dass bei den Patienten mit bereits relevanter Funktionseinschränkung die Reduktion der FVC-Abnahme signifikant war ($p < 0,001$, linke Bildhälfte). Bei der Untergruppe mit gut erhaltener Lungenfunktion (FVC > 80 % vom Soll) war die Reduktion der Abnahme der FVC nicht signifikant ($p = 0,175$, rechte Bildhälfte).

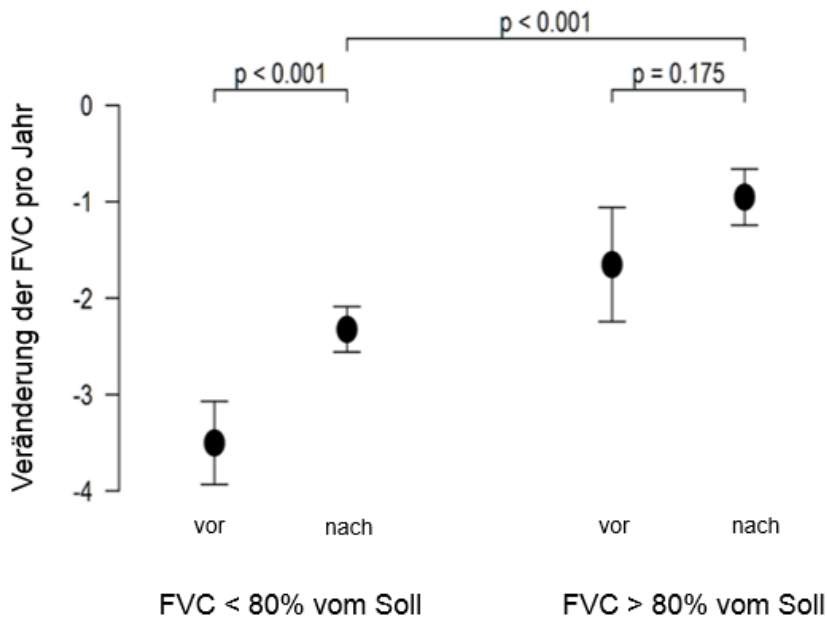


Abbildung 7: FVC-Veränderung in Abhängigkeit der Lungenfunktion vor Therapiebeginn

Die linke Bildhälfte stellt mit einer FVC < 80% vom Soll vor Therapiebeginn die Untergruppe mit der bereits limitierten Lungenfunktion dar (n = 100). Die rechte Bildhälfte zeigt mit einer FVC > 80% vom Soll die Untergruppe mit noch gut erhaltener Lungenfunktion (n = 22). Die Daten stellen die Mittelwerte und Standardabweichungen dar.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.4.2 Patienten mit stabiler IPF vs. rasch progredienter IPF

Anhand der FVC wurde die Gesamtkohorte erneut in zwei Untergruppen geteilt. Die Patienten, die eine stabile Erkrankung bzw. nur langsam progredienten Krankheitsprozess aufwiesen, wurden definiert als eine FVC-Abnahme mit weniger als 10 % vor der eingeleiteten Therapie mit Pirfenidon (siehe Abbildung 8, rechte Bildhälfte, n = 98). Diese Patientengruppe zeigte vor Therapiebeginn eine FVC-Abnahme von etwa 4 % pro Jahr. Im Hinblick auf das Therapieansprechen zeigte sich dann eine signifikante Reduktion des FVC-Abfalls ($p < 0,001$).

Die Untergruppe der rasch progredienten IPF wurde definiert als FVC-Abfall größer als 10 % vor Therapiebeginn mit Pirfenidon. Diese Patienten zeigten eine FVC-Abnahme von ca. 18 % pro Jahr vor Therapiebeginn (linke Bildhälfte, n = 24). Mit Blick auf die eingeleitete Therapie zeigte sich ein signifikantes Therapieansprechen ($p < 0,001$) mit

einer Abnahme der FVC-Reduktion um etwa 16 % auf einen FVC-Abfall von ca. 2 % pro Jahr nach Therapieeinleitung.

Die Veränderungen der FVC zwischen beiden Untergruppen zeigten sich nicht statistisch signifikant ($p = 0,345$).

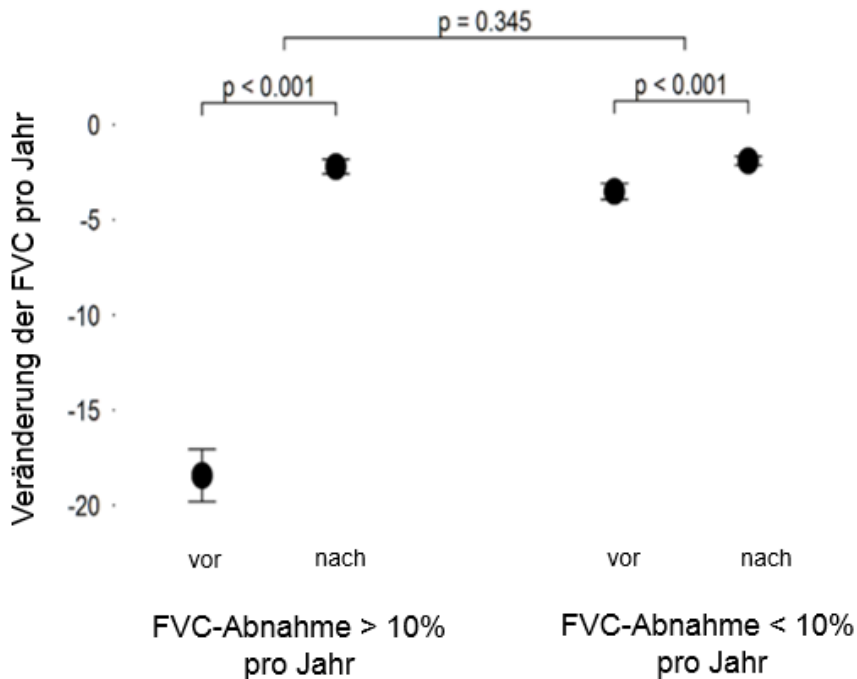


Abbildung 8: FVC-Veränderung anhand des Krankheitsprogresses

Die rechte Bildhälfte stellt Patienten einer stabilen Erkrankung (FVC-Abnahme < 10%, $n = 98$) dar. Die linke Bildhälfte zeigt die Patienten mit einer rasch progredienten Erkrankung (FVC-Abfall > 10%, $n = 24$). Die Daten stellen die Mittelwerte und Standardabweichungen dar.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.4.3 Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach Therapiebeginn

Betrachtet wurden nun die Daten der Patienten, die *nach* Therapiebeginn mit Pirfenidon einen Progress der IPF verzeichneten. Definiert wurde der Progress als jährliche FVC-Abnahme > 10% nach Therapiebeginn t_0 . Zu dieser Untergruppe konnten 28 Patienten gezählt werden. Die Auswertung ergab, dass in dieser Untergruppe eine jährliche FVC-Abnahme von etwa 3,2 % vor Therapiebeginn (siehe Abbildung 9, rechte Bildhälfte, $n = 28$) errechnet werden konnte. Nach Therapiebeginn konnte in dieser Untergruppe ein sehr deutlicher und statistisch signifikanter FVC-Abfall ($p < 0,001$) verzeichnet werden.

In der Untergruppe mit einer FVC-Abnahme < 10% nach Therapiebeginn zeigten die Patienten eine FVC-Abnahme von ca. 2,4 % vor Therapiebeginn (linke Bildhälfte, n = 94). Nach Therapieeinleitung mit Pirfenidon konnte eine milde, aber statistisch signifikante Besserung der FVC-Abnahme nachgewiesen werden.

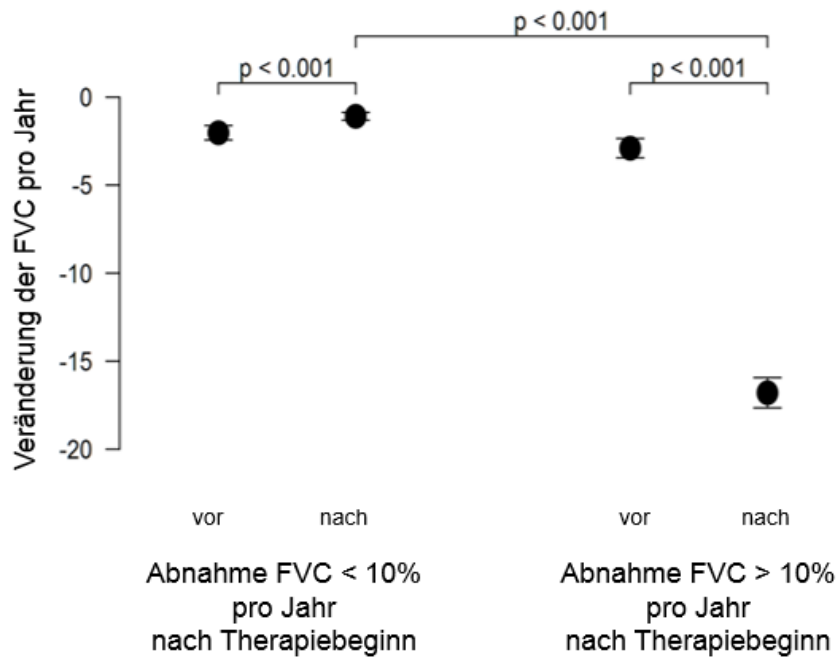


Abbildung 9: FVC-Veränderung in Abhängigkeit des FVC-Abfalls nach Therapiebeginn

Die linke Bildhälfte stellt Patienten mit einer FVC-Abnahme < 10% pro Jahr nach Therapiebeginn dar (n = 94). Die rechte Bildhälfte zeigt Patienten mit einem Krankheitsprogress nach Therapiebeginn (FVC-Abnahme > 10%, n = 28). Die Daten stellen die Mittelwerte und Standardabweichungen dar.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.4.4 Ergebnisse in Abhängigkeit des Raucherstatus

Im Folgenden wurde die Kohorte anhand des Nikotinabusus eingeteilt. Hier konnte festgestellt werden, dass die ehemaligen Raucher und die Patienten mit fortgesetztem Nikotinabusus (in der Abbildung zusammengefasst als Gruppe der (Ex-)Raucher) eine weniger deutliche FVC-Abnahme vor Therapiebeginn zeigten als die Nicht-Raucher (siehe Abbildung 10, rechte Bildhälfte, $n = 84$). In der Untergruppe der Ex-Raucher konnte unter der Therapie mit Pirfenidon dann eine signifikante Reduktion der FVC-Abnahme nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Bei den Nicht-Rauchern zeigte sich der Rückgang der FVC-Abnahme weniger ausgeprägt und war auch statistisch nicht als signifikant zu werten (linke Bildhälfte, $n = 38$, $p = 0,056$).

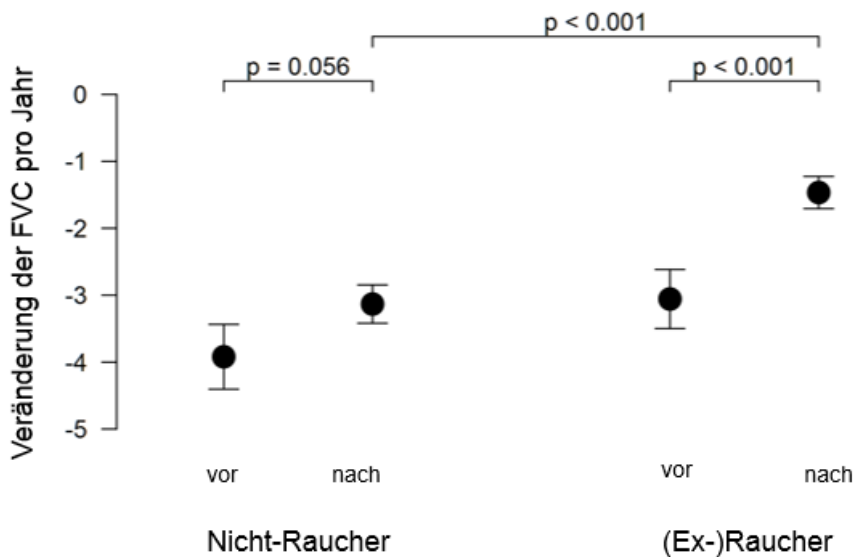


Abbildung 10: FVC-Veränderung in Abhängigkeit des Raucherstatus

Die linke Bildhälfte stellt die Nichtraucher dar ($n = 38$). Die rechte Bildhälfte zeigt die ehemaligen Raucher und die Patienten mit einem fortgesetzten Nikotinabusus ($n = 84$). Die Daten stellen die Mittelwerte und Standardabweichungen dar.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.4.5 Ergebnisse in Abhängigkeit des Patientenalters

In dieser Auswertung wurde die Wirksamkeit der Therapie mit Pirfenidon in Abhängigkeit des Patientenalters bei Therapiebeginn betrachtet. Untersucht wurden hier die zwei Subgruppen der Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns t_0 über 60 Jahre alt waren und jünger als 60 Jahre waren.

Die über 60-jährigen IPF-Patienten zeigten vor Therapiebeginn eine deutlich stärkere FVC-Abnahme (siehe Abbildung 11, rechte Bildhälfte, $n = 93$) als die Gruppe der jüngeren Patienten (linke Bildhälfte, $n = 29$). Analyierte man nun das Therapieansprechen auf Pirfenidon, so konnte nachgewiesen werden, dass bei der Subgruppe des Alters über 60 Jahre eine statistisch signifikante Reduktion der FVC-Abnahme zu erkennen war (rechte Bildhälfte, $p < 0,001$).

Die Patienten unter 60 Jahre verzeichneten ebenfalls eine Verringerung der FVC-Abnahme. Diese erwies sich aber nicht als statistisch signifikant (linke Bildhälfte, $p = 0,145$).

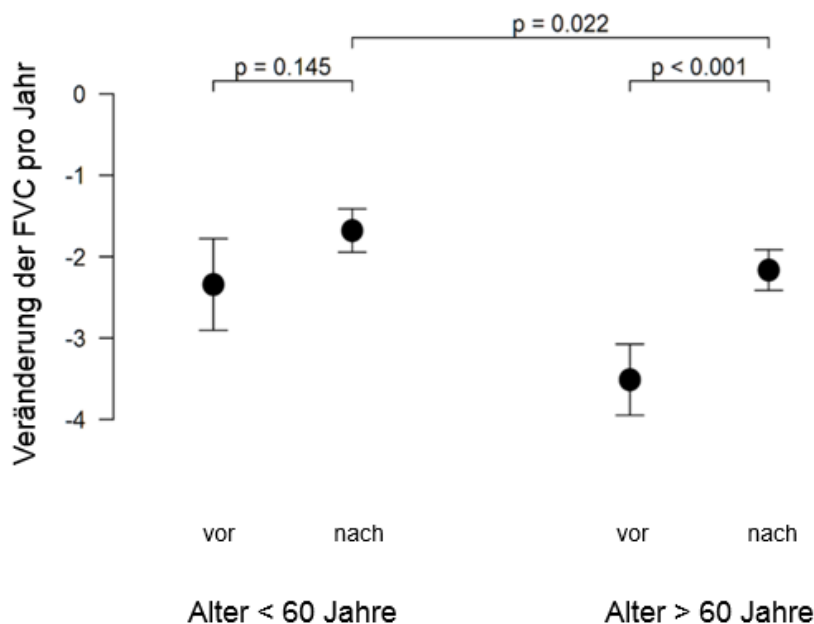


Abbildung 11: FVC-Veränderung in Abhängigkeit des Patientenalters

Die linke Bildhälfte stellt die jüngeren IPF-Patienten mit einem Alter < 60 Jahre ($n = 29$) dar. Die rechte Bildhälfte zeigt die Patienten mit einem Alter > 60 Jahre ($n = 93$). Die Daten stellen die Mittelwerte und Standardabweichung dar.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.4.6 Ergebnisse in Abhängigkeit des GAP-Index

Bei 103 der 122 IPF-Patienten dieser Studie lag eine Eingruppierung des GAP-Index vor. Vor Therapiebeginn mit Pirfenidon zeigte sich eine unterschiedlich ausgeprägte Abnahme der FVC in Abhängigkeit des jeweiligen GAP-Index.

Patienten mit Eingruppierung GAP-Stadium III hatten bereits vor Therapiebeginn eine stärkere jährliche FVC-Abnahme als Patienten im GAP-Stadium I und II.

Nach Einleitung der Therapie ließ sich bei den Patienten mit GAP I ($n = 26$) eine kaum bedeutsame Veränderung der FVC-Abnahme feststellen. In der Untergruppe der Patienten mit GAP-Stadium II ($n = 51$) konnte eine leichte signifikante Besserung der Abnahme der FVC eruiert werden ($p = 0,04$). In der Gruppe der GAP III-Patienten ($n = 26$) konnte eine deutlich signifikante Änderung ($p < 0,001$) nachgewiesen werden. Ebenfalls bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untergruppen GAP I und GAP II ($p = 0,007$).

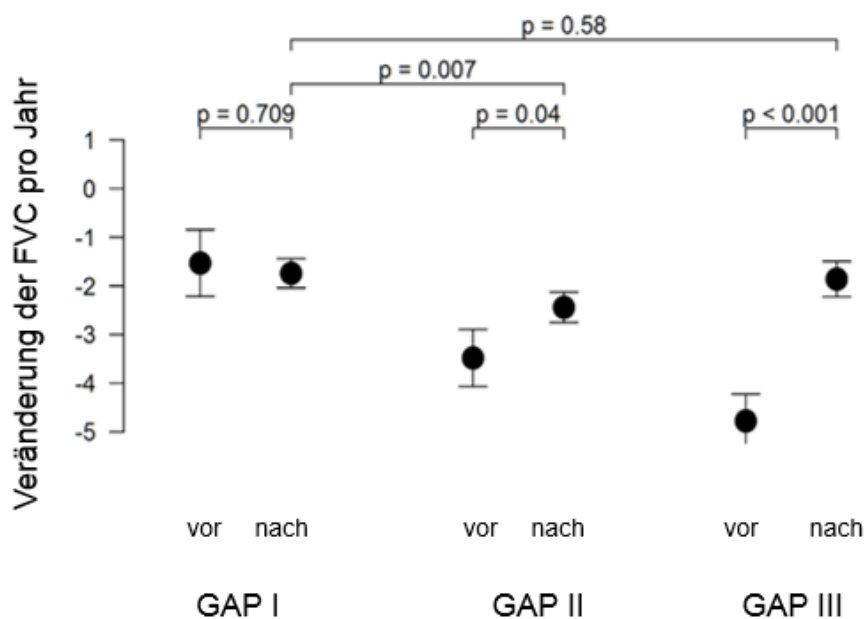


Abbildung 12: Veränderungen der FVC in Abhängigkeit des GAP-Index

Im linken Drittel des Bildes stellen sich die Daten der Untergruppe GAP I ($n = 26$) dar. In der Mitte kommen die Daten der Untergruppe GAP II ($n = 51$) zum Ausdruck. Das rechte Bilddrittel zeigt die Ergebnisse der Patienten mit GAP III ($n = 26$). Die Daten stellen die Mittelwerte und Standardabweichungen dar.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität, GAP = Geschlecht, Alter, Physiologie

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.5 Einfluss von Pirfenidon auf die DL_{CO}, die Borg Skala und den 6MWT

Bei den bisherigen Analysen wurde lediglich der Parameter FVC betrachtet. Im Folgenden wurde die DL_{CO} zur Auswertung herangezogen. Hier lagen für 88 der 122 Patienten Daten vor und es konnten insgesamt 1235 DL_{CO}-Werte in die Analyse einfließen.

Im Punktwolkendiagramm (siehe Abbildung 13) zeigte sich eine signifikante Abnahme der jährlichen Verminderung der DL_{CO} nach Therapiebeginn mit Pirfenidon ($p < 0,001$).

Die DL_{CO} vor Therapiebeginn t_0 lag bei einer jährlichen Abnahme von -5,35 %. Nach Einleitung der Therapie mit Pirfenidon betrug die jährliche Abnahme der DL_{CO} -1,83 %.

Die Veränderung zum Zeitpunkt t_0 berechneten sich auf $+3,51 \pm 0,63$ %.

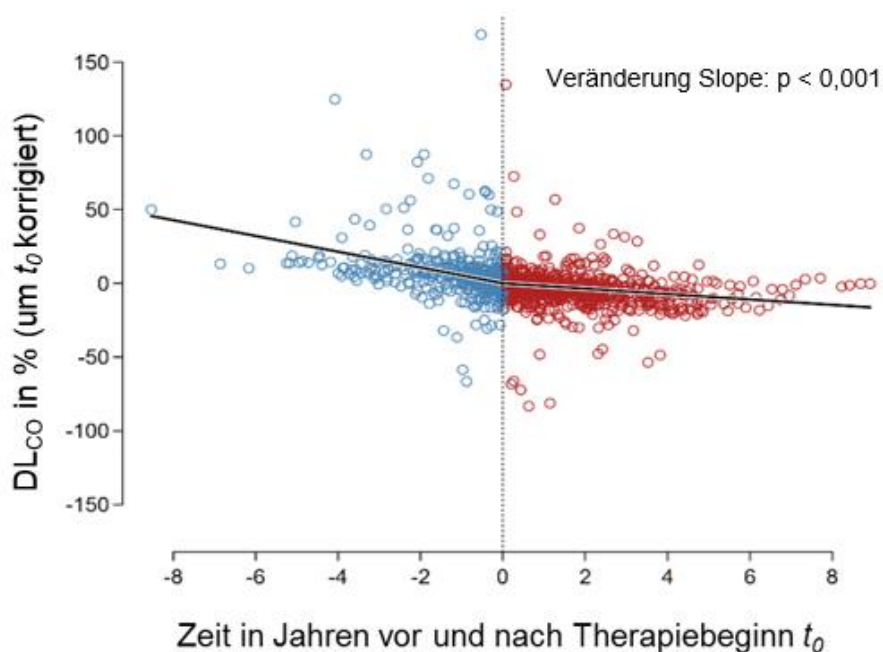


Abbildung 13: Veränderung der DL_{CO} vor und während der Therapie

Das Punktwolkendiagramm zeigt die DL_{CO} in % vor Therapiebeginn mit Pirfenidon in blauen Punkten und die DL_{CO} während der Therapie in roten Punkten.

Abkürzungen: DL_{CO} = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

Anhand der Borg Skala wurde die subjektive Dyspnoe bewertet. Bei 43 der insgesamt 122 Patienten lagen hierzu Daten vor und die Berechnung konnte mit 463 Werten durchgeführt werden. Vor Therapiebeginn zeigte sich eine jährliche Zunahme der Borg Skala um 0,5 Punkte. Unter der Medikation mit Pirfenidon konnte die Zunahme der Borg Skala auf 0,21 Punkte reduziert werden (siehe Abbildung 14).

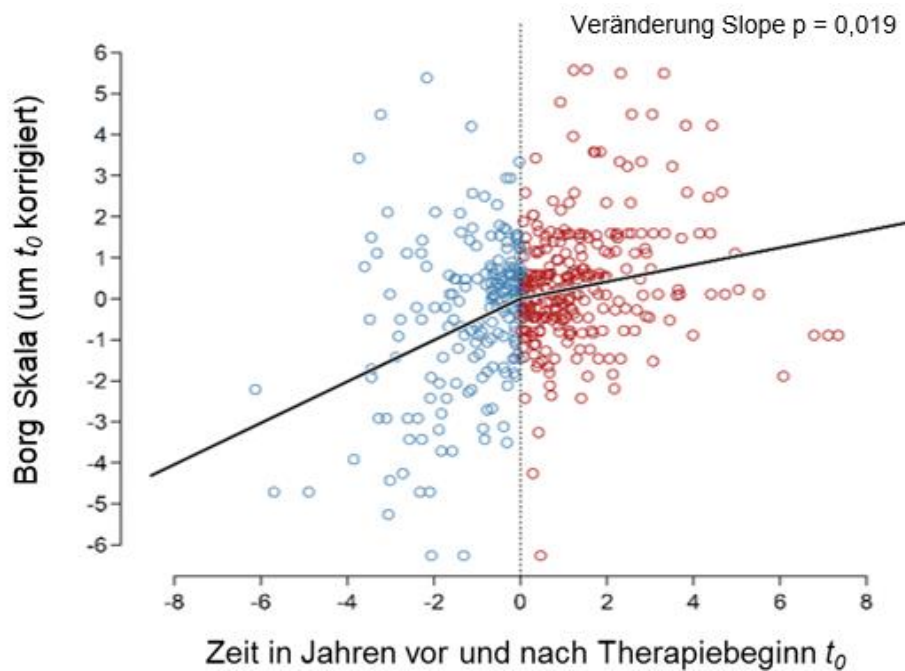


Abbildung 14: Borg Skala vor und während der Therapie

Das Punktwolkendiagramm zeigt die Werte der Borg Skala vor Therapiebeginn t_0 mit Pirfenidon in blauen Punkten und die Werte der Borg Skala während der Therapie in roten Punkten.

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

Weiterhin lagen für 61 Patienten Daten zur Gehstrecke in Meter (m) beim 6MWT vor. In der Auswertung (siehe Abbildung 15) zeigte sich ein Rückgang der Gehstrecke um 28 m jährlich vor Therapie mit Pirfenidon. Nach Einleitung der Therapie konnte dieser Rückgang der Gehstrecke auf 6,6 m pro Jahr reduziert werden. Diese Änderung konnte als signifikant beschrieben werden ($p < 0,001$).

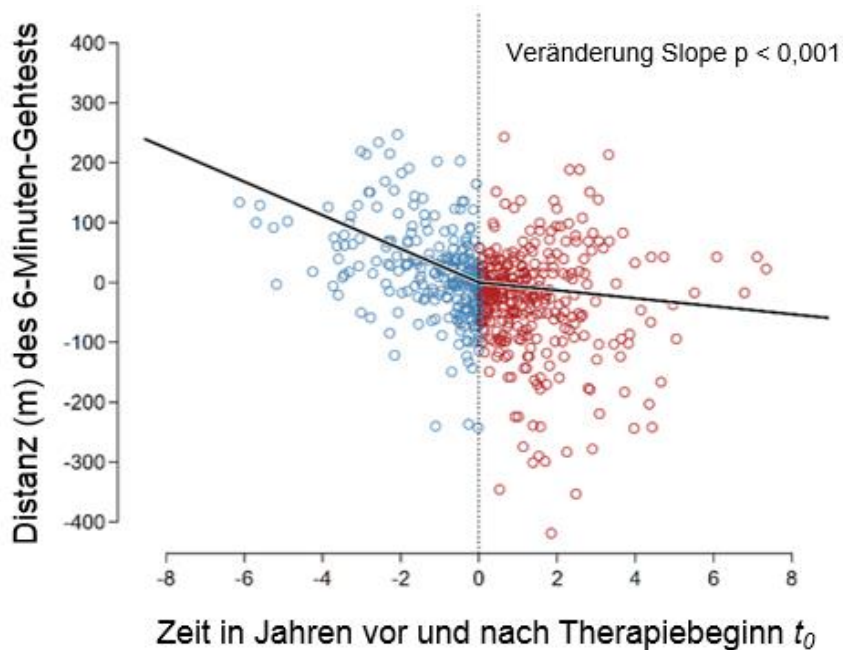


Abbildung 15: Distanz der Gehstrecke des 6MWT vor und während der Therapie

Das Punktwolkendiagramm zeigt die Distanz der Gehstrecke in Meter (m) vor Therapiebeginn t_0 mit Pirfenidon in blauen Punkten und die Distanz der Gehstrecke unter der Therapie in roten Punkten.

Abkürzungen: m = Meter

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.6 Langzeitergebnisse von Patienten, die unter Behandlung mit Pirfenidon mindestens 24 Monate überlebt haben

Um die Studie zu ergänzen und um auch die Verzerrung der Statistik durch zwischenzeitlich verstorbene Patienten zu vermeiden, wurde eine Untergruppe aus Patienten definiert, die mindestens 24 Monate nach Therapiebeginn mit Pirfenidon (ab dem Zeitpunkt t_0) überlebt hatten. Mit dieser definierten Untergruppe wurden die FVC-Veränderung, die DL_{CO}-Veränderung sowie die Kurven der Borg Skala und des 6MWT nochmals angefertigt.

Im Vergleich zur gesamten IPF-Kohorte konnten ähnliche Therapie-Effekte im Hinblick auf die Abnahme von FVC, DL_{CO}, der Gehstrecke im 6MWT und der Besserung der Borg Skala festgestellt werden (siehe Abbildungen 16 - 19).

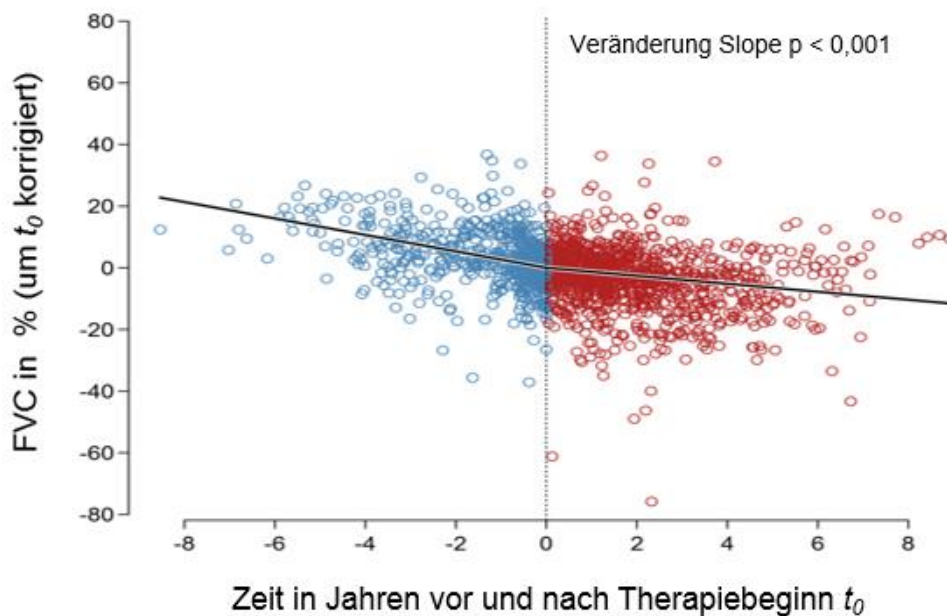


Abbildung 16: FVC-Veränderungen bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn

Das Punktwolkendiagramm zeigt die FVC-Werte vor Therapiebeginn t_0 in blauen Punkten und die FVC-Werte während der Therapie mit Pirfenidon in roten Punkten.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

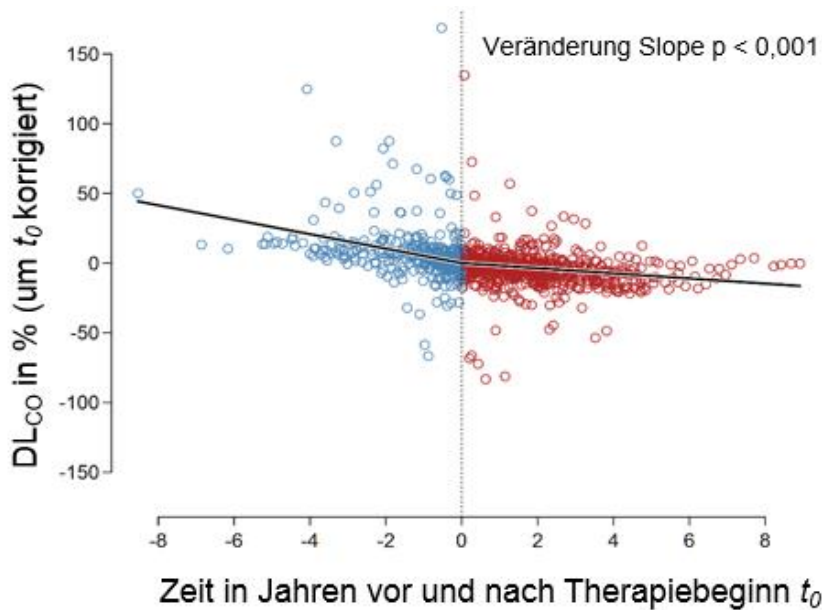


Abbildung 17: DL_{CO}-Veränderungen bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn

Das Punktwolkendiagramm zeigt die DL_{CO} in % vor Therapiebeginn t_0 mit Pirfenidon in blauen Punkten und die DL_{CO} in % während der Therapie in roten Punkten.

Abkürzungen: DL_{CO} = Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

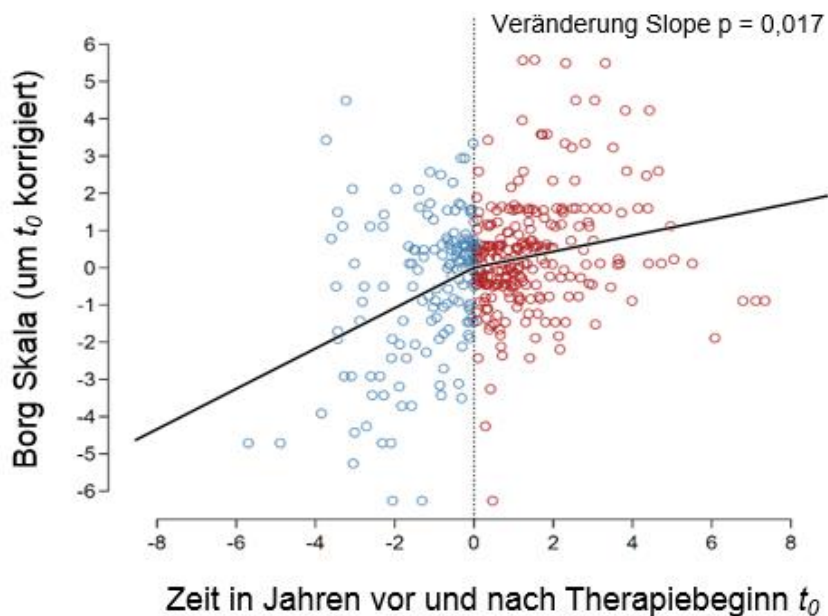


Abbildung 18: Veränderung der Borg Skala bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn

Das Punktwolkendiagramm zeigt die Werte der Borg Skala vor Therapiebeginn t_0 mit Pirfenidon in blauen Punkten und die Werte der Borg Skala während der Therapie in roten Punkten.

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

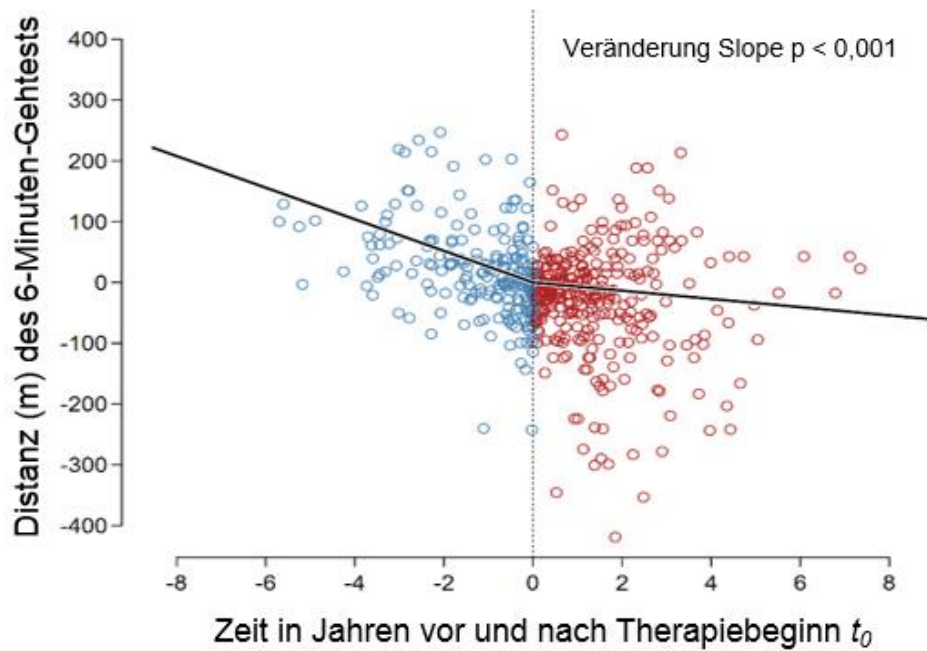


Abbildung 19: 6MWT bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn

Das Punktwolkendiagramm zeigt die Distanz der Gehstrecke in Meter (m) vor Therapiebeginn t_0 in blauen Punkten und die Distanz der Gehstrecke während der Therapie mit Pirfenidon in roten Punkten.

Abkürzungen: m = Meter

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7 Analyse der Mortalität und des Gesamtüberlebens

4.7.1 Analyse des medianen Überlebens

Die Zeit des Überlebens der Patienten wurde analysiert ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Pirfenidon t_0 . Das Studienereignis „Tod“ wurde nur dann analysiert, wenn dies während der laufenden Therapie eintrat. Im Fall einer Lungentransplantation oder Änderung des Therapieregimes wurden Patienten nicht in die Analyse eingeschlossen.

Wie sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve erkennen ließ, betrug das mediane Überleben unter der Pirfenidon-Therapie 4,82 Jahre. In Abbildung 20 sind die errechneten Werte aufgezeigt sowie die Ober- und Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls jeweils in gestrichelter Linie (Untergrenze des 95 % Konfidenz-Intervall bei 2,75 Jahren, Obergrenze kann nicht definiert werden).

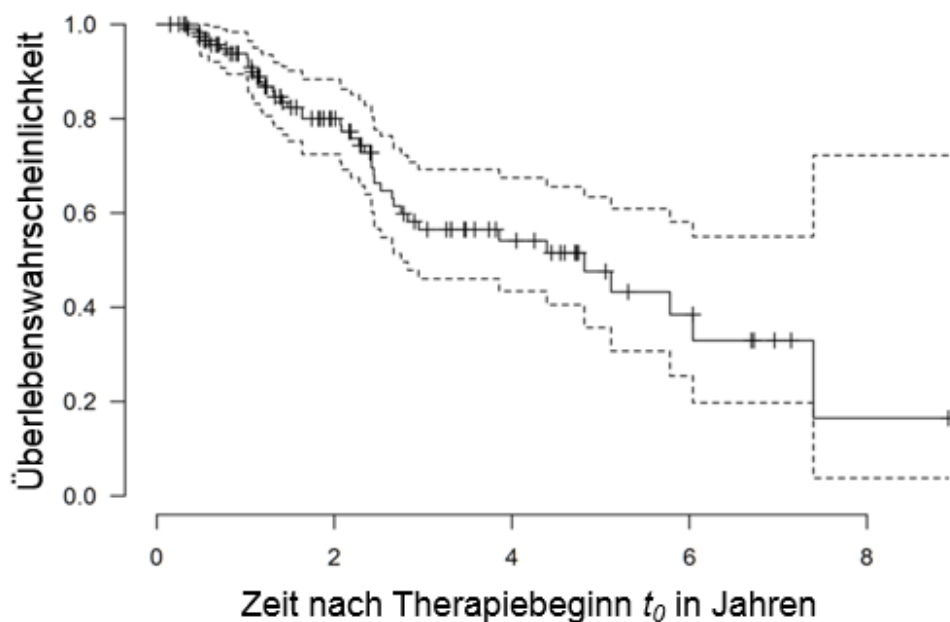


Abbildung 20: Medianes Überleben unter Pirfenidontherapie

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7.2 Überleben in Abhängigkeit des Krankheitsprogresses vor Therapiebeginn

Für die folgende Analyse wurde das Überleben der IPF-Patienten in Abhängigkeit der Progression der Erkrankung untersucht. Es wurden zwei Gruppen unterschieden:

Die Patienten, die eine jährliche FVC-Abnahme $< 10\%$ vor Therapiebeginn aufwiesen, wurden zur Gruppe „Stabile Erkrankung“ gezählt und zeigten ein besseres Gesamtüberleben als die Patienten mit einer progredienten Erkrankung (definiert als jährlicher FVC-Abfall $> 10\%$). Der Einfluss der Progression der Fibrose vor Therapiebeginn wies eine statistische Signifikanz auf ($p = 0,002$).

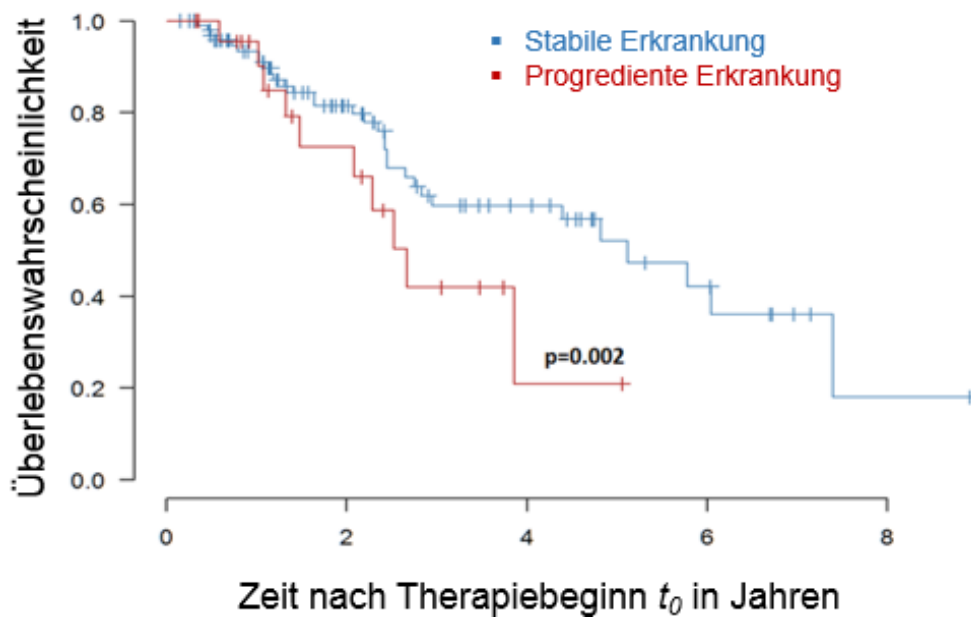


Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Krankheitsprogresses vor Therapiebeginn

Der Begriff „Stabile Erkrankung“ ist definiert als FVC-Abnahme $< 10\%$ vor Therapiebeginn (blaue Kurve). Der Begriff „Progrediente Erkrankung“ ist definiert als FVC-Abnahme $> 10\%$ vor Therapiebeginn (rote Kurve).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7.3 Überleben anhand des Patientenalters vor Therapiebeginn

Das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Alters vor Therapiebeginn wird in Abbildung 22 dargestellt. IPF-Patienten unter 60 Jahren zeigten eine längere Überlebensdauer als die Patienten, die älter als 60 Jahre waren. Dieser Effekt wies ebenfalls eine statistische Signifikanz auf ($p = 0,03$).

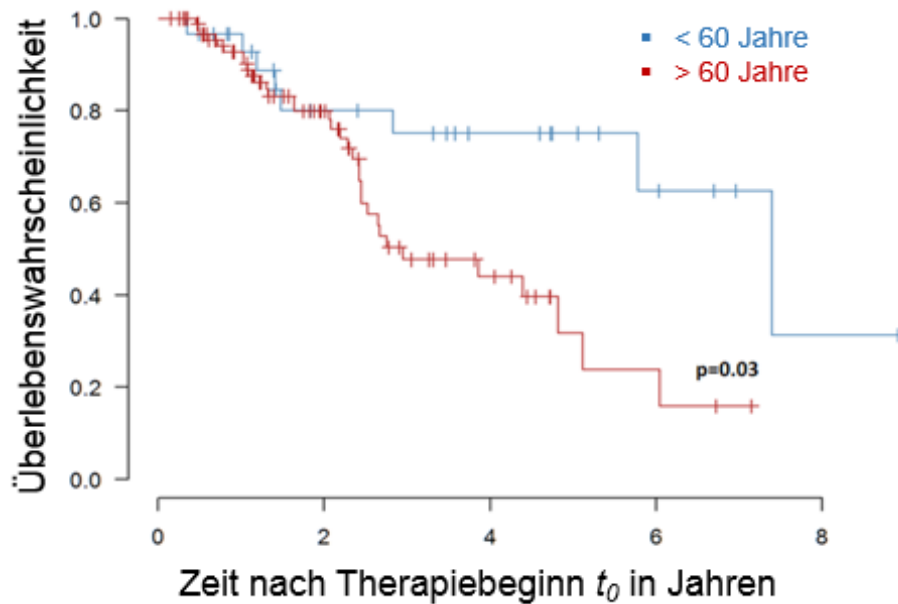


Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Patientenalters

Die rote Kurve zeigt das Überleben der Patienten > 60 Jahre. Die blaue Kurve zeigt das Überleben der jüngeren Patienten (< 60 Jahre).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7.4 Überleben in Abhängigkeit der FVC zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

Der Einfluss der FVC auf das Überleben der IPF-Patienten ist in Abbildung 23 dargestellt. Die rote Kurve zeigt das Überleben der Patienten, die eine FVC > 60% vom Soll bei Therapiebeginn aufwiesen. Die blaue Kurve zeigt das Überleben von Patienten mit einer FVC < 60% vom Soll bei Therapiebeginn.

Es konnte beobachtet werden, dass eine FVC > 60% vom Soll mit einem besseren Gesamtüberleben vergesellschaftet war, als eine FVC < 60% vom Soll. Es lag eine statistische Signifikanz vor ($p = 0,014$).

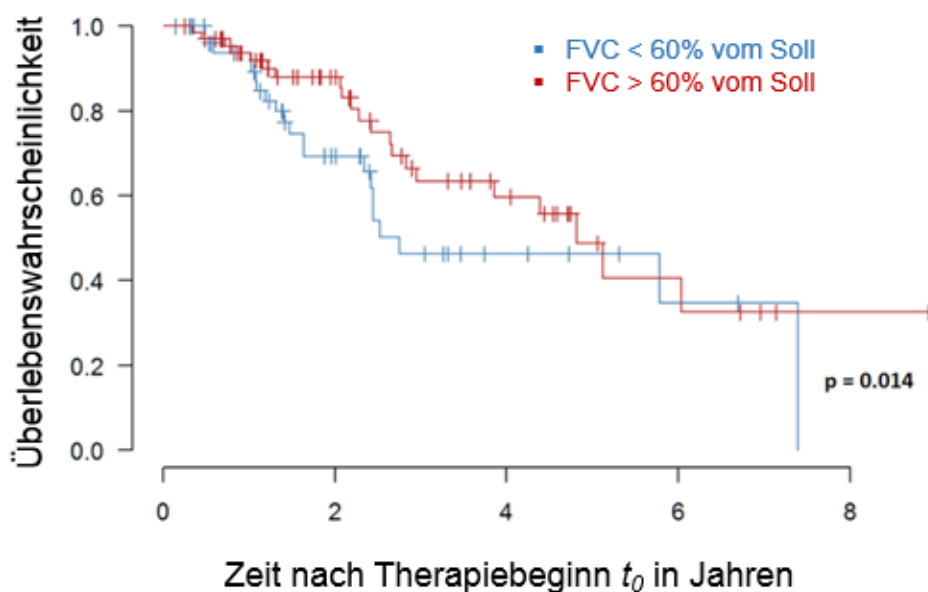


Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der FVC bei Therapiebeginn

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7.5 Überleben in Abhängigkeit des GAP-Index

In der folgenden Abbildung 24 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten anhand ihrer Zuordnung bezüglich des GAP-Index aufgeführt. Die grüne Kurve zeigt das Überleben der Patienten mit GAP I, die blaue Kurve zeigt das Überleben bei Patienten mit GAP II und die rote Kurve stellt das Überleben bei Patienten mit GAP III dar.

Mit steigendem GAP-Index zeigte sich das Überleben signifikant schlechter. Der GAP-Index wurde zum Zeitpunkt des Therapiebeginns t_0 erfasst.

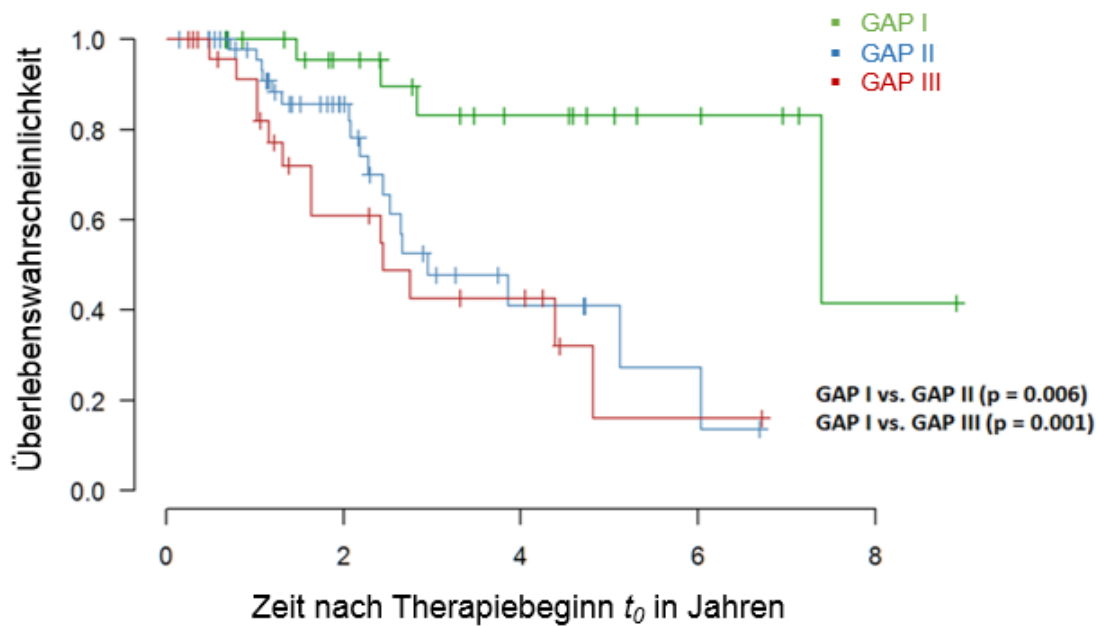


Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des GAP-Index

Abkürzungen: GAP = Geschlecht, Alter, Physiologie

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7.6 Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit der FVC-Abnahme und des GAP-Index

Im Folgenden wurde ein Scoring-System etabliert, welches über definierte Punktwerte (Score) die Wahrscheinlichkeit für das Ereignis „Tod“ darstellt. Zur besseren graphischen Darstellung wurde der Logarithmus verwendet.

Die auf der y-Achse aufgetragenen Werte von -3 bis +3 stellen das Mortalitätsrisiko dar. Der Wert „+3“ steht für eine hohe Wahrscheinlichkeit, die Zahl „0“ spiegelt eine mittlere Wahrscheinlichkeit wider und „-3“ spricht für eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit.

In Abbildung 25 wurde der Einfluss der FVC-Veränderung und des GAP-Index vor Therapiebeginn in Abhängigkeit zum Risiko-Score aufgetragen. Die Berechnungen basierten auf der Cox-Regressionsanalyse. Die Daten des Diagrammes zeigen, dass ein höherer GAP-Index sowie eine deutlichere FVC-Abnahme auch ein höheres Scoring ergeben. Je höher der Risiko-Score, desto höher ist das Mortalitätsrisiko des Patienten.

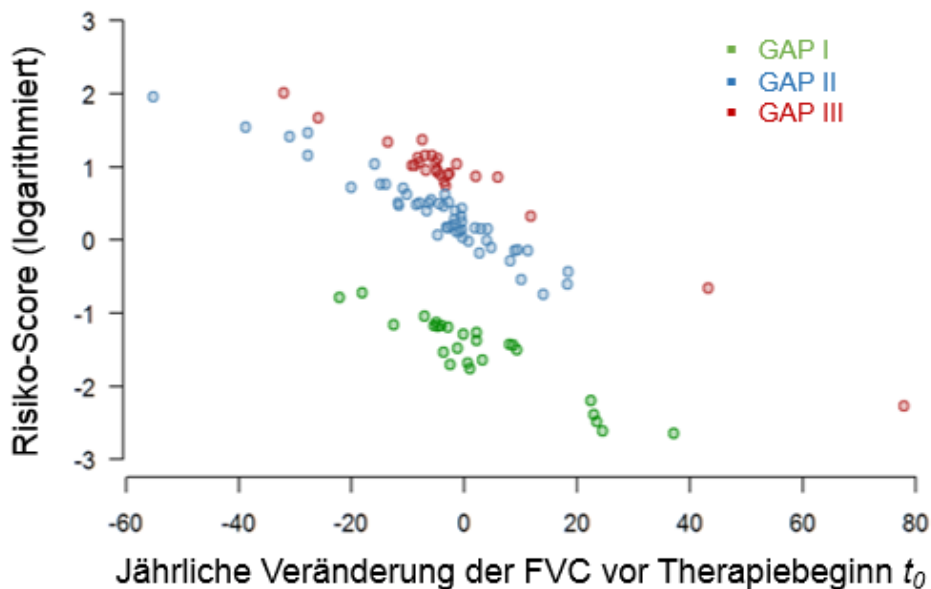


Abbildung 25: Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit der FVC-Abnahme und des GAP-Index

Das Streudiagramm mit Darstellung des Risiko-Scores zeigt, dass abhängig vom GAP-Index und der FVC-Abnahme ein höheres Mortalitätsrisiko besteht.

Abkürzungen: GAP = Geschlecht, Alter, Physiologie, FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.7.7 Jährliche FVC-Veränderungen

Um den Mittelwert der FVC-Veränderung pro Jahr aufzuzeigen, wurden die FVC-Werte eines jeden einzelnen Patienten separat in den Jahren vor und nach Therapiebeginn t_0 aufgetragen. Dies zeigt Abbildung 26. Die Mittelwerte sind als blaue bzw. rote Kurve dargestellt mit ihren 95 %-Konfidenzintervallen als Band. Im Vergleich zeigt die blaue Kurve mehr negative Werte als die rote Kurve nach Therapiebeginn. Nach Therapiebeginn zeigt sich die Kurve zunächst konstant und nach einigen Jahren (etwa 5 bis 6 Jahre) steigen diese dann an. Die Änderung der Werte im Jahr vor (Jahr -1) und im Jahr nach (Jahr +1) der Therapie schien signifikant zu sein, allerdings war $p = 0,12$.

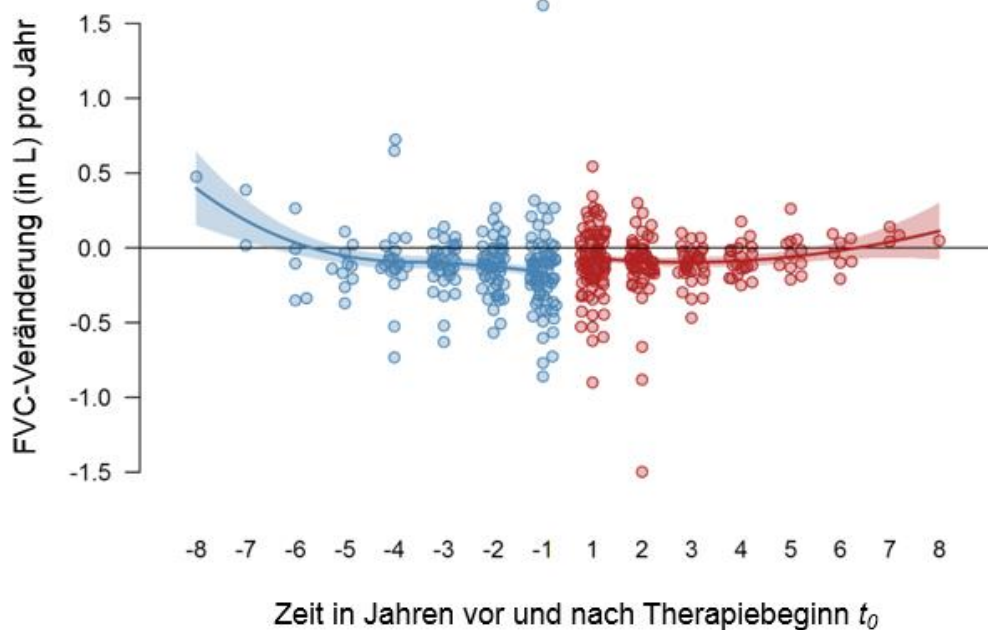


Abbildung 26: Jährliche FVC-Veränderungen (in Liter) vor und nach Therapiebeginn

Das Punktdiagramm zeigt die Werte vor Therapiebeginn (blaue Punkte) und die Werte nach Therapiebeginn (in roten Punkten). Auf der x-Achse ist das Jahr 0 nicht aufgetragen, da dieses als Referenz gewählt wurde. Das Jahr -1 bedeutet, dass hier die Veränderung ein Jahr vor Therapiebeginn aufgezeigt ist. Das Jahr +1 bedeutet, dass hier die Veränderung der FVC ein Jahr nach Therapiebeginn aufgezeigt ist.

Abkürzungen: L = Liter, FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der FVC-Veränderung pro Jahr sind folgend dargestellt:

Tabelle 7: Jährliche FVC-Veränderungen (in Liter) vor und nach Therapiebeginn

Jahr	Mittlere FVC-Abnahme (in Liter) pro Jahr	Standardabweichung
-8	0,397	0,123
-7	0,183	0,071
-6	0,035	0,040
-5	-0,054	0,027
-4	-0,091	0,023
-3	-0,102	0,020
-2	-0,126	0,016
-1	-0,164	0,020
1	-0,068	0,015
2	-0,090	0,013
3	-0,096	0,017
4	-0,087	0,018
5	-0,061	0,021
6	-0,018	0,030
7	0,040	0,054
8	0,112	0,094

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

4.7.8 Therapieansprechen in Abhängigkeit des Patientenalters

Ergänzend zur oben dargestellten Abbildung 26 wurden nun noch die FVC-Veränderungen in Abhängigkeit vom Patientenalter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns t_0 dargestellt (siehe Abbildung 27 und Abbildung 28). Nach dieser Analyse war das Ansprechen der Therapie nicht abhängig vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt t_0 .

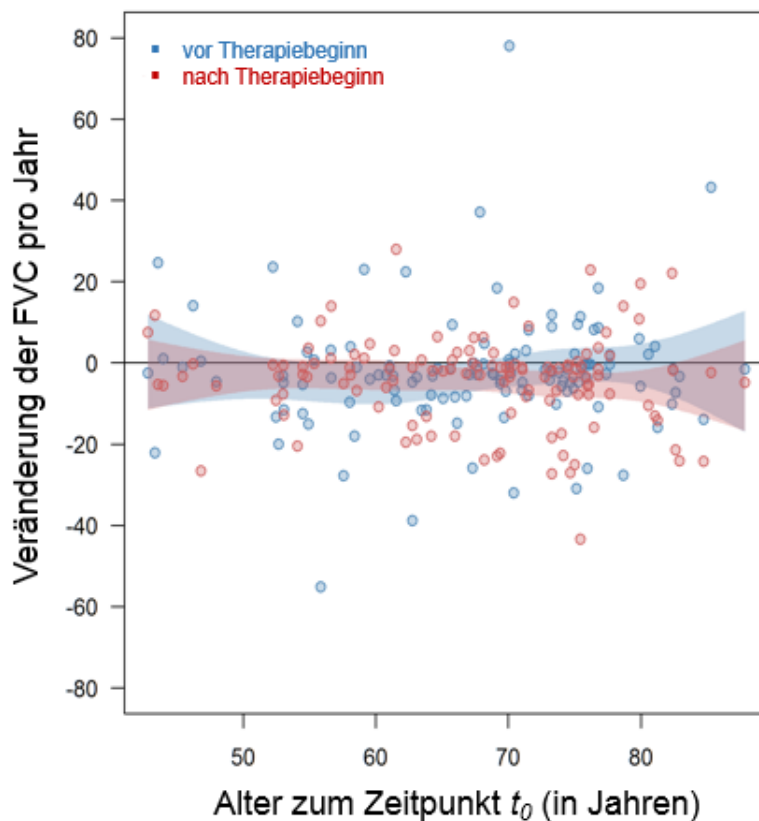


Abbildung 27: Veränderung der FVC in Abhängigkeit des Patientenalters

Die Abbildung zeigt die FVC-Veränderung vor (blau) und nach (rot) Therapiebeginn. Das farbig hinterlegte Band in rot und blau zeigt die 95%-Konfidenzintervalle. Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

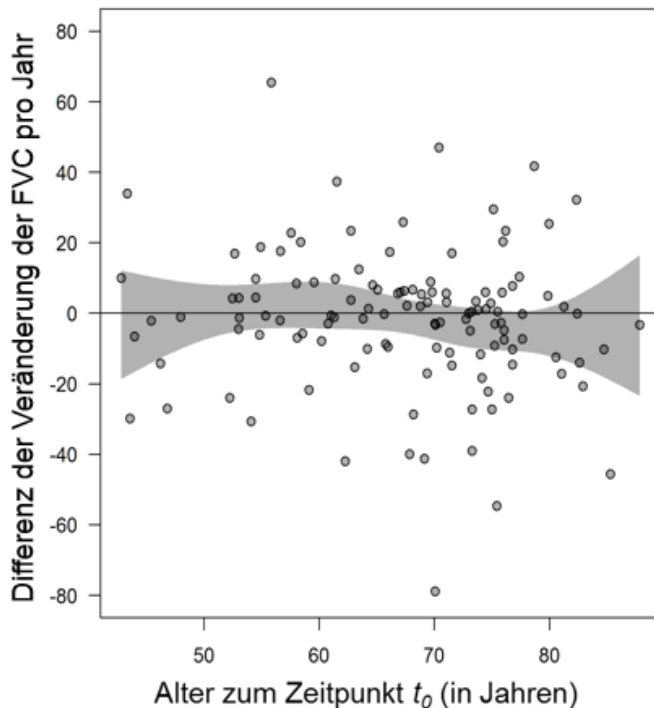


Abbildung 28: Differenz der Veränderung der FVC in Abhängigkeit des Patientenalters

Die Abbildung zeigt die Slope-Veränderung (nach – vor) der FVC. Das graue Band zeigt das 95 %-Konfidenzintervall. Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020

4.8 Individuelle Analysen einzelner Patienten

In den folgenden Abbildungen 29 bis 31 sind einige Beispiele zum individuellen FVC-Verlauf von einzelnen Patienten vor und nach Therapiebeginn mit Pirfenidon dargestellt.

Bei der in Abbildung 29 dargestellten Kurve handelt es sich um FVC-Werte einer Patientin, die bei Therapiebeginn mit Pirfenidon 61 Jahre alt war. Die Patientin hatte nie geraucht. Unter der Einnahme von Pirfenidon zeigte sich eine steigende Kurventendenz, was für die Besserung der FVC unter Therapie sprach.

Zwei Jahre nach t_0 wurde die Therapie auf Nintedanib umgestellt, weshalb hiernach keine FVC-Werte mehr vorlagen. Im Alter von 67 Jahren verstarb die Patientin.

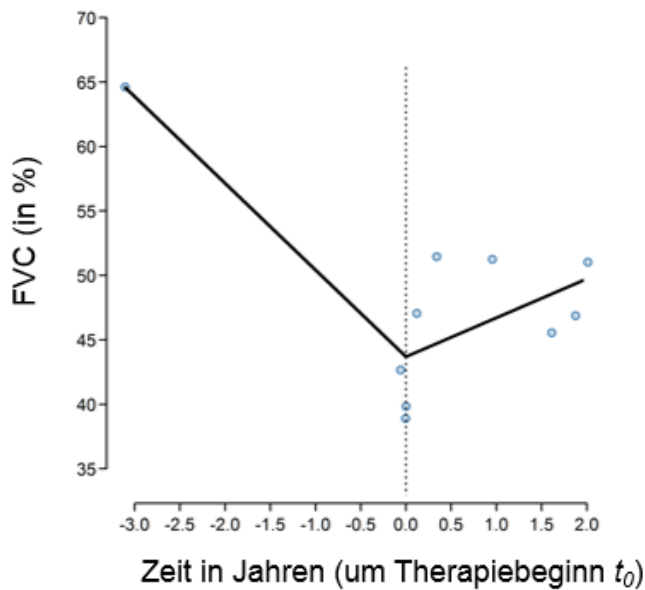


Abbildung 29: FVC-Verlauf einer weiblichen Nichtraucherin

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

In Abbildung 30 ist der Kurvenverlauf der FVC-Werte eines bei Therapiebeginn t_0 59-jährigen Patienten aufgezeigt, welcher nie geraucht hatte. Unter der Einnahme von Pirfenidon zeigte sich eine leicht steigende Tendenz der Kurve, was für eine sukzessive Besserung der FVC spricht. Daten über eine Änderung des Therapieregimes oder ein Versterben des Patienten lagen nicht vor.

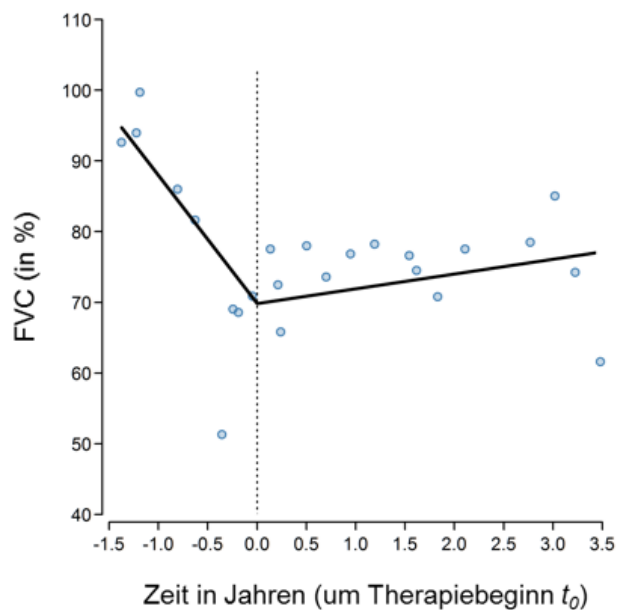


Abbildung 30: FVC-Verlauf eines männlichen Nichtrauchers

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

In Abbildung 31 zeigen sich die FVC-Werte eines männlichen Rauchers mit einem Nikotinabusus von ca. 37 pack years. Der Patient war bei Therapiebeginn t_0 mit Pirfenidon 69 Jahre alt. Der Kurvenverlauf der FVC zeigt unter der Therapie eine Abflachung der Kurve, was für eine geringere Abnahme der FVC spricht.

Nach 4 Jahren Therapie mit Pirfenidon wurde dieser Patient auf das Medikament Nintedanib umgestellt. Im Alter von 77 Jahren verstarb der Patient.

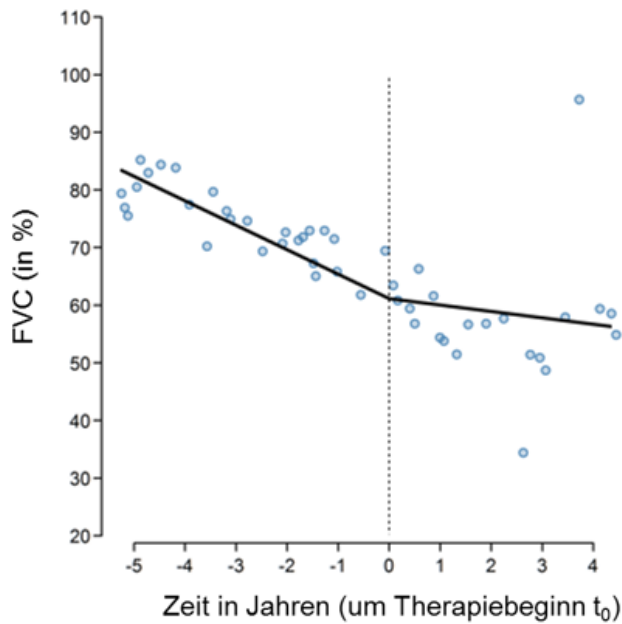


Abbildung 31: FVC-Verlauf eines männlichen Rauchers

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität

5. Diskussion

Diese Arbeit bekräftigte mit den durchgeführten Analysen die Wirksamkeit des Medikamentes Pirfenidon in einer europäischen IPF-Kohorte. Bei den für die Registerstudie rekrutierten 122 Patienten zeigte sich eine Reduktion der jährlichen Abnahme der FVC um rund 50 % unter dieser Therapie. Dies entsprach auch den Daten der prospektiven, randomisierten CAPACITY- und ASCEND-Studien (Noble et al. 2011) (King et al. 2014). Ebenfalls konnten eine signifikante Reduktion der Abnahme der DL_{CO} sowie eine Zunahme der Gehstrecke im 6MWT und eine Besserung der Borg Skala beobachtet werden (Krauss et al. 2020).

Die eingeschlossenen Datensätze waren Bestandteil einer retrospektiven Datenanalyse. Ein Vorteil dieser Registerstudie war, dass die für die Studie rekrutierten Patienten eine breite Spanne an IPF-Patienten aus dem klinischen Alltag darstellten, also einer „real world“-Kohorte entsprachen.

Mit der Annahme, dass die Diagnose der IPF im eurIPFreg den Konsensuskriterien der ATS und ERS entsprach, hatte diese Studie keine Ausschlusskriterien. Somit konnte von einer Inhomogenität bezüglich der Altersstruktur der Patienten, der Komorbiditäten, des Krankheitsprogresses und der Krankheitsdauer sowie dem Beobachtungszeitraum (bis zu 9 Jahren) ausgegangen werden, was den Selektionsbias verringerte. Obwohl dies einen Unterschied zwischen unserer Arbeit und den bisher durchgeführten Studien zeigte, schien der beobachtete Effekt von Pirfenidon (Reduktion der Abnahme der FVC von ca. 50 %) sehr ähnlich im Vergleich zu den anderen Arbeiten zu sein (Krauss et al. 2020).

Der retrospektive, nicht kontrollierte und nicht randomisierte Ansatz des Studiendesigns könnte unter Umständen als nachteilig betrachtet werden. Die Aussagekraft könnte hierdurch beeinträchtigt sein und verallgemeinert werden. Unterschiede im Betrachtungszeitraum, Bevorteilen einer Kohorte durch Versterben einzelner Patienten und Wegfall entsprechend schlechter Lungenfunktionen sowie Unsicherheiten über die notwendige Anzahl der durchgeführten Lungenfunktionen zur sicheren Beurteilung des echten Verlaufes könnten die Interpretation der Daten erschweren. Um dies wenigstens teilweise zu adressieren, wurden mehrere zusätzliche Analysen durchgeführt: Erstens eine Analyse der FVC-Steigung in Abhängigkeit der Anzahl der durchgeführten Lungenfunktionen, zweitens eine solche Analyse in Abhängigkeit des Beobachtungszeitraumes und drittens eine Analyse beschränkt auf Patienten, die

mindestens zwei Jahre überlebt hatten. In keiner der Analysen konnte ein wesentlich unterschiedliches Ergebnis ermittelt werden, sodass man den Effekt dieser Aspekte für gering erachten konnte.

Die hier durchgeführte Analyse des individuellen FVC-Verlaufes mittels Analyse der Steigung ergab entgegen unserer Erwartung keine signifikante Änderung des FVC-Verlaufes nach versus vor Therapieeinleitung. Hierfür war der individuelle FVC-Verlauf einfach zu heterogen. Eine Analyse des globalen FVC-Verlaufes unter Berücksichtigung aller Patienten ergab allerdings eine hochsignifikante Verlangsamung des FVC-Abfalls, und zwar im Prinzip eine Halbierung des FVC-Abfalls. Dieser Wert entsprach interessanterweise ziemlich genau der Effektgröße, die für Pirfenidon in den zulassungsrelevanten Studien (CAPACITY und ASCEND) festgestellt worden war. Unter „real world“-Bedingungen schien also eine ähnliche positive Beeinflussung der Lungenfunktion möglich zu sein, wie bei einem rigoros ausgewerteten, deutlich weniger komorbiden Patientengut.

Mit Blick auf die Analyse der FVC-Veränderung bei Patienten mit bereits limitierter Lungenfunktion (FVC < 80 % vom Soll), einem schnelleren Krankheitsprogress (FVC-Abnahme > 10 % pro Jahr), einem vorangegangenen Nikotinabusus sowie einem Patientenalter > 60 Jahre zeigte sich ein deutlicherer Nutzen der Therapie mit Pirfenidon. Die Behandlung löste in diesen Untergruppen einen stärkeren Effekt aus. Beispielsweise zeigte sich bei Patienten mit einem schnelleren Krankheitsprogress vor Therapiebeginn eine FVC-Abnahme von – 18 % pro Jahr. Nach Therapiebeginn konnte eine statistisch signifikante Besserung der FVC-Abnahme von ca. 16 % nachgewiesen werden (Krauss et al. 2020).

Die Daten unserer Studienkohorte zeigten mit einer DL_{CO} (% vom Soll) von 42,4 % ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und ähnelten deshalb der Population der ASCEND- und CAPACITY-Studie. Die Auswahlkriterien für die ASCEND-Studie verlangten die Diagnose der IPF und eine DL_{CO} von wenigstens 30 % vom Soll (King et al. 2014). Die CAPACITY-Studie forderte ebenfalls die Diagnose einer IPF zusammen mit einer DL_{CO} von wenigstens 35 % vom Soll (Noble et al. 2011) (Noble et al. 2016). Patienten mit einem noch fortgeschritteneren Krankheitsstadium wurden hier also ausgeschlossen. Die Arbeitsgruppe um Fang et al. konnte zeigen, dass bei Patienten mit starker Einschränkung der Lungenfunktion (DL_{CO} < 30 %) dreimal häufiger ein Progress,

eine akute Exazerbation oder der Tod eintrat als bei Patienten mit einer $DL_{CO} > 30\%$ (Fang et al. 2020).

In dieser Arbeit zeigte sich bei unseren Patienten erwartungsgemäß eine dem GAP-Stadium entsprechende Verschlechterung der Lungenfunktion mit dem größten Progress in GAP-Stadium III. Am meisten von der Pirfenidontherapie profitierte interessanterweise aber genau diese Subgruppe. Hier konnte die deutlichste Reduktion der FVC-Abnahme nachgewiesen werden (Krauss et al. 2020). In einer Arbeit von Costabel et al. konnte eine ähnliche FVC-Abnahme dargestellt werden und auch hier zeigte sich, dass fortgeschrittenere Erkrankungsstadien stärker von der Therapie profitieren konnten (Costabel et al. 2019). Ein solcher Effekt war ebenfalls in einer Übersichtsarbeit von Loeh et al. im Jahr 2015 publiziert worden (Loeh et al. 2015).

Somit blieb allerdings ein widersprüchlicher Aspekt: Obwohl GAP-III-Patienten ein deutlich besseres Ansprechen der Pirfenidontherapie zeigten, hatten diese jedoch ein schlechteres Gesamtüberleben als GAP-I-Patienten. Bei der Analyse der Auswirkung der FVC zum Zeitpunkt des Therapiebeginns konnte eine schwache, aber dennoch signifikante Besserung des Überlebens bei einer $FVC > 60\%$ vom Soll gegenüber einer $FVC < 60\%$ vom Soll aufgezeigt werden. Ähnlich war dies bei Patienten mit einem raschen Progress der Erkrankung. Patienten mit einem FVC-Abfall $> 10\%$ pro Jahr zeigten ein besseres Ansprechen der Therapie bei gleichzeitig signifikant erhöhter Mortalität (Krauss et al. 2020). Hypothetisch könnte hier angenommen werden, dass durch die Therapie mit Pirfenidon die Kollagenexpression zwar verlangsamt wird, aber bei den Erkrankten das Ungleichgewicht zwischen Kollagenaufbau und -abbau stärkeren Einfluss hat. Es dominiert die vermehrte und unkontrollierte Expression von profibrotischen Mediatoren und Proteinen der extrazellulären Matrix, dabei überwiegt durch ein hohes Turn Over die Kollagenproduktion (Ko et al. 2019). Hierdurch kommt es also weiterhin zum Krankheitsprogress, welcher folgend mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet ist.

Die Überlebenszeit wurde berechnet ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns t_0 bis zum Todeszeitpunkt, der den Endpunkt der Analyse darstellte. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten ein medianes Überleben unter Pirfenidontherapie von 4,82 Jahren.

Das mediane Überleben unter der Pirfenidontherapie lag in einer Studie von Vietri et al. bei 1606 Tagen (ca. 4,4 Jahren) und war somit vergleichbar mit dieser Arbeit (Vietri et

al. 2020). Die Arbeitsgruppe um Ley et al. berichtete, dass die Therapie mit Pirfenidon verglichen mit einem Placebo die Jahresmortalität auf 48% senken konnte. Gebessert war in dieser Übersichtsarbeit ebenfalls das progressionsfreie Überleben und es konnte eine geringere Hospitalisierungsrate aufgezeigt werden (Ley et al. 2017).

Die Prognose der IPF korrelierte in dieser Registerstudie nachweislich mit dem Patientenalter. Ältere Patienten zeigten auch in den bereits oben genannten vergleichbaren Studien insgesamt eine schlechtere Prognose. In dieser Arbeit konnte bei Patienten unter 60 Jahren bei Therapiebeginn ein besseres Gesamtüberleben festgestellt werden als in der Altersgruppe über 60 Jahre (Krauss et al. 2020).

Anhand der durchgeführten Cox-Regressionsanalysen wurde in dieser Arbeit ein Risiko-Score basierend auf der FVC-Abnahme und dem GAP-Index vor Therapiebeginn erarbeitet. Die Daten zeigten, dass ein hoher GAP-Index sowie eine rasche Abnahme der FVC vor Therapiebeginn mit einem höheren Mortalitätsrisiko vergesellschaftet waren.

Noble et al. betrachteten die Daten der Pirfenidon-Studien ASCEND und CAPACITY und konnten feststellen, dass die Anzahl der Todesfälle auf 43,8 % sank und insgesamt wiesen 59,3 % der Patienten unter der Therapie keine Abnahme der Lungenfunktion mehr auf (Noble et al. 2016).

Von Zurkova et al. konnten in einer Analyse aus dem Tschechischen EMPIRE-Register insgesamt 601 Patienten bezüglich ihres 2- und 5-Jahresüberleben und ihrer Lungenfunktion analysiert werden. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen den Jahren 2012 und 2017 eine IPF diagnostiziert bekamen. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass 63,7 % der Patienten einer Therapie mit Pirfenidon unterzogen wurden und diese Untergruppe im Beobachtungszeitraum von 12, 24 und 60 Monaten ein besseres Gesamtüberleben hatte als ihre Vergleichsgruppe, die nicht mit Pirfenidon therapiert wurden. Mehr als die Hälfte der Patienten (55,9 %) waren nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren noch am Leben. Bei den Patienten, die nicht antifibrotisch behandelt wurden, waren es nach 5 Jahren lediglich noch 31,5 % (Zurkova et al. 2019) (Krauss et al. 2020).

Nathan et al. erarbeiteten, dass 52 Wochen nach begonnener Pirfenidontherapie das Risiko der Mortalität im Vergleich zur Placebo-Gruppe deutlich niedriger ausfiel (Nathan et al. 2017). In der randomisierten Phase-III-Studie von Albera et al. wurde festgestellt, dass Pirfenidon den Progress der Verschlechterung der Lungenfunktion in verschiedenen

Krankheitsstadien aufhält. Sowohl in der Untergruppe GAP-Stadium II und III zusammen mit einer FVC < 80 % vom Soll als auch in der zweiten Gruppe GAP-Stadium I und FVC > 80 % konnte ein Aufhalten des Krankheitsprozesses nachgewiesen werden. Dazu ergänzend konnte auch in beiden Untergruppen die Abnahme der Gehstrecke im 6MWT reduziert werden (Albera et al. 2016).

Die IPF ist nach wie vor durch das Auftreten von pulmonalen Komorbiditäten wie der pulmonal-arterielle Hypertonie, dem Schlafapnoe-Syndrom oder dem Bronchialkarzinom mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet. In einem fortgeschrittenerem Krankheitsstadium ist das Überleben durch diese Begleiterkrankungen und auch durch Exazerbationen der IPF limitiert (Krauss et al. 2020). Der Einfluss der Anzahl und der Schwere der Komorbiditäten und der daraus resultierenden Polypharmazie, die wiederum Einfluss auf die Wirkung von Pirfenidon haben könnte, konnte in dieser Registerstudie nicht berücksichtigt und dargestellt werden.

Zusammenfassend ließ sich erkennen, dass die Ergebnisse unserer Arbeit den bisherigen Forschungsstand zur Effektivität der Therapie mit Pirfenidon bei der IPF ergänzen. Das Ansprechen der Therapie war stark mit dem Erkrankungsstadium assoziiert. Patienten mit einem fortgeschrittenerem GAP-Stadium sowie einem höheren Lebensalter schienen deutlicher von der Therapie zu profitieren (Krauss et al. 2020).

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) ist eine progrediente fibrosierende Lungenerkrankung mit zumeist schlechter Prognose. Derzeit stehen lediglich zwei antifibrotische Medikamente zur Behandlung zur Verfügung. In dieser Studie wurden Daten von IPF-Patienten aus dem Europäischen IPF-Register (eurIPFreg) retrospektiv erfasst, die mit dem Medikament Pirfenidon behandelt wurden. Anhand des Parameters der forcierten Vitalkapazität (FVC) der Spirometrie, welcher vor und nach Therapiebeginn analysiert wurde, wurde die Effektivität von Pirfenidon beurteilt. Ebenfalls betrachtet wurden das Gesamtüberleben der Patienten sowie die Veränderung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}), der Gehstrecke des Sechs-Minuten-Gehtests (6MWT) und der Borg Skala (Krauss et al. 2020).

Ergebnis: Zur Auswertung wurden Daten von 122 Patienten aus dem eurIPFreg, die mindestens zwei Spirometrien vor und während der Therapie mit Pirfenidon hatten, herangezogen. Im Vergleich zum Zeitraum vor der Pirfenidonbehandlung zeigte sich eine Zunahme der FVC von $+1,48 \pm 0,28$ % pro Jahr ($p < 0,001$) entsprechend einer Reduktion des jährlichen FVC-Abfalls von etwa 50 % (Krauss et al. 2020). In einer ergänzend vorgenommenen Analyse von definierten Patientenuntergruppen konnte dargestellt werden, dass vor allem Betroffene mit einer deutlicheren pulmonalen Restriktion (FVC < 80 %), mit schnellerem Krankheitsprogress (FVC-Abfall > 10 % pro Jahr), vorangegangenem Nikotinabusus und Patienten im Alter > 60 Jahre von der Therapie mit Pirfenidon profitieren. Ebenfalls konnte eine Reduktion des Abfalls der DL_{CO} gezeigt werden bei gleichzeitiger Zunahme der Gehstrecke im 6MWT ($p < 0,0001$ für beide Parameter) und ein Abflachen der Borg Skala ($p = 0,02$) (Krauss et al. 2020). Der Überlebenszeitraum der therapierten Patienten lag im Median bei 4,82 Jahren und zeigte sich abhängig von Patientenalter, Krankheitsprogress und GAP-Index (Krauss et al. 2020).

Schlussfolgerung: In der Zusammenschau erwies sich Pirfenidon als effektiv in der Verlangsamung des Abfalls der FVC und des Gasaustausches in einer europäischen „real world“-Kohorte, in der Daten über einen Zeitraum von 9 Jahren betrachtet wurden (Krauss et al. 2020). Patienten mit einer ausgeprägten Restriktion und einem rapiden Krankheitsprogress schienen deutlicher von der Therapie zu profitieren. Das Überleben in der Kohorte war abhängig vom GAP-Index und dem Alter der Patienten bei Therapiebeginn (Krauss et al. 2020).

7. Summary

Background: The progressive course of Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the reason for a rather poor prognosis of this pulmonary disease. Currently, there are only two antifibrotic substances for treatment of IPF. In this study, the information about patients receiving pirfenidone was taken from the database of the European registry for idiopathic pulmonary fibrosis (eurIPFreg). The effectiveness of pirfenidone treatment was examined by comparing the spirometric parameter of forced vital capacity (FVC) both prior and during pirfenidone therapy. Besides that, the overall survival rate was measured as well as changes regarding the lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), six-minute walking distance (6MWD) and the Borg dyspnea scale (Krauss et al. 2020).

Results: Measured values of 122 eurIPFreg patients were analysed by calculating slope-changes. All relevant people in this study had at least two pulmonary function tests prior to and after initiating therapy with pirfenidone. The results of global analysis demonstrated an average slope change of $+1.48 \pm 0.28$ % per annum (p.a) after start of treatment ($p < 0.001$), reflecting an annual reduction FVC decline of approx. 50 % under pirfenidone (Krauss et al. 2020). Additionally, patients with a more restrictive disease (FVC < 80 % pred.), with a rapid progression (FVC decline > 10% pred. p.a.), previous smokers and patients > 60 years of age seemed to benefit more from therapy with pirfenidone (Krauss et al. 2020). Analyses also showed a reduction in DL_{CO} and an increase in 6MWD (both $p < 0.0001$) as well as a flattening of Borg dyspnea scale ($p = 0.02$) (Krauss et al. 2020). The survival rate under treatment with pirfenidone was 4.82 years depending on the age of a patient, disease progression and Gender-Age-Physiology (GAP) score (Krauss et al. 2020).

Conclusions: The therapeutic effect of pirfenidone in a European “real world” IPF cohort could be shown by a decelerated decline of FVC and gas exchange with outcome data extending up to 9 years (Krauss et al. 2020). Patients with a more restrictive disease and a rapid progression seemed to benefit more from treatment with pirfenidone. Survival was depending on Gender-Age-Physiology (GAP) score and age prior to therapy (Krauss et al. 2020).

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

6MWT	Sechs-Minuten-Gehtest, <i>engl.</i> 6-minute walk test
ATS	American Thoracic Society
AZV	Atemzugvolumen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, <i>engl.</i> chronic obstructive pulmonary disease
DL _{CO}	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, <i>engl.</i> diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
eNose	elektronische Nase, <i>engl.</i> electronic nose
ERS	European Respiratory Society
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
eurIPFbank	Europäische IPF-Biobank, <i>engl.</i> European IPF biobank
eurIPFreg	Europäisches IPF-Register, <i>engl.</i> European IPF registry
FEV ₁	Einsekundenkapazität, <i>engl.</i> forced expiratory volume in 1 second
FRC	Funktionelle Residualkapazität, <i>engl.</i> functional residual capacity
FVC	forcierte Vitalkapazität, <i>engl.</i> forced vital capacity
GAP-Index	Geschlecht-Alter-Physiologie-Index, <i>engl.</i> Gender-Age-Physiology-Index
GERD	gastroösophagealer Reflux, <i>engl.</i> gastroesophageal reflux disease
HRCT	hochauflösende Computertomographie, <i>engl.</i> high-resolution computed tomography

IC	Inspiratorische Kapazität, <i>engl.</i> inspiratory capacity
IIP	Idiopathische interstitielle Pneumonie, <i>engl.</i> Idiopathic interstitial pneumonia
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung, <i>engl.</i> interstitial lung disease
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose, <i>engl.</i> idiopathic pulmonary fibrosis
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität, <i>engl.</i> inspiratory vital capacity
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie, <i>engl.</i> long-term oxygen therapy
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mPAP	pulmonal-arterieller Mitteldruck, <i>engl.</i> mean pulmonary arterial pressure
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PH	pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
py	Packungsjahre, <i>engl.</i> pack years
RV	Residualvolumen
TLC	Totale Lungenkapazität, <i>engl.</i> total lung capacity
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UIP	gewöhnliche interstitielle Pneumonie, <i>engl.</i> usual interstitial pneumonia
UKGM	Universitätsklinikum Gießen/Marburg
VC	Vitalkapazität, <i>engl.</i> vital capacity
VT	Tidalvolumen

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: UIP-Muster im HRCT.....	11
Abbildung 2: Verteilung der Veränderung der FVC-Slopes.....	25
Abbildung 3: Anzahl der Lungenfunktionen vor und nach Therapiebeginn	26
Abbildung 4: Verteilung der individuellen Slopes der FVC.....	27
Abbildung 5: Verteilung der Messwerte über dem Follow-Up-Zeitraum.....	28
Abbildung 6: Veränderung der FVC vor und nach Therapiebeginn	29
Abbildung 7: FVC-Veränderung in Abhängigkeit der Lungenfunktion vor Therapiebeginn.....	31
Abbildung 8: FVC-Veränderung anhand des Krankheitsprogresses	32
Abbildung 9: FVC-Veränderung in Abhängigkeit des FVC-Abfalls nach Therapiebeginn.....	33
Abbildung 10: FVC-Veränderung in Abhängigkeit des Raucherstatus	34
Abbildung 11: FVC-Veränderung in Abhängigkeit des Patientenalters	35
Abbildung 12: Veränderungen der FVC in Abhängigkeit des GAP-Index	36
Abbildung 13: Veränderung der DL _{CO} vor und während der Therapie	37
Abbildung 14: Borg Skala vor und während der Therapie	38
Abbildung 15: Distanz der Gehstrecke des 6MWT vor und während der Therapie	39
Abbildung 16: FVC-Veränderungen bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn	40
Abbildung 17: DL _{CO} -Veränderungen bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn	41
Abbildung 18: Veränderung der Borg Skala bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn	41
Abbildung 19: 6MWT bei Patienten mit einem Überleben von mindestens 24 Monaten nach Therapiebeginn	42
Abbildung 20: Medianes Überleben unter Pirfenidontherapie	43

Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Krankheitsprogresses vor Therapiebeginn	44
Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des Patientenalters	45
Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der FVC bei Therapiebeginn.....	46
Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des GAP-Index.....	47
Abbildung 25: Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit der FVC-Abnahme und des GAP-Index.....	48
Abbildung 26: Jährliche FVC-Veränderungen (in Liter) vor und nach Therapiebeginn	49
Abbildung 27: Veränderung der FVC in Abhängigkeit des Patientenalters	51
Abbildung 28: Differenz der Veränderung der FVC in Abhängigkeit des Patientenalters	52
Abbildung 29: FVC-Verlauf einer weiblichen Nichtraucherin.....	53
Abbildung 30: FVC-Verlauf eines männlichen Nichtrauchers	53
Abbildung 31: FVC-Verlauf eines männlichen Rauchers.....	54

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der IIP nach der Konsensuskonferenz der American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS).....	3
Tabelle 2: Schweregrad der Ventilationsstörung	9
Tabelle 3: Referenzwerte Bronchoalveoläre Lavage	12
Tabelle 4: Berechnung von GAP-Index	20
Tabelle 5: Demographische Daten	24
Tabelle 6: Ergebnisse der Bronchoalveolären Lavage	24
Tabelle 7: Jährliche FVC-Veränderungen (in Liter) vor und nach Therapiebeginn	50

8.4 Literaturverzeichnis

Ageely, Ghofran; Souza, Carolina; Boer, Kaissa de; Zahra, Saly; Gomes, Marcio; Voduc, Nha (2020): The Impact of Multidisciplinary Discussion (MDD) in the Diagnosis and Management of Fibrotic Interstitial Lung Diseases. In: *Canadian respiratory journal* 2020, S. 9026171.

Albera, Carlo; Costabel, Ulrich; Fagan, Elizabeth A.; Glassberg, Marilyn K.; Gorina, Eduard; Lancaster, Lisa et al. (2016): Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. In: *The European respiratory journal* 48 (3), S. 843–851.

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 (2002). In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 165 (2), S. 277–304.

Antoniou, Katerina M.; Margaritopoulos, George A.; Tomassetti, Sara; Bonella, Francesco; Costabel, Ulrich; Poletti, Venerino (2014): Interstitial lung disease. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 23 (131), S. 40–54.

Arish, Nissim; Petukhov, Dmytro; Wallach-Dayana, Shulamit B. (2019): The Role of Telomerase and Telomeres in Interstitial Lung Diseases: From Molecules to Clinical Implications. In: *International journal of molecular sciences* 20 (12).

Atsumi, Kenichiro; Saito, Yoshinobu; Kuse, Naoyuki; Kobayashi, Kenichi; Tanaka, Toru; Kashiwada, Takeru et al. (2018): Prognostic Factors in the Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Retrospective Single-center Study. In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 57 (5), S. 655–661.

Barratt, Shaney L.; Creamer, Andrew; Hayton, Conal; Chaudhuri, Nazia (2018): Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): An Overview. In: *Journal of clinical medicine* 7 (8). DOI: 10.3390/jcm7080201.

- Behr, J.; Günther, A.; Ammenwerth, W.; Bittmann, I.; Bonnet, R.; Buhl, R. et al. (2013): S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 67 (2), S. 81–111. DOI: 10.1055/s-0032-1326009.
- Behr, J.; Günther, A.; Bonella, F.; Dinkel, J.; Fink, L.; Geiser, T. et al. (2020): S2K-Leitlinie zur Diagnostik der idiopathischen Lungenfibrose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 74 (5), e1-e2.
- Behr, J.; Günther, A.; Kreuter, M.; Koschel, D.; Prasse, A.; Pfeifer, M.; Costabel, U. (2017a): Erfahrungen und unterstützende Hinweise zur Anwendung von Nintedanib bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 71 (9), S. 567–579.
- Behr, Jürgen (2012): Approach to the diagnosis of interstitial lung disease. In: *Clinics in chest medicine* 33 (1), S. 1–10. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.12.002.
- Behr, Jürgen; Bendstrup, Elisabeth; Crestani, Bruno; Günther, Andreas; Olschewski, Horst; Sköld, C. Magnus et al. (2016): Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 4 (6), S. 445–453. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30044-3.
- Behr, Jürgen; Günther, Andreas; Bonella, Francesco; Geißler, Klaus; Koschel, Dirk; Kreuter, Michael et al. (2017b): S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 71 (7), S. 460–474.
- Behr, Jürgen; Günther, Andreas; Bonella, Francesco; Geißler, Klaus; Koschel, Dirk; Kreuter, Michael et al. (2018): S2k-Leitlinie Idiopathische Lungenfibrose – Update zur medikamentösen Therapie 2017. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (2), S. 155–168. DOI: 10.1055/s-0043-123035.
- Clay, Emilie; Cristeau, Olivier; Chafaie, Romain; Pinta, Alexandrina; Mazaleyrat, Benjamin; Cottin, Vincent (2019): Cost-effectiveness of pirfenidone compared to all available strategies for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in France. In: *Journal of market access & health policy* 7 (1), S. 1626171. DOI: 10.1080/20016689.2019.1626171.

Collard, Harold R.; Ryerson, Christopher J.; Corte, Tamera J.; Jenkins, Gisli; Kondoh, Yasuhiro; Lederer, David J. et al. (2016): Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 194 (3), S. 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.

Collard, Harold R.; Tino, Gregory; Noble, Paul W.; Shreve, Mark A.; Michaels, Maureen; Carlson, Bruce; Schwarz, Marvin I. (2007): Patient experiences with pulmonary fibrosis. In: *Respiratory medicine* 101 (6), S. 1350–1354. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.10.002.

Costabel, Ulrich; Albera, Carlo; Glassberg, Marilyn K.; Lancaster, Lisa H.; Wuyts, Wim A.; Petzinger, Ute et al. (2019): Effect of pirfenidone in patients with more advanced idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory research* 20 (1), S. 55. DOI: 10.1186/s12931-019-1021-2.

Costabel, Ulrich; Albera, Carlo; Lancaster, Lisa H.; Lin, Chin-Yu; Hormel, Philip; Hulter, Henry N.; Noble, Paul W. (2017): An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 94 (5), S. 408–415. DOI: 10.1159/000479976.

Criée, C-P; Baur, X.; Berdel, D.; Bösch, D.; Gappa, M.; Haidl, P. et al. (2015): Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 69 (3), S. 147–164.

Dartsch, R. C.; Fink, L.; Breithecker, A.; Markart, P.; Tello, S.; Seeger, W.; Günther, A. (2019): Chronisch-fibrosierende Lungenerkrankungen : Die idiopathische pulmonale Fibrose im Spiegel ihrer Differenzialdiagnosen. In: *Der Internist* 60 (4), S. 345–361. DOI: 10.1007/s00108-019-0571-1.

Demedts, Maurits; Behr, Juergen; Buhl, Roland; Costabel, Ulrich; Dekhuijzen, Richard; Jansen, Henk M. et al. (2005): High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 353 (21), S. 2229–2242. DOI: 10.1056/NEJMoa042976.

Distler, Oliver; Highland, Kristin B.; Gahlemann, Martina; Azuma, Arata; Fischer, Aryeh; Mayes, Maureen D. et al. (2019): Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated

Interstitial Lung Disease. In: *The New England journal of medicine* 380 (26), S. 2518–2528.

Drakopanagiotakis, F.; Wujak, Lukasz; Wygrecka, Malgorzata; Markart, P. (2018): Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology* 68-69, S. 404–421. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.023.

Fang, Chuling; Huang, Hui; Guo, Jian; Ferienc, Martin; Xu, Zuojun (2020): Real-world experiences: Efficacy and tolerability of pirfenidone in clinical practice. In: *PloS one* 15 (1), e0228390.

Flaherty, Kevin R.; King, Talmadge E.; Raghu, Ganesh; Lynch, Joseph P.; Colby, Thomas V.; Travis, William D. et al. (2004): Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 170 (8), S. 904–910. DOI: 10.1164/rccm.200402-147OC.

Flaherty, Kevin R.; Wells, Athol U.; Cottin, Vincent; Devaraj, Anand; Walsh, Simon L. F.; Inoue, Yoshikazu et al. (2019): Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. In: *The New England journal of medicine* 381 (18), S. 1718–1727.

Graney, Bridget A.; Lee, Joyce S. (2018): Impact of novel antifibrotic therapy on patient outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: patient selection and perspectives. In: *Patient related outcome measures* 9, S. 321–328.

Guenther, Andreas; Krauss, Ekaterina; Tello, Silke; Wagner, Jasmin; Paul, Bettina; Kuhn, Stefan et al. (2018): The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory research* 19 (1), S. 141.

Günther, A.; Enke, B.; Markart, P.; Hammerl, P.; Morr, H.; Behr, J. et al. (2007): Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. In: *The European respiratory journal* 29 (4), S. 713–719. DOI: 10.1183/09031936.00149205.

Günther, A.; Schmidt, R.; Nix, F.; Yabut-Perez, M.; Guth, C.; Rosseau, S. et al. (1999): Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. In: *The European respiratory journal* 14 (3), S. 565–573.

Günther, Andreas; Korfei, Martina; Mahavadi, Poornima; Beck, Daniel von der; Ruppert, Clemens; Markart, Philipp (2012): Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 21 (124), S. 152–160.

Günther, Andreas; Markart, Philipp; Eickelberg, Oliver; Seeger, Werner (2006): Lungenfibrosen--ein therapeutisches Dilemma? In: *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)* 101 (4), S. 308–312. DOI: 10.1007/s00063-006-1039-3.

Haidl, P.; Jany, B.; Geiseler, J.; Andreas, S.; Arzt, M.; Dreher, M. et al. (2020): Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 74 (12), S. 813–841.

Hoepfer, M. M.; Ghofrani, H. A.; Gorenflo, M.; Grünig, E.; Schranz, D.; Rosenkranz, S. (2010): Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 (7), S. 401–414. DOI: 10.1055/s-0029-1244112.

Hutchinson, John; Fogarty, Andrew; Hubbard, Richard; McKeever, Tricia (2015): Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. In: *The European respiratory journal* 46 (3), S. 795–806.

King, Talmadge E.; Bradford, Williamson Z.; Castro-Bernardini, Socorro; Fagan, Elizabeth A.; Glaspole, Ian; Glassberg, Marilyn K. et al. (2014): A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 370 (22), S. 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.

Ko, Junsuk; Mills, Tingting; Huang, Jingjing; Chen, Ning-Yuan; Mertens, Tinne C. J.; Collum, Scott D. et al. (2019): Transforming growth factor β 1 alters the 3'-UTR of mRNA to promote lung fibrosis. In: *The Journal of biological chemistry* 294 (43), S. 15781–15794. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009148.

Kolb, Martin; Vašáková, Martina (2019): The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. In: *Respiratory research* 20 (1), S. 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1.

Krauss, Ekaterina; Gehrken, Godja; Drakopanagiotakis, Fotios; Tello, Silke; Dartsch, Ruth C.; Maurer, Olga et al. (2019): Clinical characteristics of patients with familial

idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). In: *BMC pulmonary medicine* 19 (1), S. 130. DOI: 10.1186/s12890-019-0895-6.

Krauss, Ekaterina; Tello, Silke; Wilhelm, Jochen; Schmidt, Johanna; Stoehr, Mark; Seeger, Werner et al. (2020): Assessing the Effectiveness of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Long-Term, Real-World Data from European IPF Registry (eurIPFreg). In: *Journal of clinical medicine* 9 (11).

Kreuter, Michael; Ehlers-Tenenbaum, Svenja; Palmowski, Karin; Bruhwyler, Jacques; Oltmanns, Ute; Muley, Thomas et al. (2016): Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *PloS one* 11 (3), e0151425. DOI: 10.1371/journal.pone.0151425.

Latza, Ute (Hg.) (2005): Erhebung, Quantifizierung und Analyse der Rauchexposition in epidemiologischen Studien. Robert-Koch-Institut. Berlin: Robert Koch-Inst.

Leuschner, G.; Neurohr, C. (2018): Was der Rheumatologe vom Pneumologen lernen kann. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 77 (6), S. 477–483. DOI: 10.1007/s00393-018-0507-5.

Ley, Brett; Ryerson, Christopher J.; Vittinghoff, Eric; Ryu, Jay H.; Tomassetti, Sara; Lee, Joyce S. et al. (2012): A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Annals of internal medicine* 156 (10), S. 684–691.

Ley, Brett; Swigris, Jeffrey; Day, Bann-Mo; Stauffer, John L.; Raimundo, Karina; Chou, Willis; Collard, Harold R. (2017): Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 196 (6), S. 756–761. DOI: 10.1164/rccm.201701-0091OC.

Loeh, Benjamin; Brylski, Lukas T.; Beck, Daniel von der; Seeger, Werner; Krauss, Ekaterina; Bonniaud, Philippe et al. (2019): Lung CT densitometry in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) for the prediction of natural course, severity and mortality. In: *Chest*. DOI: 10.1016/j.chest.2019.01.019.

Loeh, Benjamin; Drakopanagiotakis, Fotios; Bandelli, Gian Piero; Beck, Daniel von der; Tello, Silke; Cordani, Elisa et al. (2015): Intraindividual response to treatment with pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Am J Respir Crit Care Med* 191 (1), S. 110–113.

Lynch, David A.; Sverzellati, Nicola; Travis, William D.; Brown, Kevin K.; Colby, Thomas V.; Galvin, Jeffrey R. et al. (2018): Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 6 (2), S. 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.

Markart, P.; Hundack, L.; Ghofrani, A.; Grimminger, F.; Seeger, W.; Günther, A. (2005): Idiopathische Interstitielle Pneumonien: Pathomechanismen und Therapieoptionen. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 59 (8), S. 554–561. DOI: 10.1055/s-2005-870955.

Martinez, Fernando J.; Flaherty, Kevin (2006): Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (4), S. 315–321.

Mermigkis, Charalampos; Bouloukaki, Izolde; Antoniou, Katerina; Papadogiannis, Georgios; Giannarakis, Ioannis; Varouchakis, Georgios et al. (2015): Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 19 (1), S. 385–391. DOI: 10.1007/s11325-014-1033-6.

Meyer, F. J.; Borst, M. M.; Buschmann, H-C; Claussen, M.; Dumitrescu, D.; Ewert, R. et al. (2018): Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (10), S. 687–731.

Meyer, Keith C.; Raghu, Ganesh; Baughman, Robert P.; Brown, Kevin K.; Costabel, Ulrich; Du Bois, Roland M. et al. (2012): An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 185 (9), S. 1004–1014. DOI: 10.1164/rccm.201202-0320ST.

Nalysnyk, Luba; Cid-Ruzafa, Javier; Rotella, Philip; Esser, Dirk (2012): Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 21 (126), S. 355–361.

Nathan, Steven D.; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Glaspole, Ian; Glassberg, Marilyn K. et al. (2017): Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 5 (1), S. 33–41. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30326-5.

Neurohr, C.; Behr, J. (2009): Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 134 (11), S. 524–529. DOI: 10.1055/s-0029-1208082.

Newton, Chad A.; Batra, Kiran; Torrealba, Jose; Kozlitina, Julia; Glazer, Craig S.; Aravena, Carlos et al. (2016): Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. In: *The European respiratory journal* 48 (6), S. 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.

Noble, Paul W.; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Du Bois, Roland M.; Fagan, Elizabeth A. et al. (2016): Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. In: *The European respiratory journal* 47 (1), S. 243–253. DOI: 10.1183/13993003.00026-2015.

Noble, Paul W.; Albera, Carlo; Bradford, Williamson Z.; Costabel, Ulrich; Glassberg, Marilyn K.; Kardatzke, David et al. (2011): Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. In: *Lancet (London, England)* 377 (9779), S. 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.

Oliveira, Daniel Simões; Araújo Filho, José de Arimatéia; Paiva, Antonio Fernando Lins; Ikari, Eduardo Seigo; Chate, Rodrigo Caruso; Nomura, César Higa (2018): Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. In: *Radiologia brasileira* 51 (5), S. 321–327. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0134.

Papadogiannis, George; Bouloukaki, Izolde; Mermigkis, Charalampos; Michelakis, Stylianos; Ermidou, Christina; Mauroudi, Eleni et al. (2020): Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. DOI: 10.5664/jcsm.8932.

Plantier, Laurent; Cazes, Aurélie; Dinh-Xuan, Anh-Tuan; Bancal, Catherine; Marchand-Adam, Sylvain; Crestani, Bruno (2018): Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (147).

Purokivi, Minna; Hodgson, Ulla; Myllärniemi, Marjukka; Salomaa, Eija-Riitta; Kaarteenaho, Riitta (2017): Are physicians in primary health care able to recognize pulmonary fibrosis? In: *European clinical respiratory journal* 4 (1), S. 1290339.

Raghu, Ganesh; Anstrom, Kevin J.; King, Talmadge E.; Lasky, Joseph A.; Martinez, Fernando J. (2012): Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 366 (21), S. 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.

Raghu, Ganesh; Collard, Harold R.; Egan, Jim J.; Martinez, Fernando J.; Behr, Juergen; Brown, Kevin K. et al. (2011): An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. In: *Am J Respir Crit Care Med* 183 (6), S. 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.

Raghu, Ganesh; Remy-Jardin, Martine; Myers, Jeffrey L.; Richeldi, Luca; Ryerson, Christopher J.; Lederer, David J. et al. (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (5), e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.

Raghu, Ganesh; Richeldi, Luca (2017): Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Respiratory medicine* 129, S. 24–30. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.05.017.

Richeldi, Luca; Costabel, Ulrich; Selman, Moises; Kim, Dong Soon; Hansell, David M.; Nicholson, Andrew G. et al. (2011): Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 365 (12), S. 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.

Richeldi, Luca; Du Bois, Roland M.; Raghu, Ganesh; Azuma, Arata; Brown, Kevin K.; Costabel, Ulrich et al. (2014): Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The New England journal of medicine* 370 (22), S. 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.

Rozanski, Camilla; Mura, Marco (2014): Multi-dimensional indices to stage idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. In: *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* 31 (1), S. 8–18.

Salih, Goran Nadir; Shaker, Saher Burhan; Madsen, Helle Dall; Bendstrup, Elisabeth (2016): Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: nationwide Danish results. In: *European clinical respiratory journal* 3, S. 32608. DOI: 10.3402/ecrj.v3.32608.

Seeger, Werner; Adir, Yochai; Barberà, Joan Albert; Champion, Hunter; Coghlan, John Gerard; Cottin, Vincent et al. (2013): Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D109-16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.

Skeoch, Sarah; Weatherley, Nicholas; Swift, Andrew J.; Oldroyd, Alexander; Johns, Christopher; Hayton, Conal et al. (2018): Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. In: *Journal of clinical medicine* 7 (10). DOI: 10.3390/jcm7100356.

Strongman, Helen; Kausar, Imran; Maher, Toby M. (2018): Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. In: *Advances in therapy* 35 (5), S. 724–736. DOI: 10.1007/s12325-018-0693-1.

Taniguchi, H.; Ebina, M.; Kondoh, Y.; Ogura, T.; Azuma, A.; Suga, M. et al. (2010): Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The European respiratory journal* 35 (4), S. 821–829.

Torrise, Sebastiano Emanuele; Vancheri, Ada; Pavone, Mauro; Sambataro, Gianluca; Palmucci, Stefano; Vancheri, Carlo (2018): Comorbidities of IPF: How do they impact on prognosis. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 53, S. 6–11.

Travis, William D.; Costabel, Ulrich; Hansell, David M.; King, Talmadge E.; Lynch, David A.; Nicholson, Andrew G. et al. (2013): An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 188 (6), S. 733–748.

van Moorsel, Coline H. M.; Klooster, Liesbeth ten; van Oosterhout, Matthijs F. M.; Jong, Pim A. de; Adams, Human; van Wouter Es, H. et al. (2015): SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. In: *Am J Respir Crit Care Med* 192 (10), S. 1249–1252. DOI: 10.1164/rccm.201504-0675LE.

Vietri, Lucia; Cameli, Paolo; Perruzza, Marco; Cekorja, Behar; Bergantini, Laura; d'Alessandro, Miriana et al. (2020): Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-

life experience in the referral centre of Siena. In: *Therapeutic advances in respiratory disease* 14, 1753466620906326. DOI: 10.1177/1753466620906326.

Wells, Athol U.; Flaherty, Kevin R.; Brown, Kevin K.; Inoue, Yoshikazu; Devaraj, Anand; Richeldi, Luca et al. (2020): 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. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 8 (5), S. 453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9.

Wollin, Lutz; Distler, Jörg H. W.; Redente, Elizabeth F.; Riches, David W. H.; Stowasser, Susanne; Schlenker-Herceg, Rozsa et al. (2019): Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. In: *The European respiratory journal* 54 (3). DOI: 10.1183/13993003.00161-2019.

Zurkova, Monika; Kriegova, Eva; Kolek, Vitezslav; Lostakova, Vladimira; Sterclova, Martina; Bartos, Vladimir et al. (2019): Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. In: *Respiratory research* 20 (1), S. 16. DOI: 10.1186/s12931-019-0977-2.

8.5 Ethikantrag



Ethik-Kommission, Galfkyst. 11c, D-35385 Gießen

Prof. Dr. A. Günther
Med. Klinik II
Klinikstr. 38
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. K.L. Schmidt**

Galfkyst. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 18. September 2008
Dr. Kr./erb

AZ.: 111/08

Titel: *Europäisches IPF-Register (eurIPFreg).*

Sitzung am 04.09.08

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

Lieber Herr Kollege Günther,

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)

Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens (detaillierte Beschreibung)
- Datenschutzkonzept
- Patienten/Probanden-Information und Einwilligungserklärung, Version 1.3 vom 27.08.2008
- Patientenfragebögen „Baseline“ und „Follow-up“, Version 06-06-08
- Arztfragebögen „Baseline“ und „Follow-up“, Version 06-06-08
- Vertragsentwurf mit Teilnehmern des Forschungsvorhabens, Version 1.2 vom 13.08.08
- Consortium Agreement No. 202224, final version 2008-01-22
- Abteilungsleiter-Haftpflicht-Versicherung

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, daß Ihr bis 20.10. ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 04.09.2008:

Prof. Dr. Günther trägt vor. Das Europäische IPF-Register (eurIPFreg) wird vom Europäischen IPF-Netzwerk (eurIPFnet) aufgebaut und betreut; dies wiederum ist ein von der Europäischen Union im Rahmen des 7. Rahmenprogramms geförderter Forschungsverbund, dem derzeit 10 Universitäten und ein industrieller Partner in 5 europäischen Staaten angehören. Der Koordinator dieses Forschungsverbundes ist Prof. Günther. Das Europäische IPF-Register hat zunächst zum Ziel, möglichst umfassend den natürlichen Verlauf verschiedener Formen der idiopathischen interstitiellen Pneumonien, hier vor allem der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) und der nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) zu charakterisieren (klinisches Spektrum mit Beschwerden, Veränderungen über die Zeit, Faktoren, die eventuell auslösende oder beschleunigende Wirkung haben). Langfristig soll das Register einem besseren Verständnis der IPF dienen und zur Entwicklung neuer wirksamer Therapieansätze beitragen. Neben Informationen von den Patienten (Fragebogen) werden alle im Rahmen der Routinediagnostik erhobenen medizinischen Befunde strukturiert erfasst und in einer zentralen Datenbank gespeichert. Die Befragungen werden mehrfach durchgeführt. Blut, Lungenspülflüssigkeit, Atemproben und Gewebeproben, die im Rahmen von Routinemaßnahmen oder für Forschungszwecke gewonnen wurden, werden in einer Biobank in Gießen archiviert. Geplant sind auch genetische Untersuchungen und Genexpressionsstudien zur Erfassung eventueller genetischer Faktoren. Es wird vermutet, dass 15% der Lungenfibrosen einen genetischen Hintergrund haben. Die bisher nur in englischer Sprache vorliegenden Fragebögen werden von autorisierten Übersetzern ins Deutsche übertragen.

Die Kommission stimmt dem interessanten, für Gießen sehr wichtigen Vorhaben zu; die Betrauung von Prof. Günther mit der Funktion des Koordinators stellt für Klinikum und Fachbereich auch eine große Ehre dar.

(Ende)

Wir wünschen Ihnen für Ihr Forschungsprojekt viel Erfolg.

Herzlichen Dank!

K. L. Schmidt

Prof. Dr. K. L. Schmidt
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Bötters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Bumhard (Pharmazie); PD Dr. Gödicke (Bürgerliches Recht); Prof. Linn (Innere Medizin); Dr. Rapp (Pharmakologie); Prof. Schmidt, Vorsitzender, (Rheumatologie); Prof. Schwammle, stv. Vorsitzender (Chirurgie); Prof. Riß (Rechtsmedizin).

Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Prof. Dudeck (Informatik); Prof. Federlin, (Innere Medizin); Prof. Schapp (Bürgerliches Recht); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Prof. Lasch (Innere Medizin); Prof. Weiler (Rechtsmedizin).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigegeführten Formulars über den Beginn der Studie!

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Gaffkyst. 11c, D-35385 Giessen

Prof. Dr. A. Günther
Med. Klinik II
Klinikstr. 38
35385 Giessen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. H. Tillmanns

Gaffkyst. 11c
D-35385 Giessen
Tel.: (0541)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Giessen, 18. Januar 2011
Dr. Kr./erb

AZ.: 111/08

Titel: Europäisches IPF-Register (euriPFreg).

Amendment der Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Version 1.4 vom 22.11.2010)

Sehr geehrter Herr Prof. Günther,

Lieber Herr Günther,

die oben genannten Unterlagen wurden gemeinsam mit einem weiteren Mitglied der Kommission am 28.12.2010 besprochen. Die Ethik-Kommission hat keine Einwände, insbesondere bleibt die Qualifikation des hiesigen Prüfzentrums unberührt. Die Kommission stimmt dem Amendment zu.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender



Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Prof. Dr. A. Günther
Med. Klinik und Poliklinik II
Klinikstr. 33
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 20. März 2013
Dr. Kr./

AZ.: 111/08

Titel: *Europäisches IPF-Register (eurIPFreg).*

Amendment No. 2 zur Einverständniserklärung (Version 1.6 vom 15.02.2013)

Korrigierte Version vom 20.03.13

Sehr geehrter Herr Prof. Günther,

Lieber Herr Günther,

die oben genannten Unterlagen wurden im vereinfachten Verfahren durch den Vorsitzenden Prof. Tillmanns gemeinsam mit dem Leiter der Geschäftsstelle geprüft. Nach Eingang der korrigierten Patienteninformation Version 20.3.13 hat die Ethik-Kommission keine Einwände und stimmt dem Amendment zu.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

8.6 eurIPFreg: Patienteninformation und Einwilligungserklärung



eurIPFreg
Patientenaufklärung und Einwilligung

Seite 1 von 10

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zum Forschungsvorhaben „Europäisches IPF Register“ (eurIPFreg)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen oder bei einem direkten Verwandten wurde eine Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF), eine Nicht-Spezifische Interstitielle Pneumonie (NSIP) oder eine andere Erkrankung aus dem Formenkreis der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien diagnostiziert oder Sie gehören einer Gruppe von Patienten mit Lungenerkrankungen oder anderen Erkrankungen an, die wir aus Gründen des Vergleichs mit Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien gerne in unser Register und in unsere Biobank mit aufnehmen möchten. Wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsvorhaben bitten, über dessen Ziele und dessen Ablauf wir Sie in der nachfolgenden Patienteninformation informieren wollen. Eine solche Teilnahme ist freiwillig, Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie Ihre Einwilligung erklären. Um Sie über das Vorhaben und über die etwaigen Vorteile und Risiken Ihrer Teilnahme zu informieren, wird der verantwortliche Arzt ein ausführliches Gespräch mit Ihnen führen. Vor diesem Gespräch möchten wir Sie bitten, die **nachfolgenden Ausführungen zu lesen**. Sie können sich dadurch bereits einen eingehenden Überblick verschaffen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Version 1.6 vom 20.03.2013

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zum Forschungsvorhaben
Europäisches IPF Register (**eurIPFreg**)**

Patienteninformation

Patient/in (Name, Vorname): _____

geb. am: _____

in: _____

Zusammenfassende Darstellung des Vorhabens (Kurzversion)

Um den natürlichen Verlauf, die Risikofaktoren und die Gründe für das Entstehen der IPF und anderen Formen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie besser erforschen zu können, werden wir im Falle Ihrer Zustimmung sowohl Angaben zu Ihrem Beschwerdebild und Ihrer Lebensqualität, klinische Daten als auch die von Ihnen entnommenen Biomaterialien zentral speichern und analysieren. Der Umgang mit den Ihnen entstammenden Daten und Biomaterialien ist hierbei vertraglich geregelt. Das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers in Zusammenarbeit mit einem Ethikgremium wertet die im Register gespeicherten Daten unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten aus und wird Ergebnisse dieser Auswertungen, ohne jeglichen Bezug zu Ihrer Person, veröffentlichen. Ihre Daten sind durch die vorgesehenen Maßnahmen gesichert, d.h. aufgrund der Organisation der Datenbank und des Umgangs mit Ihren Biomaterialien ist eine Identifikation Ihrer Person durch Unbefugte nicht möglich. Im nachfolgenden ist unser Vorhaben nochmals im Detail erläutert.

Wer führt die Studie durch?

Das Europäische IPF Register (**eurIPFreg**) ist eine Registerstudie, die im Rahmen des Europäischen IPF Netzwerks (**eurIPFnet**) 2009 ins Leben gerufen wurde. Das IPF Netzwerk bestand von 2008 bis 2011 als ein von der Europäischen Kommission im Rahmen des 7. Rahmenprogramms finanzierter Forschungsverbund. Das Europäische IPF Register, dem derzeit mehrere universitäre und klinische Partner in Europa angehören, besteht dauerhaft weiter. Der Koordinator dieses Registers ist Prof. Dr. Andreas Günther, der unter folgender Adresse erreichbar ist:

Prof. Dr. A. Günther
Medizinische Klinik II
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinikstrasse 36
D-35392 Giessen
Telefon: +49 641 985 42502
Telefax: +49 641 985 42508
e-mail: andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de

Version 1.6 vom 20.03.2013

Das Europäische IPF Register wird von einem internationalen Leitungsgremium geführt. Dies sind derzeit Prof. Dr. Athol Wells, Royal Brompton Hospital London, Großbritannien, Prof. Dr. Andreas Günther, Gießen (siehe oben), Prof. Dr. Bruno Crestani, Hopital Bichat, Paris, Frankreich, Prof. Dr. Philippe Bonniaud, CHU du Bocage, Dijon, Frankreich und als Stellvertreter Prof. Dr. Carlo Vancheri, Universität Catania, Catania, Italien. In seiner Arbeit unterstützt wird dieses Leitungsgremium von einem Ethikgremium. Dieses wird von Matthias Brumhard, unabhängiger Ethikberater und Mitglied der Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, als externem Experten geleitet. Es unterstützt und berät das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers in allen Aspekten des Datenschutzes und aller relevanten ethischen Aspekte. Dem Europäischen IPF Register können auch andere europäische Wissenschaftler beitreten, insofern sie aufgrund Ihrer klinischen Erfahrung ausreichend qualifiziert sind oder sie wichtige wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten können und wollen. In diesem Fall regelt ein schriftliches Abkommen zwischen dem Europäischen IPF Register und dem Wissenschaftler vor Ort dessen Rechte und Pflichten, insbesondere hinsichtlich des Datenschutzes.

Das Fortbestehen des Europäischen IPF Registers hängt nicht unwesentlich von der finanziellen Unterstützung Dritter ab. Neben der Einwerbung von öffentlichen Mitteln zum Erhalt des Registers ist es daher auch notwendig im Rahmen industrieller Kooperationen Mittel einzuwerben, die der Durchführung wissenschaftlicher Fragestellungen und der Unterstützung der Registerarbeit dienen. Im Rahmen dieser Kooperationen können doppelt pseudonymisierte oder anonymisierte Datensätze sowie Biomaterialien in Abstimmung mit dem Leitungs- und Ethikgremium weitergegeben werden. Von diesen Daten/Proben ist nur mit sehr großem Aufwand Rückschluss auf Ihre Person möglich.

Weitere Informationen, auch speziell für Patienten, und aktualisierte Kontaktmöglichkeiten können Sie der Website des Forschungsverbundes (www.pulmonary-fibrosis.net) entnehmen.

Worum geht es in dieser Studie?

Das Europäische IPF Register, um dessen Teilnahme wir Sie hiermit bitten, hat zunächst zum Ziel, möglichst umfassend den natürlichen Verlauf verschiedener Formen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien, hier vor allem der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) und der Nicht-Spezifischen Interstitiellen Pneumonie (NSIP) zu charakterisieren. Es soll zum einen das klinische Spektrum der zu beobachtenden Beschwerden und deren Veränderungen über die Zeit erfasst werden. Andererseits sollen die Faktoren aufgedeckt werden, die zur Auslösung und zur Beschleunigung des Krankheitsgeschehens führen. Langfristig dient dieses Register also dem besseren Verständnis der auch bei Ihnen vorliegenden Erkrankung und soll zur Entwicklung neuer bzw. wirksamer Therapieansätze führen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden auch Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (z.B. Lungenkrebs, Asbest-induzierte Lungenfibrose, Exogen Allergische Alveolitis, Sarkoidose, COPD, Pulmonale Hypertonie) in das Register und die Biobank aufgenommen. Für die Aufdeckung zugrunde liegender genetischer Veränderungen bei familiär gehäuft auftretenden Lungenfibrosen ist auch die genetische Untersuchung von Angehörigen der betroffenen Patienten vorgesehen, die daher ebenfalls in das Register und die Biobank aufgenommen werden.

FÜR PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER INTERSTITIELLER PNEUMONIE

Um dieses Ziel zu erreichen, werden wir Sie mittels eines Fragebogens nicht nur ausführlich zu Ihrer Krankheitsgeschichte befragen, sondern werden auch die im Rahmen der Routinediagnostik erhobenen medizinischen Befunde strukturiert erfassen und in einer zentral in unserem Auftrag geführten Behandlungsdatenbank speichern. Um den Verlauf Ihrer Erkrankung gut beschreiben zu können, werden wir die Befragung nicht nur einmalig, sondern mehrfach durchführen. Schließlich möchten wir auch Blut, Lungenspülflüssigkeit, Atemproben und/oder Gewebeproben, die entweder im Rahmen von ärztlichen Routinemaßnahmen oder speziell für Forschungszwecke gewonnen werden, zentral in einer Biobank in Gießen archivieren. In Verbindung mit den gespeicherten klinischen Daten dienen diese Biomaterialien der Aufdeckung neuer Mechanismen der Entstehung der Erkrankung auf molekularer Ebene und sind unverzichtbarer Bestandteil für die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte.

An Blutproben werden wir ebenfalls genetische Untersuchungen und Genexpressionsstudien durchführen mit dem Ziel, die Faktoren zu identifizieren, die eine sichere diagnostische Einordnung der Erkrankung mittels eines Bluttestes erlauben. Außerdem wollen wir, vor allem bei familiär gehäuften Fällen einer IPF bzw. einer NSIP, neue genetische Verfahren anwenden, um die für die Auslösung der Erkrankung verantwortlichen Gene zu identifizieren.

Grundsätzlich könnten bei der Untersuchung Ihrer oben genannten Biomaterialien durchaus Beobachtungen gemacht werden, die für Sie und Ihre Verwandten von großer Bedeutung sein können. So könnte z.B. eine Genveränderung identifiziert werden, die ursächlich für Ihre Erkrankung ist und nach deren Vorhandensein man im Falle einer familiären Häufung Ihrer Erkrankung durchaus auch bei Ihren nächsten Verwandten fahnden könnte, ohne dass dies als solches bereits eine verbesserte Behandlungsmöglichkeit darstellen würde. Andererseits könnte das Nachweisen bestimmter Genveränderungen aber auch mit der Möglichkeit der Entwicklung zielgerichteter und somit besserer Behandlungsformen einhergehen, einer Entwicklung, von der Sie ggf. auch profitieren könnten. Schließlich könnten ein oder mehrere Faktoren erkannt werden, die eine zuverlässige Aussage zum weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung möglich machen. In einem solchen Fall könnte also der weitere Verlauf Ihrer Erkrankung besser vorhergesehen werden, was z.B. im Falle einer angestrebten Lungentransplantation durchaus wichtig wäre, andernfalls allerdings auch für Sie belastend sein kann, wenn das Ergebnis weniger positiv ausfällt und Behandlungsalternativen weiterhin fehlen.

Je mehr Patienten sich bereit erklären an diesem Register teilzunehmen, desto besser wird die Aussagekraft der ausgewerteten Daten und desto höher wird die Chance sein, tatsächlich ein besseres Verständnis der bei Ihnen vorliegenden Erkrankung zu erlangen und ggf. neue therapeutische Verfahren zu entwickeln.

Worum bitten wir Sie?

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, bitten wir Sie nach Aufnahme in die Studie um folgendes:

- Ausfüllen eines relativ umfassenden Fragebogens, dessen Beantwortung etwa 1 Stunde Zeit in Anspruch nehmen wird und der die – unserer Meinung nach –

relevanten Informationen zu Ihrer Vorgeschichte und auch Ihre Lebensqualität erfasst.

- Ihre Einwilligung, dass Ihr behandelnder und aufklärender Arzt uns wesentliche, zeitgleich erhobene klinische Untersuchungsbefunde (Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Blutuntersuchungen, Spiegelungen der Atemwege, Ultraschalluntersuchungen, Lungenfunktionen, Belastungstests etc) mitteilen und uns die Bilder der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) übermitteln darf.
- Ihre Übereignung von Proben, die im Rahmen von Routineeingriffen durch den von Ihnen genannten behandelnden Arzt entnommen wurden und für die weitere Behandlung nicht mehr benötigt werden. Zu den Proben, die im Rahmen von Routinemaßnahmen gewonnen werden, und die wir gerne zentral in unserer Biobank archivieren möchten, gehören unter anderem die sogenannte Lungenspülflüssigkeit (Lavageflüssigkeit) sowie nicht mehr benötigte Gewebeproben von offenen Lungenbiopsien, die im Rahmen diagnostischer Untersuchungen gewonnen wurden oder auch Lungengewebe nach einer erfolgten Lungentransplantation, das sonst üblicherweise entsorgt wird.
- Ihre Spende und Übereignung von Proben, die Ihnen vom aufklärenden Arzt zusätzlich für Forschungszwecke entnommen werden. Zu den Biomaterialien, um deren Spende wir speziell für dieses Forschungsvorhaben bitten, gehören Blutproben (15-20ml) sowie ausgeatmete Luftproben und kondensierte Flüssigkeiten Ihres Atemwegstraktes. Die Blutproben werden in der Regel im Rahmen der Routineblutentnahmen entnommen, eine zusätzliche Punktion einer Vene ist in den meisten Fällen also nicht erforderlich. Luftproben und kondensierte Flüssigkeiten (Atemkondensat) werden nicht-invasiv durch einfaches Sammeln der ausgeatmeten Atemluft erhalten. Diese Entnahmen werden im Verlauf der Studie mehrfach durchgeführt werden.

Ihr Recht auf informationelle Selbstbestimmung bleibt von der Übereignung unberührt, d.h. wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen, werden alle von Ihnen entnommenen Biomaterialien faktisch anonymisiert.

- Nach Aufnahme in das Register in regelmäßigen Abständen (optimalerweise alle 3 Monate, mindestens aber einmal jährlich) das Ausfüllen eines weiteren Fragebogens, dessen Beantwortung etwa 15min Zeit in Anspruch nimmt und in dem einige der bei der Aufnahme in die Studie erfragten Aspekte und Ihre Lebensqualität abgefragt werden.
- Ihre Einwilligung, dass Ihr behandelnder und hier aufklärender Arzt ebenfalls einen Fragebogen ausfüllen und an uns weiterleiten darf, um den Verlauf Ihrer Erkrankung so gut wie möglich darzustellen.
- Ihre Einwilligung in die Übersendung von evtl. in der Zwischenzeit angefertigten, hochauflösenden Computertomographie Bildern durch den aufklärenden Arzt.
- Ihre Einwilligung die erhobenen Daten/Auswertungen Ihrer Daten in pseudonymisierter oder anonymisierter Form, also ohne erkennbare Verbindung zu Ihrer Person, an Dritte weiterzugeben. Dies beinhaltet auch die eventuelle Weitergabe an Industriepartner.

Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir keine zeitliche Begrenzung der Teilnahme im Register vorsehen, da wir alle Phasen der Erkrankung im Register entsprechend erfassen wollen.

Die Teilnahme an dieser Studie/diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf Ihre medizinische Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen. Umgekehrt können aber auch Sie aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn es medizinische oder organisatorische Gründe notwendig machen.

Welche Vorteile sind mit der Teilnahme an dieser Studie verbunden?

Mit der Teilnahme an dieser Studie sind zunächst keine direkten Vorteile verbunden. Als am Register teilnehmender Patient werden Sie automatisch über die mögliche Teilnahme an klinischen Studien informiert, wenn Sie die hierfür festgesetzten Eingangskriterien erfüllen und dies wünschen. Schließlich würden Sie auch möglicherweise von neuen Erkenntnissen zur Entstehung Ihrer Erkrankung profitieren, falls Sie dies wünschen. Sollten im Verlauf der Studie solche wichtigen, neuen Erkenntnisse bekannt werden, würden Sie nach Rücksprache mit dem Ethikgremium darüber umgehend informiert werden und im Zweifelsfall auch eine mögliche Abklärung dieser Faktoren in ihrem individuellen Fall angeboten werden. Dies würde auch für evtl. Ergebnisse genetischer Tests zutreffen, falls Sie einer Durchführung solcher Tests zustimmen und auch über diese Ergebnisse informiert werden möchten. Sollten hier relevante Ergebnisse erzielt werden, wird das Ethikgremium zusammen mit dem Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers darüber entscheiden, wie Sie über diese Ergebnisse zu unterrichten sind und welche begleitenden Maßnahmen (z.B. eine humangenetische Beratung) Ihnen parallel hierzu anzubieten sind.

FÜR PATIENTEN MIT ANDEREN ERKRANKUNGEN

Im Gegensatz zu den Patienten mit Idiopathischen Interstitiellen Pneumonien werden wir in Ihrem Fall nur die wesentlichen klinischen Daten erfassen. Außerdem möchten wir, falls möglich, die entweder im Rahmen von ärztlichen Routinemaßnahmen (Blut, Lungenspülflüssigkeit, Atemproben und/oder Gewebeproben) oder speziell für Forschungszwecke (nur Blutentnahmen) gewonnenen Proben zentral in einer Biobank in Gießen archivieren. An Blutproben werden wir ebenfalls genetische Untersuchungen und Genexpressionsstudien durchführen mit dem Ziel, die Faktoren zu identifizieren, die eine sichere diagnostische Einordnung der einzelnen Formen der Idiopathischen Interstitiellen Pneumonie mittels eines Bluttestes erlauben. In Verbindung mit den gespeicherten klinischen Daten dient dies letztlich dem Vergleich wichtiger Ergebnisse zwischen Patienten mit Idiopathischer Interstitieller Pneumonie und solchen mit anderen Erkrankungen auf der Ebene einer vergleichbaren Altersstruktur oder eines ähnlichen Schweregrades.

FÜR ANGEHÖRIGE VON PATIENTEN MIT FAMILIÄR GEHÄUFT AUFTRETENDER LUNGENFIBROSE (IPF/NSIP)

Für die sichere Identifizierung der genetischen Faktoren, die für das Auftreten der Lungenfibrose in Ihrer Familie verantwortlich sind, benötigen wir von Ihnen entweder Blut oder Zellen der Mundschleimhaut. Parallel hierzu bitten wir Sie um Ausfüllen des

Patientenfragebogens, eine klinische Untersuchung durch die Ärzte unseres Zentrums und eine Lungenfunktionsuntersuchung. Ihre klinischen Daten wie auch die Biomaterialien werden wie die Ihrer Angehörigen behandelt.

FÜR ALLE TEILNEHMER

Welche Risiken sind mit einer Teilnahme an dieser Studie verbunden?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Die meisten Blutproben sollen im Rahmen der Routinediagnostik entnommen werden, das heißt, dass bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Venenpunktion notwendig sein sollte und Ihnen hierüber auch keine zusätzlichen Risiken entstehen sollten. Sollte ausnahmsweise einmal eine separate Blutentnahme erforderlich sein, könnten sich an der Einstichstelle, an der die Blutproben entnommen werden, kleinere Blutergüssen entwickeln. Die Menge des abgenommenen Blutes wird eine Gesamtmenge von 30-40ml nicht überschreiten (~ halbes kleines Wasserglas).

Ihre Daten und Proben sind gesichert

Die für die Verarbeitung Ihrer Daten verantwortliche Stelle ist die Justus-Liebig-Universität Gießen, an der der Koordinator des Europäischen IPF Registers, Herr Prof. Dr. A. Günther, tätig ist (Kontakt siehe oben). Die Daten verarbeitende Stelle kann entsprechend dem Konsortialvertrag auch bei einem anderen Mitglied des Europäischen IPF Registers angesiedelt werden. Derzeit ist dies nicht vorgesehen. Sie können jederzeit über die Website des Konsortiums (www.pulmonary-fibrosis.net) feststellen, wer aktuell die datenverarbeitende Stelle ist.

Aus Datenschutzgründen werden Ihre medizinischen Daten und Ihre identifizierenden Daten (insbesondere Name, Adresse und vollständiges Geburtsdatum) getrennt an zwei verschiedenen Stellen gespeichert:

- Die oben aufgeführten und medizinisch relevanten Daten, also Ihre Vorgeschichte, die medizinischen Befunde, die Behandlungsarten, die verordneten Medikamente und die Probanden werden in einer zentralen Behandlungsdatenbank in pseudonymisierter Form (d. h. Ihre identifizierenden Daten, insbesondere Name und Adresse werden durch eine Kenn-Nummer ersetzt) gespeichert. Eine Identifikation Ihrer Person ist anhand des Pseudonyms alleine nicht möglich. Diese zentrale Behandlungsdatenbank wird in unserem Auftrag in einem privaten Rechenzentrum geführt. Wir stellen sicher, dass das Rechenzentrum einen angemessenen Standard an Datenschutz und Datensicherheit einhält.
- Getrennt von diesen medizinischen Daten werden Ihre identifizierenden Daten und Ihre Kenn-Nummer in der Universität München gespeichert. Diese personenbezogenen Daten (Kontaktdaten) werden vertraulich behandelt. Ihre Kontaktdaten werden benötigt, um Sie evtl. zu einem späteren Zeitpunkt kontaktieren und über relevante Ergebnisse der durch diesen Forschungsverbund durchgeführten Untersuchungen, wie auch eine mögliche Teilnahme an weiteren klinischen Studien, informieren zu können (falls Sie dem zustimmen).

Nur ein begrenzter Personenkreis hat Zugang zu Ihren Daten. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt und dürfen nur für das Forschungsvorhaben verwendet werden. Zu Ihren in München gespeicherten Kontaktdaten hat nur ein kleiner, autorisierter Kreis von Mitarbeitern

Zugang und zwar auch nur dann, wenn dies durch ein Votum des durch einen unabhängigen Experten geleiteten Ethikgremiums (s.o.) und dem Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers einvernehmlich beschlossen worden ist. Ihre Kontaktdaten werden zu keiner Zeit an eine andere, dritte Stelle weitergegeben werden.

Zur Qualitätssicherung kann Monitoren ein Zugangsrecht zu den Daten für einen begrenzten Zeitraum eingeräumt werden, hierzu ist ein Beschluss des Leitungsgremiums des Europäischen IPF Registers notwendig. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die Ihnen entnommenen Blut-, Lungenspül- und Gewebeproben sowie die Atemluft- und Atemkondensatproben, zusammengefasst also die Ihnen entnommenen Biomaterialien, werden zentral in der Universität Gießen gesammelt und den im Rahmen des Europäischen IPF Registers geplanten wissenschaftlichen Untersuchungen zugeführt. Die Ihnen entnommenen Proben werden hierbei ebenfalls pseudonymisiert, also unter einer Kenn-Nummer, zentral gelagert und bearbeitet. Die diese Proben betreffenden Daten werden in der zentralen Behandlungsdatenbank unter dieser Kenn-Nummer gespeichert.

Zur Durchführung bestimmter wissenschaftlicher Fragestellungen kann eine Weitergabe der von Ihnen entstammenden Biomaterialien – wie auch klinischer Daten – notwendig sein. Anträge auf wissenschaftliche Analysen der Biomaterialien und Daten des Europäischen IPF Registers können auch von Forschungsgruppen und Institutionen außerhalb des Europäischen IPF Registers an das Leitungsgremium gestellt werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Weitergabe von Biomaterialien und Daten an industrielle Dritte möglich. Auch in diesem Fall wird dies – je nach Fragestellung – in entweder pseudonymisierter oder gar in vollständig anonymisierter Form erfolgen. Über eine solche Weitergabe von klinischen Daten oder Biomaterialien für wissenschaftliche Zwecke entscheidet das Leitungsgremium des Europäischen IPF Registers nach Beratung durch das Ethikgremium des Europäischen IPF Registers.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen. Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie haben das Recht, zu jeder Zeit die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu widerrufen oder personenbezogene Daten löschen zu lassen, soweit nicht gesetzliche Bestimmungen dem entgegenstehen.

Wenn Sie von der Studie zurücktreten, aber auch im Falle der Beendigung des Forschungsvorhabens, werden keine weiteren Daten mehr von Ihnen erhoben oder Biomaterialien gesammelt. Alle bereits vorhandenen Daten und Biomaterialien werden durch irreversible Löschung der Personen-gebundenen Datensätze faktisch anonymisiert. Dies bedeutet, dass danach ein Bezug dieser Daten und Biomaterialien zu Ihrer Person nicht mehr möglich ist.

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zum Forschungsvorhaben
Europäisches IPF Register (eurIPFreg)**

Einwilligungserklärung

Patient/in (Name, Vorname): _____

geb. am: _____

in: _____

(Das Original der Einwilligungserklärung bleibt beim Prüfarzt, der Patient erhält die Kopie der Einwilligungserklärung. Die Patienteninformation bleibt beim Patienten)

Ich habe mir anhand des ausgehändigten Aufklärungsbogens einen Überblick über die klinische Studie verschafft.

Anschließend hat am _____ um _____ Uhr Dr. _____, erreichbar unter der Tel.Nr. _____ ein ausführliches Gespräch mit mir geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie, vor allem

- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind, vor allem

- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie/Forschungsvorhaben erhalten, und mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Anschließend wurde mir ausreichend Zeit gewährt, um in Ruhe über meine Teilnahme nachzudenken. Derzeit habe ich keine weiteren Fragen.

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie/dem oben genannten Forschungsvorhaben. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben freiwillig ist, mir durch eine Ablehnung der Teilnahme keine Nachteile entstehen und dass ich das Recht habe, die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden.

Ich bin mit der in der Patienteninformation dargestellten Erhebung, Speicherung, Verarbeitung und Übermittlung von Angaben über meine Gesundheit und Biomaterialien im Rahmen der Studie „Europäisches IPF Register“ einverstanden.

Ich bin ebenfalls mit der Einsichtnahme in meine personenbezogenen Daten zur Überprüfung durch autorisierte Mitarbeiter der zuständigen in- und ausländischen Kontrollbehörden und des Auftraggebers im Rahmen ihrer Aufgaben einverstanden. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Über meine Datenschutzrechte wurde ich informiert.

_____, den _____, _____
 <Ort> <Datum> <Patient>

Ich erkläre hiermit ausdrücklich, dass ich dem Europäischen IPF Register alle Eigentumsrechte an allen bereits früher durch meine behandelnden Ärzte (namentliche Nennung) entnommenen Biomaterialien übertrage, ferner auch alle Eigentumsrechte an den mir künftig durch den aufklärenden Arzt für diese Studie entnommenen Biomaterialien.

ja () nein ()

Unabhängig von der grundsätzlichen Teilnahme an der Studie bin ich mit der Durchführung genetischer Tests an den mir entnommenen Biomaterialien einverstanden

ja () nein ()

Ich erkläre hiermit ausdrücklich meinen Wunsch, im Falle des Vorliegens neuer und relevanter genetischer Untersuchungen an den mir entstammenden Biomaterialien über diese Erkenntnisse in geeigneter Form aufgeklärt zu werden

ja () nein ()

Ich erkläre hiermit ausdrücklich meinen Wunsch, über klinische Studien, die der Überprüfung der Sicherheit und / oder Wirksamkeit bestimmter Medikamente dienen und für die ich aufgrund des Status meiner Erkrankung prinzipiell in Frage kommen würde, informiert zu werden.

ja () nein ()

Ich wünsche ebenfalls über neue, im Rahmen der Forschungsaktivitäten des Europäischen IPF Registers, gewonnene Erkenntnisse aufgeklärt zu werden, falls diese an den mir entstammenden Biomaterialien gewonnen worden sind und Aussagen über den weiteren Verlauf meiner Erkrankung erlauben.

ja () nein ()

_____, den _____, _____
 <Ort> <Datum> <Patient>

_____, den _____, _____
 <Ort> <Datum> <aufklärender Arzt>

8.7 eurIPFreg: Basis Patienten Fragebogen



European Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (eurIPFreg)

Basis Patienten Fragebogen

Liebe Patientin, lieber Patient!

Wir möchten Sie bitten, den folgenden Fragebogen sorgfältig und gewissenhaft auszufüllen. Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Werkzeug, um die korrekte Diagnose Ihrer Erkrankung zu stellen und Ihre Beschwerden genau zu erfassen. Diese Daten werden Grundlage für das Register der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) sein, an dem Sie teilnehmen. Wir sind Ihnen sehr dankbar für Ihre Mithilfe, Geduld und Anstrengung beim Beantworten unserer Fragen. Wenn in den Fragen mehrere Möglichkeiten zur Auswahl stehen, markieren Sie bitte die zutreffendste. Sollten Sie hinsichtlich der Bedeutung einer einzelnen Frage unsicher sein, fragen Sie bitte Ihr Behandlungsteam. Der von Ihnen ausgefüllte Fragebogen wird später eingelesen werden und die enthaltenen Daten werden automatisiert in die Datenbank übernommen. Aus diesen Gründen ist es wichtig, dass Sie Kreuze in die vorgegeben Kästchen (und nicht daneben) machen und auch bei den Fragen, bei denen Sie Zahlen oder Text angeben können, möglichst gut leserlich in Druckschrift innerhalb der Kästen die Einträge vornehmen. Andernfalls müssten wir die Fragebögen per Hand eingeben was eine erhebliche Arbeitsbelastung darstellen würde.

Wir, das wissenschaftliche Team des europäischen eurIPFnet, möchten uns bei Ihnen für Ihre Hilfe und Ihr Vertrauen in unsere Arbeit bedanken. Durch Ihre Unterstützung hoffen wir, den natürlichen Verlauf Ihrer Erkrankung besser beschreiben und Risikofaktoren für das Voranschreiten der Erkrankung identifizieren zu können.

Herzlichst Ihr

eurIPFnet - Team



0 0



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

European Registry for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (eurIPFreg)

Basis Patienten Fragebogen

Allgemeine Daten

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen:

1. Wie groß sind Sie?

--	--	--

cm

2. Wie schwer sind Sie?

--	--	--

kg

3. Bitte nennen Sie uns Ihr Geburtsdatum:

--	--	--	--	--	--	--	--

mm/yyyy

4. Bitte nennen Sie uns Ihr Geschlecht:

Mann Frau

5. Aus welchem ethnischen Hintergrund entstammen Sie?

Mutter: Kaukasisch

Afrikanisch

Inder / Indio

Asiatisch

Pazifik / Polynesier

Aboriginee

Inuit

Vater: Kaukasisch

Afrikanisch

Inder / Indio

Asiatisch

Pazifik/ Polynesier

Aboriginee

Inuit

Art und Entwicklung Ihrer Beschwerden

6. Ich leide unter Luftnot seit:

--	--	--	--	--	--	--	--

mm/yyyy

7. Die Luftnot entwickelte sich schleichend?

nein ja

oder akut?

nein ja

8. Das Gefühl von Luftnot begann mit einer "nicht auskurierten Erkältung" mit Grippe-ähnlichen Symptomen (Fieber, Kopfschmerzen, schmerzende Muskeln und Gelenke, Husten).

nein ja

9. Markieren Sie bitte, welche Aussage am besten das Ausmaß Ihrer Luftnot beschreibt:

Grade	Ausmaß der Luftnot, bezogen auf die Tätigkeiten
<input type="radio"/> 1	Luftnot nur bei stärkster Belastung
<input type="radio"/> 2	Kurz andauernde Luftnot bei leichter Belastung
<input type="radio"/> 3	Beim Gehen muss ich langsamer als Altergenossen gehen oder ich muss Pausen einlegen um Luft zu holen
<input type="radio"/> 4	Beim Gehen in der Ebene muss ich nach ca. 100m oder einigen Minuten eine Pause einlegen
<input type="radio"/> 5	Luftnot bereits beim Ankleiden oder zu luftnötig um das Haus verlassen zu können



--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

22. Hautveränderungen? nein ja
- Hautausschlag? nein ja
- Knötchen? nein ja
23. Werden Ihre Hände leicht kalt und verfärben sie sich in der Kälte? nein ja
24. Fühlt sich Ihre Haut verhärtet an? nein ja
25. Haben Sie vergrößerte Lymphknoten bemerkt? nein ja
26. Haben Sie vergrößerte Speicheldrüsen bemerkt? nein ja
27. Leiden Sie unter Mundtrockenheit? nein ja
28. Leiden Sie unter trockenen Augen? nein ja
29. Haben Sie Probleme beim Schlucken? nein ja
30. Leiden Sie unter Kopfschmerzen? nein ja
31. Haben Sie Sehstörungen? nein ja
32. Leiden Sie unter Niesen, brennenden Augen und Schnupfen? nein ja
33. Verspüren Sie beim Atmen Schmerzen in der Brust? nein ja
34. Bemerken Sie Herzstolpern oder starkes Herzklopfen in Ruhe oder unter Belastung? nein ja
35. Haben Sie unbeabsichtigt mehr als 2 kg an Gewicht verloren? nein ja
36. Haben Sie andere Beschwerden? nein ja

Wenn ja, bitte angeben: _____

Rauchen

37. Sind Sie aktiver Raucher? nein ja
- Wenn ja, was rauchen Sie?
- Zigarette nein ja
- Zigarre nein ja
- Pfeife nein ja
- Marihuana (Haschisch) nein ja
- Andere nein ja
38. Haben Sie jemals geraucht? nein ja
- Zigarette nein ja
- Zigarre nein ja
- Pfeife nein ja
- Marihuana (Haschisch) nein ja
- Andere nein ja



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

39. Falls Sie aktiv rauchen oder Zigaretten in der Vergangenheit geraucht haben:

Geben Sie bitte die Zeitspanne des Rauchens an:

Vom bis zum Lebensjahr

Geben Sie bitte auch die durchschnittliche Zahl der Zigaretten an, die Sie am Tag geraucht haben:

- weniger als 5
- 5 - 10
- 10 - 15
- 15 - 20
- 20 - 25
- 25 - 30
- 30 - 35
- 35 - 40
- mehr als 40

Vorhergehende Atemwegs- oder Lungenkrankheiten

Hatten Sie jemals eine oder mehrere der folgenden Krankheiten:

- | | | |
|---|----------------------------|--------------------------|
| 40. Nasennebenhöhlenentzündungen, heftige Erkältungen? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| 41. Häufige Mandel-/Halsentzündungen, häufige Heiserkeit? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| 42. Chronische Bronchitis? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Wenn ja, seit wann? | <input type="text"/> | (yyyy) |
| 43. Lungenemphysem? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Wenn ja, seit wann? | <input type="text"/> | (yyyy) |
| 44. Heuschnupfen oder Milchschorf während der Kindheit? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Wenn ja, seit wann? | <input type="text"/> | (yyyy) |
| 45. Asthma bronchiale mit Beginn in der Kindheit? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Wenn ja, seit wann? | <input type="text"/> | (yyyy) |
| 46. Asthma bronchiale mit Beginn im Erwachsenenalter? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Wenn ja, seit wann? | <input type="text"/> | (yyyy) |



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

47. Rippenfellentzündung (Pleuritis)? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
48. Lungenentzündung (Pneumonie)? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
49. Tuberkulose? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
50. Sarkoidose? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
51. Exogen allergische Alveolitis /Hypersensitivitätspneumonitis (Farmerlunge, Vogelhalter-/ Taubenhalterlunge)? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
52. Staublunge (Silikose)? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
53. Lungenembolie? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
54. Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)
55. Sind Sie jemals über lange Zeit künstlich beatmet worden? nein ja
 Wenn ja, wann? (yyyy)

Andere Erkrankungen

Hatten Sie jemals eine oder mehrere der folgenden Krankheiten:

56. Krebs? nein ja
 Wenn ja, bitte das betroffene Organ und den Zeitpunkt der Diagnose angeben:
- a - Speiseröhre / Magen / Dickdarm nein ja
 wenn ja, Diagnose in: (yyyy)
- b - Bauchspeicheldrüse nein ja
 wenn ja, Diagnose in: (yyyy)
- c - Leber nein ja
 wenn ja, Diagnose in: (yyyy)
- d - Lunge oder Luftröhre nein ja
 wenn ja, Diagnose in: (yyyy)



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

e - Stimmbänder, Hals, Mund oder Rachen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
f - Brust	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
g - Gebärmutter/-hals	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
h - Prostata	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
i - Niere, Blase	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
j - Mittelfeld (Mediastinum)	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
k - Schilddrüse	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
l - Lymphom / Lymphdrüsen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
m - Leukämie (Blutkrebs)	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
n - Hirn und Hirnhäute	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
o - Knochen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	
p - Andere Formen von Krebs	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Wenn ja, Diagnose in:	[][][][] (yyyy)	

Wenn ja, bitte angeben: _____

57. Augeninfektionen?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Netzhautablösung?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
grauer Star (Linsentrübung)?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Glaukom (grüner Star)?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
Eingeschränktes Sehvermögen?	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls leer

58. Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion?
Kropf? nein ja
 nein ja
59. Leiden Sie unter Kopfschmerzen oder Migräne? nein ja
60. Leiden Sie unter Bluthochdruck?
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
61. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall? nein ja
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
62. Leiden Sie an koronarer Herzerkrankung (verengte Herzkranzgefäße)? nein ja
Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt? nein ja
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
63. Hatten Sie jemals eine Herzmuskelentzündung (Myokarditis)? nein ja
Herzinsuffizienz (Herzschwäche)? nein ja
Herzfehler? nein ja
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
64. Haben Sie Herzrhythmusstörungen (z.B. Herzstolpern, schneller Puls)? nein ja
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
65. Bemerkten Sie Schwellungen der Beine?
geschwollene Augen? nein ja
nächtliches Wasserlassen? nein ja
Wenn ja, seit wann: (yyyy)
66. Leiden Sie unter Sodbrennen? nein ja
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
67. Haben oder hatten Sie Magen- oder Darmgeschwüre? nein ja
Wenn ja, Erstdiagnose: (yyyy)
- Haben Sie einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Sodbrennen und Husten bemerkt?
 nie manchmal immer
- Müssen Sie mit erhöhtem Kopfende schlafen?
 nie manchmal immer
- Bemerkten Sie nach dem Aufwachen einen sauren Geschmack im Mund?
 nie manchmal immer
68. Leiden Sie unter Durchfall oder Verstopfung? nein ja



--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

69. Haben oder hatten Sie jemals Gelbsucht? nein ja
 Gallencholek? nein ja
 Gallensteine? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
70. Haben Sie Schmerzen beim Wasserlassen? nein ja
 Haben Sie Blutbeimengungen bemerkt? nein ja
 Sind bei Ihnen Nierensteine bekannt? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
71. Hatten Sie jemals urogenitale Infektionen? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
72. Sind bei Ihnen Geschlechtserkrankungen bekannt? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
73. Besteht bei Ihnen Rheumatismus? nein ja
 eine entzündliche Bindegewebserkrankung? nein ja
 oder Gefäßentzündung? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
74. Leiden Sie unter schweren Depressionen oder einer Psychose? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
75. Leiden Sie unter Krampfanfällen? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)
76. Haben Sie Schlafstörungen? nein ja
 Wenn ja, Erstdiagnose:

--	--	--	--

 (yyyy)

Bitte bewerten Sie das Risiko bei bestimmten Alltagssituationen einzudösen

- | | | | | |
|--|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| - Sitzen und Lesen | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - Fernsehen | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - Sitzen in der Öffentlichkeit (z.B. Theater, Konferenz) | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - Als Beifahrer im Auto für eine Stunde ohne Pause | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - Hinlegen zum Ausruhen am Nachmittag | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - Sitzen und mit jemandem sprechen | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - Ruhig sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |
| - In einem Auto, im Stau stehend | <input type="radio"/> nie | <input type="radio"/> gering | <input type="radio"/> mäßig | <input type="radio"/> hoch |



--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

Familiengeschichte

85. Sind irgendwelche der folgenden Krankheiten bei Ihren nächsten Verwandten (Mutter/Vater/Großeltern/Kinder/Tante/Onkel/Neffen) aufgetreten:

- | | | |
|---|----------------------------|--------------------------|
| a - dieselben Beschwerden wie bei Ihnen? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| b - Tuberkulose? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| c - Sarkoidose? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| d - Asthma bronchiale? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| e - Exogen Allergische Alveolitis (Farmerlunge, Vogelhalter/Taubenhalterlunge)? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| f - Lungenfibrose? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| g - Allergien? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| h - Bindegewebige Systemerkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatische Erkrankungen)? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |

Umweltfaktoren

86. Leben Sie momentan in dem Haus oder in der Wohnung, in dem/r Sie auch gewohnt haben, als sich die Luftnot bei Ihnen entwickelt hat? nein ja

87. Trifft bezüglich des häuslichen Umfelds, in dem sie sich am Beginn der Luftnot aufgehalten haben, eine oder mehrere der folgenden Aussagen zu:

- | | | |
|---|----------------------------|--------------------------|
| Wasserschaden oder feuchte Wände/Decken? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Schimmelpilze (z.B. hinter Tapeten, Badezimmer, bei der Arbeit)? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Haben Sie einen Wintergarten, zahlreiche Zimmerpflanzen, einen Zimmerspringbrunnen oder Hydrokultursysteme? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Haben Sie eine Klimaanlage? | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |

88. Hatten Sie in der Zeit, als Ihre Beschwerden begonnen haben, Kontakt zu ...

Vögeln? nein ja

Wenn ja bitte bewerten Sie die folgenden Aussagen:

- | | | |
|---|----------------------------|--------------------------|
| Ich halte oder hielt die Vögel selbst. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich hatte Kontakt zu den Vögeln in anderen Haushalten. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich habe unmittelbar nach dem Kontakt zu Vögeln eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich habe einige Stunden nach Kontakt mit Vögeln eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich hatte Atembeschwerden nach Kontakt mit anderen Tieren. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich habe unmittelbar nach dem Kontakt mit diesen Tieren eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich habe einige Stunden nach Kontakt mit diesen Tieren eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |

Landwirtschaft? nein ja

Bei ja bitte zutreffendes ankreuzen:

- | | | |
|--|----------------------------|--------------------------|
| Ich hatte wenig Kontakt mit Landwirtschaft. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich hatte regelmäßig Kontakt mit Landwirtschaft. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich hatte häufig Kontakt mit Landwirtschaft. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich habe unmittelbar nach dem Kontakt mit Landwirtschaft eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |
| Ich habe einige Stunden nach Kontakt mit Landwirtschaft eine Verschlimmerung der Atembeschwerden bemerkt. | <input type="radio"/> nein | <input type="radio"/> ja |

18567



00



--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

89. Zu Ihren Freizeitaktivitäten: Sind oder waren sie gelegentlich mit einer der folgenden Aktivitäten, bei der Staub, Gas oder Rauch auftritt, beschäftigt:

- a - Verarbeitung Asbest-haltiger Materialien (z.B. Zementasbest, Eternit?) nein ja
- b - Holzverarbeitung? nein ja
- c - Gärtnern mit Düngern, Torf, oder Spritzmitteln? nein ja
- d - Glassarbeiten? nein ja
- e - Pilzpflanzen? nein ja
- f - Metallverarbeitung? nein ja

90. Haben oder hatten Sie jemals zu einem der folgenden Stoffe Kontakt (entweder bei der Arbeit oder zu Hause):

- Wolfram? nein ja
- Titan? nein ja
- Beryllium? nein ja
- Kobalt? nein ja

Berufliche Tätigkeit

Betrachten Sie bitte die folgende Liste von Berufstätigkeiten und geben Sie an, ob und wann Sie in einem solchen Umfeld gearbeitet haben.

91. Erfassung der Tätigkeiten anhand der Art der Tätigkeit:

Führten Sie eine oder mehrere der folgenden Tätigkeiten in Ihrem Berufsleben durch?

- Anbauen und Ernten von Pflanzen nein ja
wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)
- Hegen und Züchten von Tieren nein ja
wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)
- Jede Art von Bauarbeiten nein ja
wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)
- Herstellung von Produkten (außer Essen) nein ja
wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)
- Materialverarbeitung nein ja
wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)
- Nahrungsmittelherstellung oder -verarbeitung nein ja
wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

noch Frage 91

- Handelstätigkeit	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Service und Kundenberatung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Behandlung oder Pflege von Tieren oder Menschen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Erziehung und Lehre	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Künstlerisch gestaltend, fotografierend oder malend	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Zeichnen oder Entwerfen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Montage und Installation	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Reparieren aller möglichen Güter	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Warenkontrolle, Warenprüfung und Untersuchung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Reinigung von Textilien oder Räumen?	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Bürotätigkeiten wie z.B. Dokumentation oder Schreibarbeiten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			
- Kontrolle und Navigation von Maschinen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja					
wenn ja von:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>					bis:
	(yyyy)		(yyyy)			



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

noch Frage 91

- Transport von Waren aller Art nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Lagerung und Verpackung von Waren nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Programmierung und Nutzung von Computern nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- andere nein ja

Wenn ja, bitte nachfolgend
aufführen: _____

92. Erfassung der Tätigkeit an Hand der Arbeitsstätte

Arbeiteten oder arbeiten Sie an einem oder an mehr als einem der folgenden
Arbeitsstätten in Ihrem Berufsleben?

- Werkstatt oder Fabrik nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Verkaufsraum nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Arbeiten in Außenanlagen (urbanes Umfeld) nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Arbeiten im natürlichen Umfeld nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Erziehungseinrichtungen nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Soziale Einrichtungen nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Medizinische Einrichtungen nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Labore oder technische Prüfstellen nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

noch Frage 92

- Hotels oder Restaurants nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- in Büros oder Privaträumen von Kunden nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Mobiler Arbeitsplatz (Auto, LKW etc.) nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Büro nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- anderer Arbeitsplatz nein ja

Wenn ja, bitte nachfolgend aufführen: _____

93. Erfassung der Tätigkeit durch die Art des Materials oder der Ausrüstung

Benutzen oder benutzen Sie eine oder mehrere der folgenden Materialien oder Ausrüstungen in Ihrem Berufsleben?

- Baumaterialien nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Chemische oder synthetische Produkte nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Jede Art von Plastik nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Elektrische oder elektronische Materialien/Ausrüstung nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Auto, LKW, Zug, Schiff oder andere Transportsysteme nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)

- Glas, Keramik oder Juwelen nein ja

wenn ja von:

--	--	--	--

 bis:

--	--	--	--

(yyyy) (yyyy)



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

noch Frage 93

- Holz oder Papier	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Lebensmittel	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Medizinische, wissenschaftliche oder optische Instrumente oder Prüfvorrichtungen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Menschen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Metalle	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Entwürfe und Blaupausen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Gesetze, Regelungen, Normen und Verträge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Maschinenparks	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Textile Gewebe, Schnüre, Leder oder Mäntel	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Tiere oder Pflanzen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Materialien notwendig für Zeichnen, Schreiben oder Entwerfen	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)
- Büromaschinen und Materialien	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja
wenn ja von: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	bis: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	(yyyy)	(yyyy)



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

noch Frage 93

- Informationen und Medien	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja								
wenn ja von: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> bis: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>									(yyyy) (yyyy)
- Fremdsprachen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja								
wenn ja von: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> bis: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>									(yyyy) (yyyy)
- Maschinen und Werkzeuge	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja								
wenn ja von: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> bis: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>									(yyyy) (yyyy)
- andere	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja								

Wenn ja, bitte

nachfolgend präzisieren: _____

94. Ist bei Ihnen eine Berufserkrankung anerkannt worden nein ja

Wenn ja, wählen Sie aus der folgenden Liste aus:

- Silikose aufgrund von Silikateexposition (Steinstaub)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)
- Silikose in Verbindung mit Tuberkulose	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)
- Erkrankung des Rippenfells oder der Lunge aufgrund von Asbest	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)
- Aluminium-bedingte Lungenerkrankung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)
- Hartmetall-bedingte Lungenerkrankung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)
- Beryllium-bedingte Lungenerkrankung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)
- Thomasphosphat*-bedingte Lungenerkrankung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose: <table border="1" style="display: inline-table; width: 40px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>					(yyyy)

* = Phosphate, Silikate and Calciumoxid, Eisenoxid, Manganoxide sowie Spuren von Vanadium



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bitte PID eintragen, falls Leer

noch Frage 94

- Nickel-bedingte Lungenerkrankung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (yyyy)				
- Lungenerkrankung aufgrund von Kontakt mit Kokereirohgasen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (yyyy)				
- Chronisch obstruktive Bronchitis oder Emphysem der Steinkohlenarbeiter	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (yyyy)				
- Lungenkrebs ausgelöst durch Siliziumdioxid (SiO ₂) in Verbindung mit Silikose oder Silikotuberkulose	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (yyyy)				
- Hypersensitivitätspneumonitis / Exogen allergische Alveolitis (Farmerlunge, Vogelhalterlunge)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (yyyy)				
- Obstruktive Atemwegserkrankung aufgrund von allergisierenden Stoffen (Friseur oder Bäckerasthma)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja				
Wenn ja, Jahr der Diagnose:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (yyyy)				

95. Bitte bewerten Sie die folgenden Aussagen:

Ich arbeite noch.	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja							
Ich bin krank geschrieben.	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja							
wenn ja, seit wann:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> . <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (mm.yyyy)							
Ich bin vorzeitig aufgrund meiner Lungenerkrankung im Ruhestand seit:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> . <table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> (mm.yyyy)							
Ich bin nicht aufgrund meiner Lungenerkrankung im Ruhestand seit dem Alter von:	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td> </td><td> </td></tr></table> (yy)							



8.8 Publikations- und Kongressverzeichnis

Publikationen:

Assessing the Effectiveness of Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Long-Term, Real-World Data from European IPF Registry (eurIPFreg). Krauss E, Tello S, Wilhelm J, Schmidt J, Stoehr M, Seeger W, Dartsch RC, Crestani B, Guenther A. J Clin Med. 2020 Nov 22;9(11):3763. doi: 10.3390/jcm9113763.

Kongressbeiträge:

Die Dissertation wurde als Abstract/Poster bei folgenden Kongressen präsentiert:

- American Thoracic Society (ATS) International Conference 2019 in Dallas, Texas (USA): Analysis of Effectiveness of Pirfenidone in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Based on Real World Data from European IPF Registry
- European Respiratory Society (ERS) Virtual International Congress 2020, Wien: Assessing the effectiveness of pirfenidone in changing the natural course of idiopathic pulmonary fibrosis: the data from European IPF Registry (eurIPFreg)

8.9 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

8.10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Dissertation unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Günther danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die fachkundige Unterstützung. Ohne seine Ideen und Ratschläge wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Ekaterina Krauss für die außerordentlich freundliche und hilfsbereite Betreuung. Ihre Geduld und jederzeitige Verfügbarkeit bei Fragen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Der gesamten Arbeitsgruppe „Interstitielle Lungenerkrankungen“ danke ich für die stetige Auskunfts- und Hilfsbereitschaft. Besonders zu erwähnen ist hier Frau Bettina Paul, die eine große Unterstützung im Hinblick auf die Verwaltung der großen Anzahl der Patientendaten war und nie den Überblick verloren hat.

Ein Dank auch an meine Freunde, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums und der Arbeit an der Dissertation motiviert und auch mal für die notwendige Ablenkung gesorgt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Sie hatten, ebenso wie meine Schwester, in jeder Lebenslage ein offenes Ohr für mich und standen mir immer zu Seite.

Ebenfalls danken möchte ich auch meinem Ehemann, der die ganzen Jahre immer an meiner Seite gewesen ist, mich durch emotionale Höhen und Tiefen meiner bisherigen Laufbahn begleitet und mir immer eine Schulter zum Anlehnen geschenkt hat.

Nicht zuletzt danke ich unserem Sohn Jakob, da er mir in seinen ersten Lebensmonaten genug Zeit ließ, diese Arbeit abzuschließen.