

**Klinische und funktionelle
Charakteristika von Patienten mit
nicht klassifizierbarer interstitieller
Lungenerkrankung: Langzeit-Follow-up-Daten
aus dem Europäischen Register für
idiopathische pulmonale Fibrose**

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

vorgelegt von Mustapha, El-Guelai
aus Lamjaara / Marokko

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Günther

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. H. Gall

Tag der Disputation: 04.12.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Idiopathische interstitielle Pneumonie	2
1.1.1	Definition.....	2
1.1.2	Klassifikation.....	2
1.2	Nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (uILD).....	4
1.2.1	Definition der uILD.....	5
1.2.1.1	Fallbeispiel 1	6
1.2.1.2	Fallbeispiel 2	10
1.2.2	Epidemiologie der uILD.....	15
1.2.3	Klinik der uILD	15
1.2.4	Diagnostik der uILD.....	16
1.2.4.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	16
1.2.4.2	Labordiagnostik.....	16
1.2.4.3	Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie, Bodyplethysmographie)	17
1.2.4.4	6-Minuten-Gehtest in der uILD-Diagnostik.....	18
1.2.4.5	Screening auf pulmonale Hypertonie	18
1.2.4.6	Bildgebende Diagnostik	19
1.2.4.7	Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage.....	20
1.2.4.8	Histologische ILD-Diagnostik	21
1.2.4.9	Biomarker.....	22
1.2.4.10	Multidisziplinäre Konferenz	23
1.2.5	Therapie der uILD	23
1.2.5.1	Pharmakologische Therapie	23
1.2.5.2	Weitere therapeutische Ansätze	24
1.2.5.2.1	Sauerstofftherapie	24
1.2.5.2.2	Impfungen.....	24
1.2.5.2.3	Pneumologische Rehabilitation	25
1.2.5.2.4	Lungentransplantation	25
1.2.5.3	Palliative Therapie.....	25
1.2.6	Prognose	26
1.3	Andere ausgewählte interstitielle Lungenerkrankungen	26
1.3.1	Idiopathische pulmonale Fibrose.....	26

1.3.2	Interstitielle Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen	28
1.3.3	Interstitielle Lungenerkrankungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (CTD-ILDs)	29
1.3.4	Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	31
1.3.4.1	Klinische Manifestation und Diagnostik der NSIP	31
1.3.4.2	Verlauf und Prognose	32
2	Fragestellung der Arbeit	33
3	Methodik	34
3.1	Studiendesign	34
3.2	Statistische Auswertung	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Demographische und deskriptive Merkmale der uILD-Kohorte.....	36
4.2	Klinische Symptome	38
4.3	Körperliche Untersuchung.....	38
4.4	Schweregrad der Dyspnoe nach dem NYHA-Stadium	39
4.5	Grund für die uILD-Diagnose	40
4.6	Ergebnisse der Lungenfunktion bei der Baseline-Visite	41
4.7	Hochauflösende Computertomographie bei uILD-Patienten	42
4.8	Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie in der uILD- Kohorte	45
4.9	Komorbiditäten in der uILD-Kohorte	46
4.10	Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei den uILD-Patienten.....	48
4.11	Medikamentöse Therapie in der uILD-Kohorte	49
4.12	Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Lungenfunktion und eine höhere Sterblichkeit.....	50
5	Diskussion.....	60
5.1	Prävalenz	60
5.2	Diagnose	61
5.3	Komorbiditäten in der uILD-Kohorte	62
5.4	Lebensqualität in der uILD-Kohorte	62
5.5	Therapie in der uILD-Kohorte.....	63

5.6	Prognose	63
5.7	Vergleich der uILD mit IPF	64
5.8	Zusammenfassung	66
6	Summary	67
7	Abkürzungsverzeichnis	68
8	Abbildungsverzeichnis	71
9	Tabellenverzeichnis	73
10	Literaturverzeichnis	74
11	Anhang.....	90
12	Publikationsverzeichnis	104
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	105
14	Danksagung.....	106

1 Einleitung

Der Begriff interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* interstitial lung disease, ILD) bezieht sich auf eine Gruppe von Lungenerkrankungen, die durch eine unterschiedliche Kombination von Entzündung und Fibrose gekennzeichnet sind und das alveoläre, interstitielle und vaskuläre Kompartiment der Lunge betreffen können (Dartsch et al. 2019), (Maher et al. 2020), (Lederer et al. 2023).

Zur Gruppe der ILD gehören über zweihundert verschiedene Differentialdiagnosen, die sich im klinischen Verlauf, in der Therapie und in der Prognose erheblich unterscheiden können (Mikolasch et al. 2017). Grundlegend lassen sie sich nach erkennbarer oder nicht erkennbarer Ursache unterteilen, wobei im zweiten Fall von idiopathischen interstitiellen Pneumonien (*engl.* idiopathic interstitial pneumonia, IIP) gesprochen wird (Graney und Fischer 2019), (Barratt et al. 2018), (Maher et al. 2020).

Die klinische Bewertung der ILD zielt darauf ab, eine mögliche Ursache zu identifizieren. Ein Screening auf Merkmale systemischer Autoimmunerkrankungen (z. B. Kollagenosen), Umweltauslöser, relevante Expositionen gegenüber Pneumotoxika oder eine durchgeführte Strahlentherapie, eine Exposition am Arbeitsplatz (z. B. gegenüber Asbest) oder eine vom IgG-Typ ausgelöste allergische Reaktion (exogen allergische Alveolitis, EAA) sind dabei u.a. zu berücksichtigende Aspekte (Barratt et al. 2018).

In der aktuellen Klassifikation der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) werden die ILD in vier Kategorien eingeteilt:

1. ILD mit bekannter Ätiologie (Systemerkrankungen, inhalative Noxen, Medikamente, Allergene)
2. ILD mit unbekanntem Auslöser werden unter dem Begriff der IIP zusammengefasst
3. Granulomatöse Lungenerkrankungen, wie Sarkoidose oder EAA
4. Andere Formen von Lungengerüsterkrankungen, wie Lymphangioliomyomatose oder eosinophile Pneumonie (ATS/ERS 2002 2002), (Travis et al. 2013), (Dartsch et al. 2019).

Die Differenzierung der verschiedenen Formen der ILDs ist entscheidend für die Ermittlung des richtigen Therapiemanagements und für die Prognose. Im Wesentlichen ist jede ILD durch ein unterschiedliches Ausmaß an Entzündung und/oder Fibrose charakterisiert

und zwar nicht nur zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern, sondern auch zwischen Patienten innerhalb der gleichen Krankheitsentität (Lederer et al. 2023), (Wijsenbeek und Cottin 2020). Bei der entzündungsdominanten Form kann die Histologie einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (*engl.* non-specific interstitial Pneumonia, NSIP) oder einer kryptogen organisierenden Pneumonie (*engl.* cryptogenic organizing pneumonia, COP) entsprechen, während bei einer fibrose-dominanten Form eine gewöhnliche interstitielle Pneumonie (*engl.* usual interstitial pneumonia, UIP) vorkommen kann, die u. a. durch Fibroblastenherde und nur leichte bis mittelschwere Entzündung gekennzeichnet ist (Mikolasch et al. 2017).

1.1 Idiopathische interstitielle Pneumonie

1.1.1 Definition

Die IIP ist eine heterogene Gruppe akuter oder chronischer ILDs unklarer Ätiologie (Brown et al. 2016), (Atienza-Mateo et al. 2020), (Chen et al. 2022). Es handelt sich um fibrosierende Lungenerkrankungen, die pathophysiologisch häufig nicht nur das Interstitium, sondern auch die Alveolen, die Bronchiolen und die Gefäße einschließlich des Epithels und Endothels betreffen und oft auf einer gestörten Interaktion zwischen Epithel und Interstitium beruhen (Antoniou et al. 2014), (Chen et al. 2022).

1.1.2 Klassifikation

Die IIP-Klassifikation der ATS/ERS aus dem Jahr 2013 enthält Vorschläge für einige wichtige Änderungen der ursprünglichen Klassifikation (2002). Wichtig bei diesen Veränderungen sind eine Unterteilung der IIP in vier Hauptgruppen (chronisch fibrosierende, Raucher-assoziierte, akute/subakute und seltene IIP) und die Ergänzung der seltenen IIPs durch ein neues Krankheitsbild, die idiopathische pleuroparenchymale Fibroelastose (Travis et al. 2013). Darüber hinaus wurde eingeräumt, dass eine endgültige Diagnose nicht immer gestellt werden kann, weshalb die Kategorie „nicht klassifizierbare IIP“ (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease, uILD) vorgeschlagen wurde (Sverzellati et al. 2015).

Die IIPs können folgendermaßen unterteilt werden:

- Häufig auftretende IIP (major IIPs), die in drei Untergruppen untergliedert wird:

- Chronisch fibrosierende IIP, zu der die idiopathische pulmonale Fibrose (*engl.* idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) und die NSIP gehören
- Raucher-assoziierte IIP, zu der die respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung (*engl.* respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, RB-ILD) und die desquamative interstitielle Pneumonie (*engl.* desquamative interstitial pneumonia, DIP) zählen
- Akute und subakute IIP, die sich auf die Entitäten COP und die akute interstitielle Pneumonie (*engl.* acute interstitial pneumonia, AIP) beziehen
- Seltene IIP (rare IIPs):
 - Die lymphozytäre interstitielle Pneumonie (*engl.* lymphoid interstitial pneumonia, LIP)
 - Die pleuroparenchymale Fibroelastose
- Nicht klassifizierbare IIP (Travis et al. 2013).

Eine wichtige Ergänzung in der ATS/ERS-Klassifikation von 2013 ist eine Klassifizierung der ILD nach dem Krankheitsverlauf (Travis et al. 2013), (Ryerson et al. 2021). Die Sortierung der uILDs nach dem klinischen Verlauf der Erkrankung (selbstlimitiert, stabil, reversibel, progressiv und irreversibel) ist hilfreich, um Überwachungsstrategien steuern und geeignete Behandlungsansätze auswählen zu können (Traila et al. 2018).

Dabei werden die ILDs wie folgt unterteilt:

- Reversible und selbstlimitierende Erkrankung (z. B. viele Fälle der RB-ILD)
- Reversible Erkrankung mit einem Risiko des Progresses (z. B. zelluläre NSIP und fibrotische NSIP, DIP, COP)
- Stabil mit Resterkrankung (z. B. fibrotische NSIP)
- Progressive und irreversible Erkrankung mit dem Potenzial zur Stabilisierung (z. B. fibrotische NSIP)
- Progressive und irreversible Erkrankung trotz Therapie (z. B. IPF, fibrotische NSIP) (Travis et al. 2013), (Sverzellati et al. 2015), (Ryerson et al. 2021).

Die Differentialdiagnosen der ILDs stellen eine echte Herausforderung an den Kliniker dar, weshalb auf einer multidisziplinären Konferenz (*engl.* multidisciplinary discussion,

MDD) eine detaillierte Diskussion über die klinischen, radiologischen und histopathologischen Merkmale angestrebt wird (Cottin et al. 2018). Die MDD hat sich zum neuen Goldstandard für die Diagnose und Behandlung der ILD entwickelt, weil dadurch die Genauigkeit der Diagnose verbessert werden konnte (Aburto et al. 2018),(Glenn et al. 2022). Dennoch konnte bei bis zu 20 % der ILD-Patienten selbst nach gründlicher MDD keine spezifische Diagnose gestellt werden. In einer solchen Situation wird die ILD als „unklassifizierbar“ bezeichnet (Hyldgaard et al. 2017).

Die aktuellen ATS/ERS-Leitlinien schlagen eine neue Definition der progressiven ILD (außer IPF) vor. Dabei wird die progressive pulmonale Fibrose (*engl.* progressive pulmonary fibrosis, PPF) durch mindestens zwei von drei Kriterien definiert (Verschlechterung der Symptome, radiologische Progression und Verschlechterung der Restriktion in der Lungenfunktion), die in den letzten zwölf Monaten ohne eine alternative Erklärung bei einem Patienten mit einer anderen ILD als IPF auftraten (Raghu et al. 2022). Außerdem weist PPF-Phänotyp eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität (*engl.* Health-Related Quality of Life, HRQoL) und sogar einen frühen Tod auf (Cottin et al. 2018).

Die ILDs, die mit einem PPF-Phänotyp assoziiert sein können, umfassen potenziell fast alle ILDs. Am häufigsten tritt der PPF-Phänotyp im Zusammenhang mit Erkrankungen des mit rheumatischen Formenkreises assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen (*engl.* connective tissue disease-associated ILD, CTD-ILDs) auf. Hier kann man beispielsweise rheumatoide Arthritis (*engl.* rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD), systemische Sklerose (*engl.* systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD) sowie Polymyositis- oder Dermatomyositis-assoziierte ILDs nennen. Außerdem kann der PPF-Phänotyp bei chronischer Sarkoidose, EAA, NSIP und uILD auftreten (Kolb und Vašáková 2019).

1.2 Nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (uILD)

Der Begriff uILD wurde 2002 in die Konsensus-Klassifikation der IIP der ATS/ERS als Beschreibung einer ILD-Subgruppe eingeführt, die (zumindest vorübergehend) nicht innerhalb der Grenzen des gegenwärtigen diagnostischen Rahmens klassifiziert werden (ATS/ERS 2002 2002), (Brown 2018).

1.2.1 Definition der uILD

Die Bezeichnung uILD bezieht sich auf eine heterogene ILD-Subgruppe, wobei die Patienten gleichzeitig Merkmale von mehreren ILD-Arten aufweisen, inklusive IPF und anderen Nicht-IPF-ILDs (Ryerson et al. 2013). So können etwa die Merkmale von IPF, NSIP, EAA oder CTD-ILD mit inkonsistenten Befunden in der hochauflösenden Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography, HRCT) oder in der Histologie vorkommen (Traila et al. 2018), (Wong et al. 2020), (Neurohr und Behr 2015). Die häufigsten Differentialdiagnosen bei einer uILD sind EAA, NSIP, CTD-ILD, eine Medikamenten-induzierte ILD und Sarkoidose (Ryerson et al. 2013).

Eine Konsensdefinition für uILD gibt es bisher nicht (Hyldgaard et al. 2017). Die am häufigsten verwendete Definition für eine uILD ist das Fehlen einer spezifischen Diagnose nach einer Überprüfung der verfügbaren klinischen, radiologischen und pathologischen Befunde in einer MDD (Guler und Ryerson 2018).

Eine ILD kann aus verschiedenen Gründen als „nicht klassifizierbar“ bezeichnet werden. Wie von Cottin et al., Skolnik et al. und Ryerson et al. vorgeschlagen wurde, ist diese Eingruppierung in den meisten Fällen das Ergebnis oder eine Kombination der folgenden Aspekte:

1. Es wurde keine Biopsie wegen eines hohen Komplikationsrisikos oder fehlender Konsequenzen bei einem stabilen Krankheitsverlauf durchgeführt und/oder die klinischen und radiologischen Daten waren für eine genaue Diagnose unzureichend.
2. Die histopathologischen Ergebnisse waren inkonsistent oder überlappend.
3. Es ergaben sich Diskrepanzen zwischen klinischen, radiologischen und pathologischen Befunden.
4. Es lag eine Beeinträchtigung der Interpretation der radiologischen und pathologischen Befunde durch frühere Behandlungen vor (Cottin und Wells 2013), (Skolnik und Ryerson 2016), (Ryerson et al. 2021).

Die häufigen histologischen Muster mit überlappenden Merkmalen umfassen die UIP mit bronchiolozentrischer Fibrose, die NSIP mit organisierender Pneumonie, die UIP mit NSIP-ähnlichen Veränderungen und die UIP mit diffusen Alveolarschäden (Jones 2018).

Den häufigsten Hintergrund für die Diagnose einer uILD bildet das Fehlen einer histopathologischen Beurteilung wegen eines hohen Risikos bei einer Lungenbiopsie (Ryerson et al. 2013).

1.2.1.1 Fallbeispiel 1

Im Juli 2015 stellte sich ein 75-jähriger Patient erstmalig mit einem Verdacht auf eine Lungenfibrose bei chronischem Husten und progredienter Belastungsdyspnoe in unserem Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen des Universitätsklinikums Gießen vor.

Der Patient verneinte die Einnahme von Fibrose-induzierenden Medikamenten, wie Methotrexat, Nitrofurantoin, Amiodaron oder Chemotherapeutika, und war nie Fibrose-induzierenden Gefahrstoffen, wie Asbest-, Quarz- oder Holzstaub ausgesetzt. Er gab lediglich an, Daunenfederbettdecken zu verwenden und zu Hause diverse Zimmerpflanzen zu haben. Eine Exposition gegenüber Schimmel in seiner Wohnung verneinte er ebenfalls. Zudem hätte er vor über fünf Jahren einen Wellensittich gehalten.

Auskultatorisch war eine diskrete Sklerosiphonie auf beiden Seiten zu hören. In der Röntgenaufnahme des Thorax zeigte sich eine retikuläre Zeichnungsvermehrung in den Ober- und Mittellappen und auch in den Unterfeldern. In der Präzipitin-Diagnostik fanden sich spezifische IgGs gegen Papageien-Proteine. In der Lungenfunktion zeigte sich außer einer mittelgradig eingeschränkten Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (*engl.* *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DL_{CO}*) keine Obstruktion oder Restriktion.

In der HRCT fand sich eine netzförmige Lungengerüstzeichnung subpleural entlang des Lungenmantels mit einem Schwerpunkt im Bereich der Lungenspitzen mit peripheren kleinfleckigen Konsolidierungen und einer ubiquitären Milchglatrübung. Es zeigte sich eine Vielzahl kleiner mediastinal behilärer Lymphknoten ohne Verkalkungen.

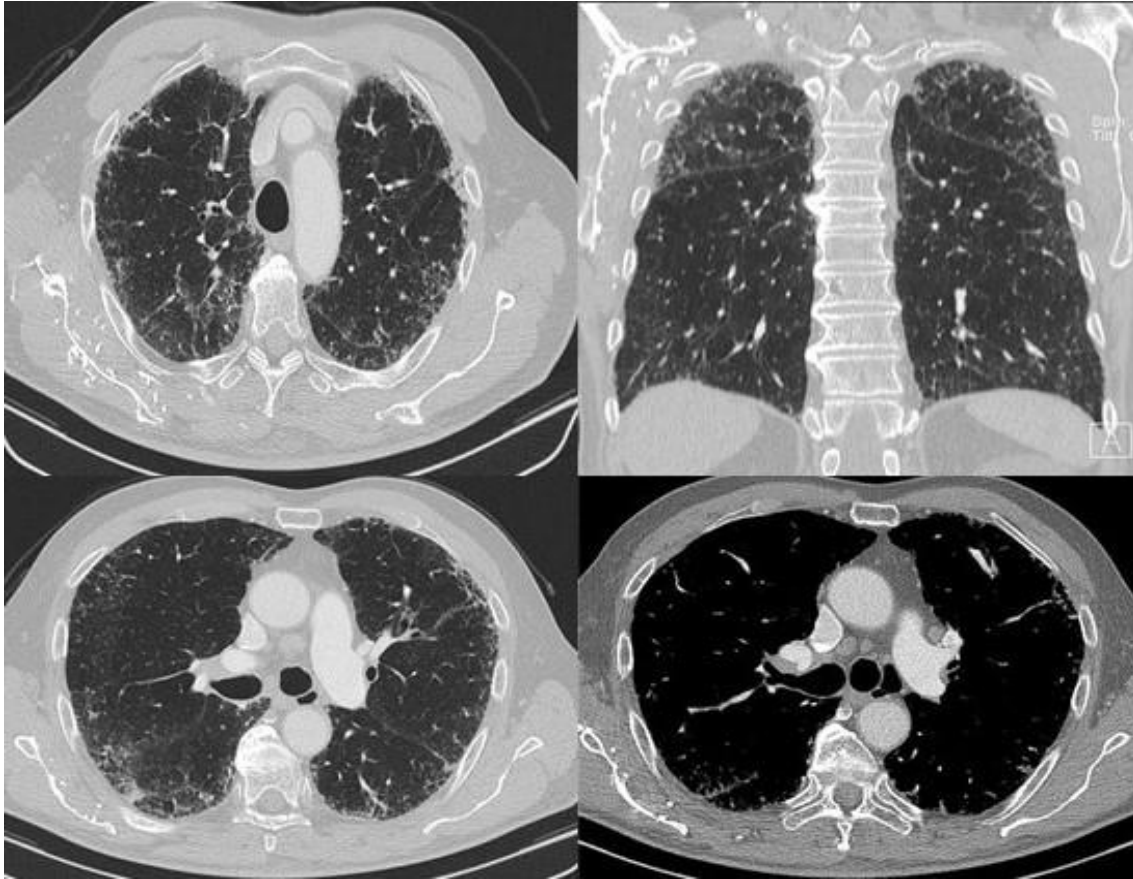


Abbildung 1: HRCT-Bilder eines 75-jährigen Patienten mit progredienter Belastungsdyspnoe (2016). Die Aufnahmen zeigen eine netzförmige Lungengerüstzeichnung, zumeist subpleural gelegen mit peripher kleinfleckiger Konsolidation. Die interstitiellen Veränderungen manifestieren sich entlang des Lungenmantels beidseits mit einer Zunahme im Bereich der Lungenspitzen und allgemeiner Milchglatrübung, weiterhin finden sich mediastinal bilaterale Lymphknoten.

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography).

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen.

Die Aktivitätsparameter der Sarkoidose, also der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (*engl.* soluble Interleukin-2 Receptor, sIL-2R) und das Angiotensin-konvertierende Enzym (*engl.* angiotensin converting enzyme, ACE), lagen im Normbereich. Der Befund der Autoantikörperdiagnostik war unauffällig. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) zeigte sich ein Befund passend zu einer Raucher-Pneumopathie mit einer deutlich erhöhten Gesamtzellzahl, jedoch ohne den Nachweis einer lymphozytären, neutrophilen oder eosinophilen Alveolitis. Auch das Verhältnis CD4/CD8 lag im Normbereich.

Es wurde eine transbronchiale Lungen-Kryobiopsie (*engl.* transbronchial lung cryobiopsy, TBLC) aus dem rechten Unterlappen durchgeführt. Histologisch zeigten sich eine fokale Silikothrakose und eine fokale, diskrete Fibrosierung. Granulome konnten nicht nachgewiesen werden. Eine sichere Einordnung der ILD anhand des Materials aus der TBLC war nicht möglich. Der Patient lehnte eine histologische Sicherung der Diagnose durch eine Video-assistierte Thorakoskopie (*engl.* video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) ab.

Der Fall wurde in der MDD vorgestellt, aber auch hier war keine eindeutige Zuordnung möglich. Differentialdiagnostisch wurden ein diskretes Bild einer UIP und eine chronische EAA erwogen. Der Patient stellte sich im weiteren Verlauf regelmäßig im Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen des Universitätsklinikums Gießen vor, wobei klinische und HRCT-Kontrollen durchgeführt wurden.

In der HRCT vom Oktober 2019 zeigten sich zunehmend subpleurale Verdichtungen im Bereich der Oberlappen beider Seiten. Die wabenartigen und konfluierenden Lungengerüstveränderungen stellten sich als bipulmonal mantelförmig und paramediastinal dar. Echokardiographisch gab es keinen Anhalt für eine pulmonale Hypertonie (PH).

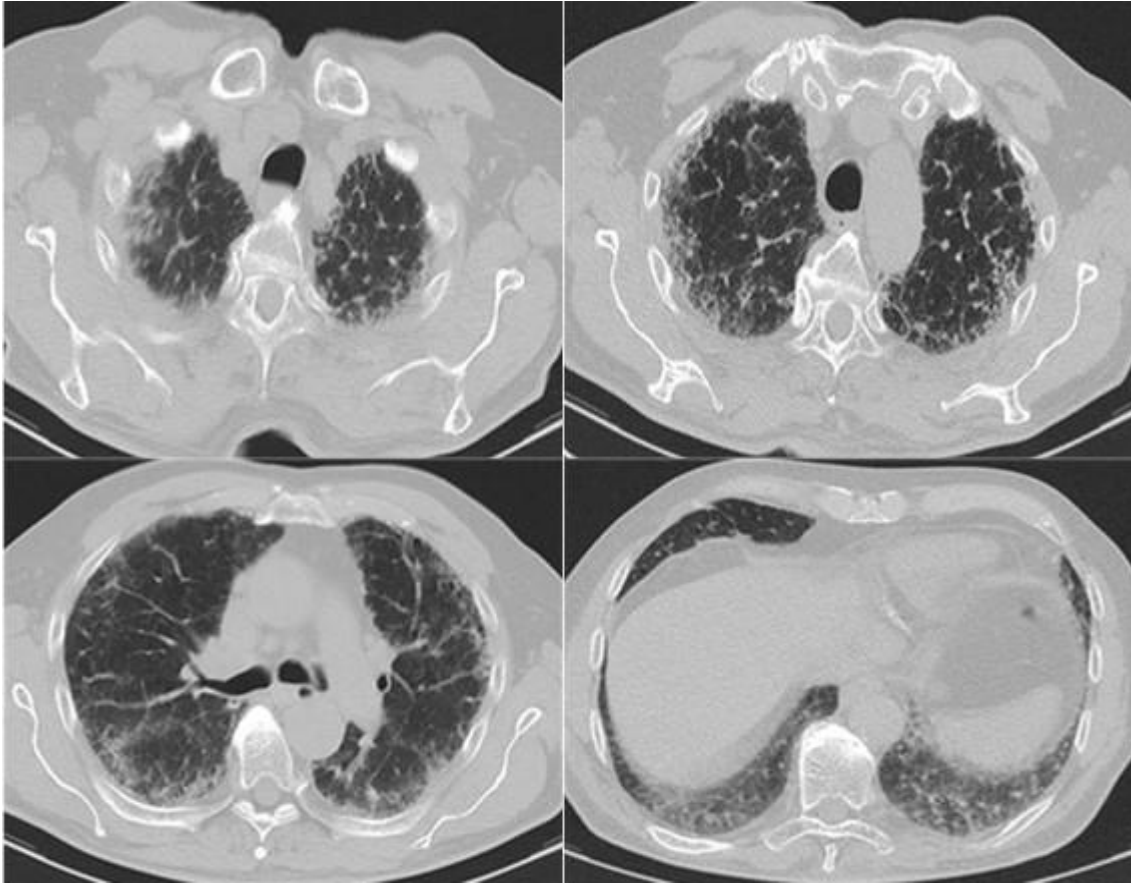


Abbildung 2: HRCT-Bilder eines 79-jährigen Patienten mit progredienter Belastungsdyspnoe (Verlaufskontrolle im Jahr 2019). Erkennbar sind die subpleuralen Verdichtungen auf beiden Seiten und wabenartige und konfluierende Lungengerüstveränderungen, die sich bipulmonal mantelförmig und paramediastinal präsentieren.

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography).

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen.

Bei der Lungenfunktion zeigte sich eine grenzwertig schwergradige Diffusionsstörung ohne den Nachweis einer Restriktion. In der Zusammenschau aller Befunde wurde die chronisch-progredient fibrosierende ILD (IPF als wahrscheinlichste Differentialdiagnose) postuliert und Anfang Februar 2020 eine Therapie mit Pirfenidon begonnen. Der Patient vertrug das Medikament gut und es traten keine Nebenwirkungen auf. In der Kontroll-HRCT (Abbildung 3) im November 2020 zeigte sich eine weitere Progredienz der Fibrose unter der Therapie mit Pirfenidon, sodass eine Umstellung auf Nintedanib angesprochen wurde, der der Patient bisher noch zurückhaltend gegenüberstand.

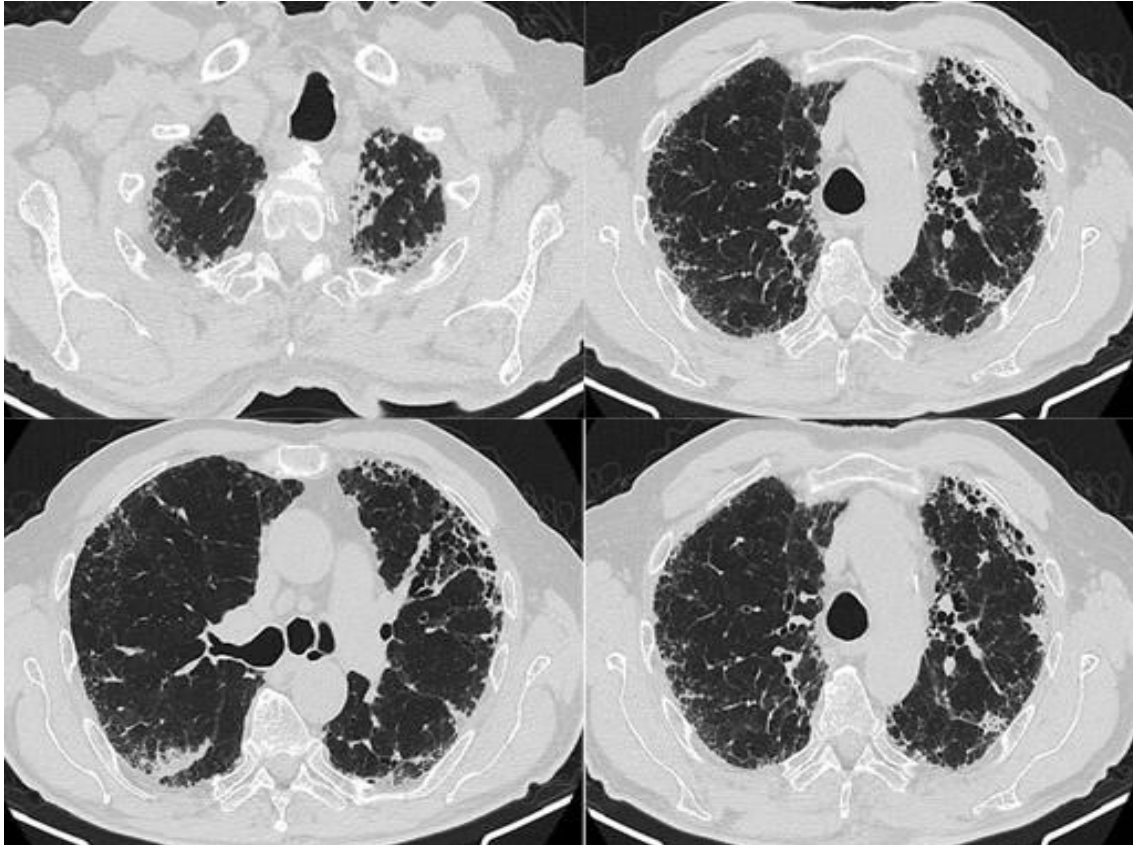


Abbildung 3: HRCT-Bilder eines 80-jährigen Patienten (Verlaufskontrolle im November 2020) mit chronisch-progredienter fibrosierender ILD unter Therapie mit Pirfenidon. Sichtbar sind subpleurale Verdichtungen beidseitig und wabenartige und konfluierende Lungengerüstveränderungen, die sich bipulmonal mantelförmig und paramediastinal darstellen.

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography). ILD: interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* interstitial lung disease, ILD).

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen.

1.2.1.2 Fallbeispiel 2

Im September 2010 stellte sich eine 41-jährige Frau zur weiteren Abklärung der Genese ihrer Lungengerüsterkrankung im Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen des Universitätsklinikums Gießen vor. Die Erkrankung war ein Zufallsbefund, der kurz vorher (08/2010) bei der Diagnostik und Therapie eines beidseitigen Spontanpneumothorax erhoben wurde. Klinisch bestand wohl schon seit mehreren Jahren eine Belastungsdyspnoe, was klinisch gut mit den sichtbaren Folgen einer chronischen Hypoxie mit Veränderungen der Finger im Sinne von Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern korrelierte.

Husten oder Auswurf wurden nicht beklagt und auch Schluckstörungen, Gelenkschmerzen, Morgensteifigkeit oder das Raynaud-Phänomen wurden verneint. Für eine Asbestexposition gab es keine Anamnese. Die Patientin hatte bis April 2011 geraucht (23 Packungsjahre). Für eine Systemerkrankung fanden sich ebenfalls weder anamnestische noch laborchemische (negative Autoantikörperdiagnostik) Anhaltspunkte.

Bei der körperlichen Untersuchung war eine basale Sklerosiphonie auskultierbar. In der Lungenfunktion ergab sich das Bild einer schweren restriktiven Ventilationsstörung bei einer leichtgradigen Einschränkung der DL_{CO}. In der Blutgasanalyse in Ruhe unter Raumluft zeigte sich eine hypoxämische respiratorische Insuffizienz. In der HRCT fiel eine ausgeprägte milchglasartige Trübung des gesamten Lungenparenchyms auf, die nach basal zunahm. Außerdem fand sich ein apikal betontes paraseptales Emphysem.

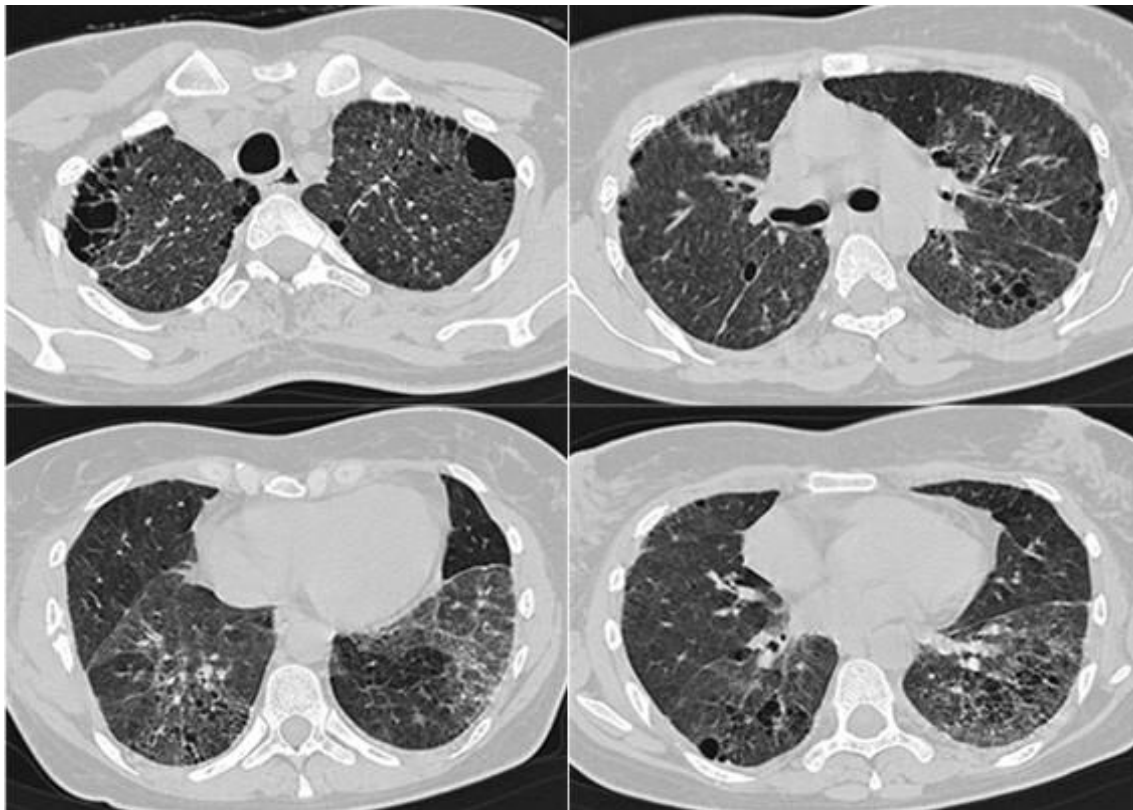


Abbildung 4: HRCT-Bilder einer 41-jährigen Patientin mit uILD (September 2010).

Dabei zeigen sich eine homogene Dichteanhebung des Lungenparenchyms und fein-noduläre und retikuläre interstitielle Veränderungen. In den Oberfeldern kann ein paraseptales Emphysem festgestellt werden. Ein zentrilobuläres Emphysem kann nicht nachgewiesen werden. In den Unterlappen sind Wabenbildungen (atypisch peribronchovaskulär orientiert) und Architekturstörungen sichtbar.

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen.

Bildgebend zeigte sich insgesamt ein uncharakteristisches retikulo-noduläres Bild, das ein breites Spektrum denkbarer Differenzialdiagnosen zuließ. Neben einer atypisch erscheinenden IPF kamen auch NSIP oder eine EAA und auch die pulmonale Beteiligung einer Systemerkrankung zur Diskussion, für die sich klinisch zunächst kein Hinweis fand. Laborchemisch wurde ein erhöhter sI-IL-2R-Wert nachgewiesen, der Befund war insgesamt allerdings nicht typisch für eine Sarkoidose.

Als weitere Diagnostik wurde eine 3-Etagenbiopsie mittels VATS durchgeführt. Dabei wurden histologisch keine Veränderungen gefunden, die einer granulomatösen Lungenerkrankung wie Sarkoidose oder EAA zugeordnet werden konnten, auch Hinweise für eine Raucher-Pneumopathie (DIP/RB-ILD) konnten nicht gefunden werden. Neben einer emphysematischen und septalen Rarefizierung fand sich insgesamt eine interstitielle Fibrose teils mit glattmuskulären Proliferaten, allerdings ohne dass eine „Heterogenität der Fibrosierung“ vorlag. Außerdem fanden sich auch keine Fibroblastenfoci, weshalb auch die Histologie einem UIP-Muster nicht entsprach. Weiterhin lag ein charakteristisches entzündliches Infiltrat nicht vor. Nach eingehender Beratung in der MDD wurde der Fall daher als uILD klassifiziert.

Im November 2010 wurde eine Kortison-Stoßtherapie mit 50 mg Prednisolon pro Tag eingeleitet. In den Verlaufskontrollen wurde sich lungenfunktionsanalytisch eine Verbesserung der Vitalkapazität (*engl.* vital capacity, VC) von 0,93 L auf 1,5 L unter der Steroidtherapie deutlich. In der Blutgasanalyse zeigte sich außerdem ohne eine zusätzliche Sauerstoffgabe ein pO₂-Wert (Sauerstoff-Partialdruck) von über 60 mmHg. Die Prednisolon-Dosis konnte im Verlauf schrittweise bis zu einer Erhaltungsdosis von 5 mg/Tag reduziert werden. Echokardiographisch ergaben sich keine Hinweise für eine manifeste PH. Eine Listung für eine Lungentransplantation wurde seitens der Patientin abgelehnt. Sie entwickelte rezidivierende Pneumonien, die antibiotisch behandelt wurden. Im Jahr 2016 trat eine Verschlechterung der Lungenfunktion ein.

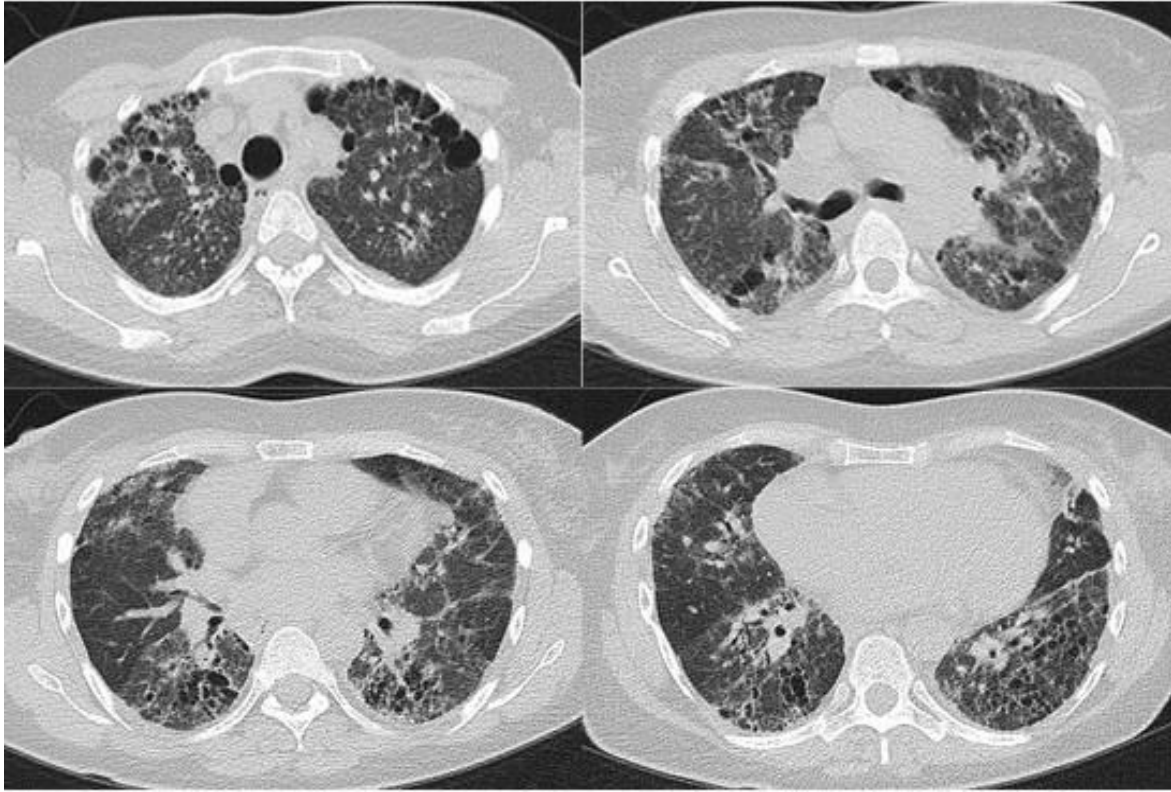


Abbildung 5: Kontroll-HRCT im Juli 2016 einer 48-jährigen Patientin. Erkennbar sind retikuläre interstitielle Veränderungen mit homogener Milchglastrübung und Honigwabennmuster basal und ein paraseptales Emphysem mit Bullae apikal.

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution Computed tomography).

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen.

In der Kontroll-HRCT im März 2017 ergab sich ein deutlicher Progress der interstitiellen Lungenerkrankung im Sinne eines PPF-Phänotyps.

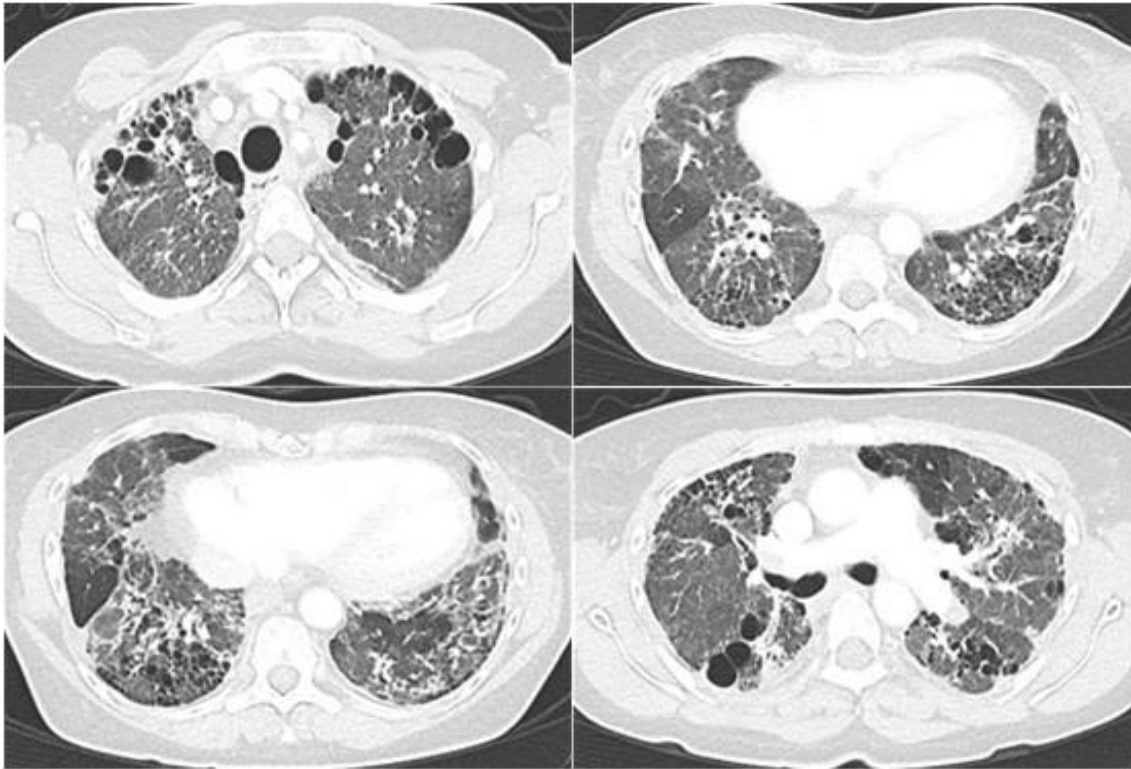


Abbildung 6: Kontroll-HRCT einer 48-jährigen Patientin mit uILD (März 2017). Es zeigt sich eine deutliche Dichtezunahme des Lungenparenchyms, Traktionsbronchiektasien und eine peribronchovaskuläre Gewebeerhöhung. Der Verlauf über 6 Jahre zeigte eine deutliche Progression der interstitiellen Veränderungen.

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution Computed tomography); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. A. Günther, Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen, Universitätsklinik Gießen/Marburg, Standort Gießen.

Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung im März 2017 konnte die Diagnose einer PH der Gruppe 3 gestellt werden. Aufgrund der Schwere der PH wurde von unserer PH-Ambulanz ein Heilversuch mit Sildenafil 10 mg unter engmaschiger Kontrolle des Kreislaufs und der Blutgasanalysen eingeleitet. Leider verstarb die Patientin im weiteren Verlauf im Juli 2017 aufgrund einer pneumogenen Sepsis.

1.2.2 Epidemiologie der uILD

Die Angaben zur Prävalenz der uILD fallen in der Literatur sehr unterschiedlich aus. In verschiedenen Studien liegt die Prävalenz der uILD bei etwa 10-25 % (Traila et al. 2018). Ryerson et al. gaben ungefähr 10 % für die uILD-Fälle an (Ryerson et al. 2013). Skolnik et al. verwiesen darauf, dass bis zu 15 % der ILD unklassifizierbar sind, wobei trotz einer gründlichen und multidisziplinären Evaluation keine spezifischen Diagnosen gestellt werden können (Skolnik und Ryerson 2016), (Hyldgaard et al. 2022), (Molina-Molina et al. 2022).

1.2.3 Klinik der uILD

Die klinischen Symptome einer uILD unterscheiden sich meist nicht von denen der anderen fibrosierenden ILD-Subtypen (Guler und Ryerson 2018). Die Patienten weisen daher unterschiedliche klinische Merkmale auf, die für IPF und andere Nicht-IPF-ILDs typisch sind, also etwa die chronischen ILDs, wie EAA, NSIP und CTD-ILD. Zu den Merkmalen gehören das subakute Auftreten von Dyspnoe, trockener Husten, auskultatorisches Knisterrasseln und das Fehlen von klaren Expositionen gegenüber EAA-auslösenden Umweltfaktoren oder klinischen sowie laborchemischen Hinweisen auf eine Autoimmunerkrankung (Skolnik und Ryerson 2016).

Die Symptome der ILD können sich über Monate bis Jahre hinweg entwickeln und sich auf verschiedenen Progressionsstufen manifestieren (Park et al. 2019). Weitere Symptome sind eine verminderte körperliche Belastbarkeit, Schwierigkeiten bei alltäglichen Aktivitäten, Abgeschlagenheit und Müdigkeit (Guler und Ryerson 2018), (Maher et al. 2020).

Die anfängliche Vorstellung mit Atemnot wird häufig auf die Alterung oder andere Erkrankungen (wie z. B. Herzerkrankungen) zurückgeführt, wodurch die Diagnose oft erst verzögert gestellt wird (Meltzer und Noble 2008). Einzelne Merkmale, die auf eine zugrundeliegende CTD hindeuten, wie z. B. Arthralgie oder Sicca-Symptome, können ebenfalls beobachtet werden. Deshalb sollten in die MDD auch Rheumatologen einbezogen werden (Nakamura und Suda 2015).

1.2.4 Diagnostik der uILD

Die Diagnostik der uILD unterscheidet sich nicht von der der anderen ILDs und wird in den folgenden Abschnitten dargestellt.

1.2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei einem ILD-Verdacht ist die Durchführung einer ausführlichen Anamnese unabdingbar. Expositionen gegenüber lungenschädlichen Faktoren, wie pneumotoxischen Medikamenten oder in-/organischen Stäuben im häuslichen oder beruflichen Umfeld, sollten gründlich evaluiert bzw. ausgeschlossen werden (Jakubczyc und Neurohr 2018).

Der von Prof. Meier-Sydow in den 1980er Jahren entwickelte Frankfurter Bogen ermöglicht eine detaillierte Anamneseerhebung bei Patienten mit Verdacht auf ILD. Er enthält Fragen, mit denen die Symptome, die Ätiologie, die vorherige Medikation, die medizinische Vorgeschichte, pulmonale und extrapulmonale Vorerkrankungen, mögliche Expositionen im häuslichen oder beruflichen Umfeld sowie eine Raucher-, Familien- und Reiseanamnese erhoben werden können (Frankfurter Bogen Prax. Klin. Pneumol. 39 (1985)). Eine Alternative bietet der von Prof. Kreuter et al. in Heidelberg entwickelte Fragebogen mit ähnlichen Inhalten (Kreuter et al. 2018).

Auskultatorisch kann man in der Regel beidseits ein basales inspiratorisches Knisterrasseln hören. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger aufgrund einer chronischen Hypoxämie können in den späten Stadien beobachtet werden (Park et al. 2019).

Bestimmte Befundkonstellationen können auf spezifische ILD-Arten hinweisen. Beispielsweise könnte eine Lymphadenopathie in einer Kombination mit bestimmten Hautbefunden, wie Erythema nodosum oder Lupus pernio, auf eine Sarkoidose hindeuten. Arthralgien sind bei ILDs häufig, aber eine aktive Synovitis könnte für eine CTD sprechen. Patienten mit SSc haben u. a. Sklerodaktylie, das Raynaud-Phänomen und teleangiektatische Läsionen. Eine proximale Muskelschwäche und typische Hautläsionen wie Gottron-Papeln können auf die Diagnose einer Polymyositis oder Dermatomyositis hinweisen (Gulati 2011).

1.2.4.2 Labordiagnostik

Die erste Blutuntersuchung umfasst ein Blutbild mit Differentialblutbild, eine Serumanalyse auf Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff sowie Leber- und Entzündungsparameter. Eine

Hyperkalzämie wird häufig bei Sarkoidose beobachtet. Eine Nierenbeteiligung kann beispielsweise bei mehreren Kollagenosen nachgewiesen werden, wie SSc und Lupus erythematoses (Gulati 2011).

Zu den weiteren Untersuchungen gehören Bluttests zum Nachweis von Autoantikörpern, präzipitierenden IgG-Antikörpern (Präzipitine) und des ACEs. Diese Tests allein können aber nur selten die Diagnose bestätigen, wobei auch die Möglichkeit von falsch-positiven (insbesondere Autoantikörper bei älteren Patienten) als auch von falsch-negativen Ergebnissen besteht (z. B. bei sero-negativer EAA) (Mikolasch et al. 2017).

Standarduntersuchungen bei Autoimmunerkrankungen sollten den Titer und das Muster der antinukleären Antikörper (*engl.* anti-nuclear antibodies, ANA), den Rheumafaktor und die Antikörper gegen citrullinierte Proteine (*engl.* anti citrullinated peptide, anti-CCP) umfassen. Zusätzliche serologische Untersuchungen sollten bei Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer Autoimmunerkrankung auch die extrahierbaren Kernantigene (*engl.* extractable nuclear antigens, ENAs) sowie die Antisynthetase-Antikörper bestimmt werden (Skolnik und Ryerson 2016). Auch ENAs wie Ro- und La- (Sjogren-Syndrom), Antikörper gegen Sklerodermie-assoziiertes 70 Kilodalton-Autoantigen (SSc) sowie Jo-1 (Polymyositis/Dermatomyositis) und Ribonukleoprotein (Mischkollagenosen) sollten ermittelt werden (Gulati 2011).

1.2.4.3 Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie, Bodyplethysmographie)

Die Lungenfunktion ist ein Test, bei dem durch Spirometrie oder Bodyplethysmographie verschiedene Lungenvolumina gemessen werden. Dadurch können Störungen der Lungenventilation detektiert und obstruktive von restriktiven Ventilationsstörungen unterschieden werden (Gulati 2011).

Die charakteristischen Befunde der Lungenfunktion bei ILD sind eine Restriktion mit einer Verminderung der VC, der forcierten Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity, FVC) und der totalen Lungkapazität (*engl.* total lung capacity, TLC) bei einem normwertigen Tiffenau-Index (Verhältnis von Einsekundenkapazität (*engl.* forced expiratory volume per second, FEV1) zu FVC = $(FEV1/FVC) * 100 \%$) (Gulati 2011). Außerdem zeigt sich eine DL_{CO}-Reduktion (Traila et al. 2018), (Skolnik und Ryerson 2016). Mit einer kapillaren Blutgasanalyse kann das Ausmaß der Hypoxie und/oder der Hyperkapnie bestimmt werden (Park et al. 2019).

1.2.4.4 6-Minuten-Gehtest in der uILD-Diagnostik

Der 6-Minuten-Gehtest (*engl.* 6-minute walk test, 6-MWT) ist ein sicherer und einfacher Test zur Bewertung der funktionellen Belastungsfähigkeit, zur Beurteilung der Prognose und des Ansprechens auf die Behandlung bei einer Vielzahl von Lungenerkrankungen (Oliveira et al. 2019).

Die Patienten werden dabei gebeten, sechs Minuten lang auf einer flachen Ebene so weit wie möglich zu gehen. Die zurückgelegte Gehstrecke wird in Metern aufgezeichnet (Singh et al. 2014). Der Test ermöglicht eine Aussage über die Fähigkeit des Patienten, den Aktivitäten im täglichen Leben gerecht zu werden (Oliveira et al. 2019).

Bei diesem Test werden auch die Herzfrequenz, die Dyspnoe anhand der Borg-Skala und die Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie gemessen (Lancaster 2018). Mit dem 6-MWT kann der Sauerstoffsättigungsabfall bei Belastung erfasst werden, mit dem die Indikation für eine Sauerstofftherapie gestellt werden kann (Gulati 2011).

1.2.4.5 Screening auf pulmonale Hypertonie

Die PH ist eine Erkrankung, die durch einen erhöhten pulmonal-arteriellen Druck und einen erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand gekennzeichnet ist und fortschreitend zu einem Rechtsherzversagen und zum Tod führen kann (Chebib et al. 2018).

Die PH wird in fünf Gruppen eingeteilt, von denen jede durch spezifische pathophysiologische Merkmale gekennzeichnet ist. Die Gruppe 3 der PH ist auf eine chronisch obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung und/oder Hypoxie zurückzuführen (Hoepfer et al. 2017), (Humbert et al. 2022). Sie ist eine häufige Komplikation bei schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*engl.* chronic obstructive pulmonary disease, COPD), ILD und einer Kombination von Lungenfibrose und Lungenemphysem (Chebib et al. 2018), (Humbert et al. 2022).

Laborchemisch können der B-Typ des natriuretischen Peptids (*engl.* Brain natriuretic peptide, BNP) und N-Terminal pro-BNP (*engl.* N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) bestimmt werden. Eine Erhöhung des BNP und/oder des NT-proBNP ist mit einer Rechtsherzbelastung und einem schlechten Outcome verbunden (Frost et al. 2019).

Die Echokardiographie gilt als die beste nicht-invasive Methode zum PH-Screening (Nathan et al. 2019). Sie ist dabei die erste Wahl nicht nur deshalb, weil sie den systolischen Pulmonalarteriendruck (*engl.* systolic pulmonary arterial pressure, sPAP) abschätzen kann, sondern auch weil mit ihr die Anzeichen einer rechtsventrikulären und einer linksventrikulären Dysfunktion und von Klappenvitien beurteilt werden können (Frost et al. 2019).

Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung ist der Goldstandard für die Diagnose der PH (Nathan et al. 2019). Die PH wird nach den aktuellen Leitlinien der European Respiratory Society und der European Society of Cardiology mit einem mittleren Pulmonalarteriendruck von mehr als 20 mmHg in Ruhe definiert (Humbert et al. 2022). Außerdem wurde in der aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2022 der Grenzwert des pulmonalen Gefäßwiderstands von mehr als 3 Wood-Einheiten auf mehr als 2 Wood-Einheiten vermindert (Humbert et al. 2022). Wichtig ist es, den pulmonalen Gefäßwiderstand und den Lungenkapillarenverschlussdruck (Wedge-Druck) in die Definition der präkapillaren PH einzubeziehen, um einen erhöhten Pulmonalarteriendruck aufgrund einer pulmonalen Gefäßkrankung von einem erhöhten Pulmonalarteriendruck aufgrund einer Linksherzerkrankung, eines erhöhten pulmonalen Blutflusses oder eines erhöhten intrathorakalen Drucks unterscheiden zu können (Humbert et al. 2022).

1.2.4.6 Bildgebende Diagnostik

Eine bildgebende Diagnostik ist bei ILD unabdingbar (Behr et al. 2013). Ein Röntgen-Thorax ist oft die erste radiologische Untersuchung bei Patienten mit ILD (Mikolasch et al. 2017), bei der eine retikuläre Zeichnungsvermehrung auffallen kann (Günther et al. 2003). Die HRCT-Untersuchung des Thorax hat die Diagnose und Klassifizierung der ILD revolutioniert und macht in vielen Fällen invasive Diagnoseverfahren überflüssig. Sie spielt daher eine zentrale Rolle bei der Beurteilung von Patienten mit ILD (Lynch et al. 2018).

Die Fleischner Society hat für die Diagnose der IPF bzw. der UIP vier Kategorien definiert:

- Typisches UIP-Muster:
 - Basale (gelegentlich diffuse) und subpleurale Prädominanz mit oft heterogener Verteilung

- Honigwabemuster, Retikulation mit peripheren Traktionsbronchiektasen oder Bronchiektasen
- Fehlen von Merkmalen, die auf eine alternative Diagnose hinweisen
- Wahrscheinliches UIP-Muster:
 - Basale und subpleurale Prädominanz mit oft heterogener Verteilung
 - Retikulation mit peripheren Traktionsbronchiektasen oder Bronchiektasen
 - Fehlendes Honigwabemuster
 - Gegebenenfalls geringe Milchglatrübung
- Unbestimmtes UIP-Muster:
 - Subpleurale und basale Betonung
 - Geringe Retikulationen, gegebenenfalls geringe Milchglatrübung
 - CT-Merkmale und/oder Verteilung, die auf keine spezifische Ätiologie hinweisen
- CT-Merkmale, die am ehesten mit einer Nicht-IPF Diagnose vereinbar sind:
 - Befunde, die auf eine andere Diagnose hinweisen
 - Peribronchovaskuläre Dominanz mit subpleuraler Schonung
 - Prädominanz in den Ober- und Mittelfeldern der Lunge
 - Zysten, Konsolidierungen, Mosaikmuster, Air trapping, Milchglatrübungen (Lynch et al. 2018).

Das HRCT-Muster von Patienten mit uILD erscheint entweder als unspezifisch oder als schwer zu klassifizieren (Guler und Ryerson 2018). Guler et al. haben in 6-59 % der uILD-Fälle über ein typisches UIP-Muster, in 8-50 % über ein mögliches UIP-Muster und in 33-67 % der Fälle über ein Muster berichtet, das nicht mit der UIP übereinstimmt (Guler et al. 2018), (Manfredi et al. 2015). Andere häufig berichtete HRCT-Muster umfassen NSIP, DIP und Merkmale der chronischen EAA (Guler und Ryerson 2018). Nakamura et al. empfehlen die Bestimmung des Fibrose-Scores in der HRCT für eine diagnostische Beurteilung (Nakamura et al. 2018).

1.2.4.7 Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage

Die Bronchoskopie mit BAL ist ein gängiges und relativ sicheres diagnostisches Verfahren zur Beurteilung der Genese von Lungenerkrankungen (Davidson et al. 2020). Die

BAL wird durchgeführt, indem ein flexibles Bronchoskop in ein ausgewähltes bronchopulmonales Segment eingeführt wird, damit die Zellen und Materialien in den Bronchiolen und Alveolen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und aspiriert werden können (Park et al. 2019).

Die Spülflüssigkeit kann dann mit unterschiedlichen analytischen Tests ausgewertet werden, wie Zellzahl, Zelldifferenzierung, zytopathologische und molekulare Untersuchungen (Davidson et al. 2020). Die Zytologie der BAL aus dem unteren Respirationstrakt kann wertvolle Informationen für die Diagnose und für immunologische, entzündliche und infektiöse Prozesse liefern, die auf der alveolären Ebene ablaufen (Efares et al. 2017).

Bei einem gesunden Nichtraucher sind 90 % der aus den Alveolen ausgewaschenen Zellen Makrophagen, 10 % Lymphozyten und weniger als 1 % Neutrophilen. Die Arten der Zellen, die sich vermehren, können abhängig vom Krankheitsbild variieren, was hilfreich für eine Differentialdiagnose der ILDs sein kann. Die Anzahl der Lymphozyten nimmt bei zellulärem NSIP, EAA und COP zu, wodurch sie sich von der IPF unterscheiden, bei der häufiger eine Proliferation von Neutrophilen beobachtet wird (Park et al. 2019).

1.2.4.8 Histologische ILD-Diagnostik

Es gibt verschiedene Verfahren für die histologische Diagnostik einer ILD, wobei etwa die transbronchiale Lungenbiopsie (*engl.* transbronchial lung biopsy, TBB), die TBLC, die VATS und die offene chirurgische Lungenbiopsie (*engl.* surgical lung biopsy, SLB) zur Verfügung stehen. Bei der Entscheidung darüber, ob bei Patienten mit nicht eindeutigen HRCT-Mustern eine Biopsie durchgeführt werden sollte, ist es angesagt, eine Abwägung zwischen den Vorteilen einer sicheren Diagnose und den Risiken bei der Durchführung einer invasiven Diagnostik bei dem jeweiligen Patienten vorzunehmen (Pleasant und Tighe 2019).

Eine retrospektive Analyse der Daten von mehr als 32.000 ILD-Patienten in den USA ergab, dass die Mortalität im Krankenhaus nach einer elektiven SLB bei 1,7 % und nach nichtelektiven Eingriffen bei 16 % lag (Hutchinson et al. 2016). Das Risiko einer SLB ist bei älteren Patienten mit schwereren physiologischen Beeinträchtigungen oder Komorbiditäten höher (Pleasant und Tighe 2019). Außerdem ist die SLB invasiv und nicht bei allen Fällen mit ILD durchführbar, weshalb sich dabei die TBB als Alternative anbietet (Sheth et al. 2017).

Die TBB liefert allerdings häufig wenig Material, sodass sich in der letzten Zeit die TBLC als diagnostische Alternative etabliert hat. Sie ist weniger invasiv als die SLB, ermöglicht aber bei erfahrenen Operateuren eine vergleichbare Genauigkeit und größere Sicherheit. Bei gut ausgewählten Patienten kann die TBLC das diagnostische Vertrauen verbessern und die therapeutischen Entscheidungen in der MDD positiv beeinflussen (Troy und Hetzel 2020), (Raghu et al. 2022). Das Risiko einer Blutung oder eines Pneumothorax ist bei der TBLC allerdings noch höher als bei der TBB (Jakubczyc und Neurohr 2018), (Raghu et al. 2022).

1.2.4.9 Biomarker

Bestimmte Biomarker werden bei ILDs unterschiedlich exprimiert. Dazu gehören der CC-chemokine ligand 18, die matrix metalloproteinase-7, der CC-chemokine ligand 13, das cartilage oligomeric matrix protein, das Plasma-Surfactant Protein-D und Osteopontin (Maher et al. 2018).

So wurden z. B. hohe Serumspiegel der Surfactant-Proteine-A und des Plasma-Surfactant Proteins-D, von Krebs von den Lungen-6, CC-chemokine ligand 18 und matrix metalloproteinase-7 mit einer raschen Verschlechterung der Lungenfunktion und einer verminderten Überlebensrate in Verbindung gebracht. Diese Proteine können theoretisch als klinisch nützliche Biomarker verwendet werden, um Patienten mit einem hohen Risiko eines Progresses der Erkrankung identifizieren und mögliche Subtypen von ILDs unterscheiden zu können (Maher et al. 2018). Der Serumspiegel von Plasma-Surfactant Protein-A war in der Publikation von Park et al. bei IPF signifikant höher als bei NSIP oder COP, während der des Plasma-Surfactant Protein-D bei CTD-ILD signifikant höher lag als bei IPF (Park et al. 2019).

Wegen der hohen falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnisraten wird die Messung von Serum-Biomarkern in den aktuellen Empfehlungen der American Thoracic Society, der European Respiratory Society, der Japanese Respiratory Society (JRS) und der Latin American Thoracic Society (ALAT) (ATS/ERS/JRS/ALAT) allerdings aktuell nicht als Ansatz für eine Unterscheidung der IPF von anderen ILDs empfohlen (Raghu et al. 2018).

1.2.4.10 Multidisziplinäre Konferenz

Die MDD ist aktuell der Goldstandard für die Diagnose der ILD (Jo et al. 2016), (Glenn et al. 2022). Sie legt die ILD-Diagnose fest und kann beraten, ob bei diskrepanten Befunden eine Biopsie erforderlich sein kann. Darüber hinaus ist es möglich, dass eine sorgfältige multidisziplinäre Überprüfung in 20-40 % der Fälle zu Änderungen der anfänglichen Diagnose führt (Hobbs und Lynch 2014). An der MDD sollten Vertreter der folgenden Fachdisziplinen teilnehmen: Pneumologie, Radiologie und Pathologie mit einer ILD-Expertise und nach Möglichkeit ärztliche Vertreter der Nachbardisziplinen, wie Rheumatologie oder Arbeitsmedizin (Dartsch et al. 2019).

1.2.5 Therapie der uILD

Die Behandlung gestaltet sich individuell, da es aktuell keine Empfehlungen der ATS/ERS/JRS/ALAT zur medikamentösen Therapie der uILD gibt. Die Therapieentscheidung ergibt sich dabei aus der wahrscheinlichsten Diagnose unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs (Wiertz et al. 2018), (Collins und Raghu 2019).

1.2.5.1 Pharmakologische Therapie

Es gibt momentan keine eindeutigen Empfehlungen für die pharmakologische Therapie der uILD und wegen der divergierenden Behandlungsansätze für IPF und Nicht-IPF-ILDs ist die Identifizierung der geeignetsten Behandlung besonders schwierig (Skolnik und Ryerson 2016). Aktuell sind für die Therapie der ILD als antifibrotische Medikamente nur Nintedanib (IPF, PPF und SSc-ILD) und Pirfenidon (IPF) zugelassen (Cottin et al. 2019).

Weil es keine klinischen Beweise für die Behandlung anderer ILDs (wie z.B. EAA) mit antifibrotischen Substanzen gibt, wird in der Therapie eine kurzfristige Immunsuppression mit einer anschließenden Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung eingesetzt (Maher et al. 2020).

Aktuell werden klinische Studien mit Patienten mit verschiedenen Formen von nicht-IPF-ILDs und uILDs durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib und Pirfenidon zu untersuchen (Collins und Raghu 2019). Maher et al. überprüften in einer randomisierten und kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Pirfenidon bei uILDs. Sie konnten zeigen, dass Pirfenidon den Rückgang der FVC, der DL_{CO} und der 6-Minuten-

Gehstrecke im Vergleich mit der Placebogruppe bei uILDs verbessern konnte. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pirfenidon war bei den uILDs ähnlich wie bei den Patienten mit IPF (Maher et al. 2020). Die doppelblinde, randomisierte und placebo-kontrollierte (RELIEF) Studie lieferte ähnliche Ergebnisse (Behr et al. 2021).

Die randomisierte, doppelblinde und durch eine Placebogruppe kontrollierte INBUILD-Studie beschäftigte sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von Nintedanib bei Patienten mit fibrosierenden ILDs mit einem PPF-Phänotyp einschließlich uILDs. Bei den Patienten, die Nintedanib erhielten, zeigte sich eine langsamere Progression derILD hinsichtlich einer Verzögerung der Abnahme der FVC im Vergleich mit den Patienten, die ein Placebo erhielten, und zwar unabhängig vom HRCT-Muster und der zugrundeliegendenILD-Diagnose (Flaherty et al. 2019).

1.2.5.2 Weitere therapeutische Ansätze

Weitere Behandlungsmodalitäten der uILDs sollten eine Raucherentwöhnung, Impfungen, eine Anti-Refluxtherapie (beim Vorhandensein der Refluxbeschwerden), eine Langzeitsauerstofftherapie (*engl.* Long-term Oxygen therapy, LTOT) und eine pneumologische Rehabilitation umfassen (Leung et al. 2015), (Skolnik und Ryerson 2016). Eine Lungentransplantation stellt eine Option für einige Patienten mit uILDs dar, während andere möglicherweise stärker von einem palliativen Ansatz profitieren, bei denen das Symptom-Management im Vordergrund steht (Guler und Ryerson 2018).

1.2.5.2.1 Sauerstofftherapie

Die aktuellen deutschen Leitlinien für die LTOT empfehlen ihren Einsatz bei Patienten mit ILDs mit Hypoxämie, ähnlich wie bei den Grenzwerten bei der COPD (Haidl et al. 2020). Die Sauerstofftherapie kann die Lebensqualität und die Teilnahme an täglichen Aktivitäten steigern. Obwohl es aktuell keine Hinweise darauf gibt, dass eine Sauerstofftherapie das Überleben vonILD-Patienten positiv beeinflusst, so scheint sie auf jeden Fall die Belastungstoleranz zu verbessern (Somogyi et al. 2019), (Saito et al. 2019).

1.2.5.2.2 Impfungen

Zum nicht pharmakologischen Management der ILDs gehören auch die jährliche Impfung gegen Influenza sowie eine Impfung gegen Pneumokokken alle fünf Jahre (Pleasant und Tighe 2019) (Dartsch et al. 2019).

1.2.5.2.3 Pneumologische Rehabilitation

Die pneumologische Rehabilitation ist ein Ansatz zur Verbesserung der Mobilität und des Funktionsstatus von Patienten mit ILD durch ein Atemmuskel- und Bewegungstraining (Saito et al. 2019). Die Lungenrehabilitation sollte dabei auch weitere Aspekte umfassen, wie eine Ernährungsunterstützung und nicht-sportliche Komponenten, wie Aufklärung über das Krankheitsbild, psychologisches sowie Symptom-Management (Somogyi et al. 2019).

1.2.5.2.4 Lungentransplantation

Die Lungentransplantation bleibt als einzige kausale Therapie der ILD. Obwohl das Langzeitüberleben nach einer Lungentransplantation bei einigen Patienten begrenzt sein kann und es wegen des Alters und der Komorbiditäten möglicherweise noch etwas stärker eingeschränkt sein könnte, so verbessert sich doch die Lebensqualität der meisten Lungentransplantat-Empfänger und auch die Lebensdauer erhöht sich (Brown et al. 2016), (Kapnadak und Raghu 2021).

Die Lungentransplantation sollte bei Patienten mit schwerer oder rasch fortschreitender ILD in Erwägung gezogen werden, wobei das Fehlen einer klaren Ätiologie keine Kontraindikation für eine Listung für eine Transplantation darstellen sollte (Skolnik und Ryerson 2016), (Kapnadak und Raghu 2021). Alle infrage kommenden ILD-Patienten sollten daher frühzeitig zur Beurteilung an Transplantationszentren überwiesen werden (Millan-Billi et al. 2018), (Kapnadak und Raghu 2021).

1.2.5.3 Palliative Therapie

Bei Patienten mit fortgeschrittener ILD unter maximaler pharmakologischer Therapie, die eine Lungentransplantation ablehnen oder dafür nicht infrage kommen, bleibt die „Best-supportive-care“-Therapie als einzige Möglichkeit für eine Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität (Millan-Billi et al. 2018).

Die palliativ unterstützende Therapie umfasst ein breites therapeutisches Spektrum, einschließlich der Aufklärung und Unterstützung der Patienten und ihrer Familien, eines frühzeitigen Managements von Symptomen mit dem Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder aufrechtzuerhalten, und einer Planung des Lebensendes bei einer Progression der Krankheit (Spagnolo et al. 2018).

1.2.6 Prognose

Bei Patienten mit einer uILD kann die Prognose zwischen der für IPF und NSIP eingeordnet werden. Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko können anhand von klinischen, lungenfunktionellen und radiologischen Ausgangsmerkmalen identifiziert werden (Strand et al. 2014), (Travis et al. 2013), (Traila et al. 2018).

Eine niedrige DL_{CO}, das Vorhandensein eines UIP-ähnlichen fibrotischen Musters in der HRCT und das Ausmaß der Fibrose in der HRCT scheinen die wichtigsten Kriterien für die Mortalität bei einer uILD zu sein (Cottin et al. 2018).

Bei der uILD deuten die CT-morphologischen ILD-Merkmale, wie UIP-Muster mit Wabenbildung und Traktionsbronchiektasen, auf eine schlechte Prognose hin (Sverzellati et al. 2015). Wabenbildung in der HRCT kommt häufig bei verschiedenen Formen der ILD vor und identifiziert einen rapid-progressiven Phänotyp, der mit erhöhten Sterblichkeitsraten verbunden ist (Adegunsoye et al. 2019).

1.3 Andere ausgewählte interstitielle Lungenerkrankungen

1.3.1 Idiopathische pulmonale Fibrose

Die IPF ist die häufigste und schwerwiegendste Form der ILD (Lee et al. 2019b) und gehört zu den chronisch fibrosierenden IIPs. Sie ist auf die Lunge begrenzt und betrifft typischerweise vor allem ältere Erwachsene. Die Erkrankung ist durch eine fortschreitende Vernarbung des Lungenparenchyms mit einer kontinuierlichen Zunahme der Atemwegssymptome und eine Verschlechterung der Lungenfunktion gekennzeichnet und kann mit einer schlechteren Prognose als viele Krebsarten innerhalb weniger Jahre zum Tod führen (Behr et al. 2015), (Somogyi et al. 2019).

Die Pathogenese der IPF ist komplex und z.T. noch nicht vollständig geklärt, sie bezieht sich aber auf eine aberrante Wundheilung im Zusammenhang mit sich wiederholenden Alveolarverletzungen. Dies führt zu einer abnormalen Proliferation, Differenzierung und Aktivierung der Fibroblasten, was wiederum die Expansion der extrazellulären Matrix mit einem Verlust der normalen Lungenarchitektur fördert. Die Entzündung spielt dabei eine eher untergeordnete Rolle (Mikolasch et al. 2017).

Es wird angenommen, dass die IPF durch repetitive Schädigungen der epithelialen Alveolarzellen entsteht und dabei vor allem der alveolären Epithelzellen vom Typ II. Dadurch

werden Reaktionen provoziert, die mit einer normalen Gewebereparatur und Narbenbildung verbunden sind. Bei der Pathogenese der IPF setzt sich dieser Narbenbildungsprozess unvermindert fort (Günther et al. 2012).

Die Diagnose der IPF erfordert den Ausschluss anderer bekannter Ursachen einer ILD, einschließlich systemischer Autoimmunerkrankungen und Umweltexpositionen, und den Nachweis, dass ein UIP-Muster durch HRCT und/oder eine Lungenbiopsie vorliegen (Pleasant und Tighe 2019), (Behr et al. 2015), (Barratt et al. 2018).

Das UIP-Muster ist das charakteristische histopathologische Korrelat der IPF. Zu den Merkmalen gehören eine zeitlich und räumlich heterogene Fibrose, Cluster von Fibroblasten und Myofibroblasten (Fibroblastenherde) und eine übermäßige Ablagerung unorganisierten Kollagens sowie eine extrazelluläre Matrix mit einer sich daraus ergebenden Verzerrung der normalen Lungenarchitektur, meistens mit Wabenbildung (Barratt et al. 2018). In einem geeigneten klinischen Kontext ist das Vorhandensein eines typischen oder wahrscheinlichen UIP-Musters in der HRCT ausreichend, um eine IPF-Diagnose stellen zu können (Pleasant und Tighe 2019).

Der Ansatz zur Behandlung der IPF hat sich im letzten Jahrzehnt stark verändert (Sgalla et al. 2018). In der Vergangenheit waren Kortikosteroide und Immunsuppressiva der Standard für die Behandlung der IPF. In den aktuellen Leitlinien werden sie dagegen nicht mehr empfohlen, Steroide können nur noch bei einer akuten Exazerbation eingesetzt werden (Pleasant und Tighe 2019), (Munchel und Shea 2021).

Nintedanib und Pirfenidon sind die einzigen zugelassenen Antifibrotika, die die stetige Verschlechterung der FVC bei Patienten mit IPF im Laufe der Zeit verringern können (Collins und Raghu 2019), (Munchel und Shea 2021).

Der molekulare Wirkmechanismus von Pirfenidon konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Es wird allerdings gezeigt, dass es u. a. über antifibrotische, entzündungshemmende und antioxidative Wirkungen verfügt, indem es die Expression des transformierenden Wachstumsfaktors β reguliert und die Fibroblasten- und Kollagensynthese hemmt (Sgalla et al. 2018).

Krauss et al. wiesen in einer retrospektiven Analyse der Daten aus dem Europäischen IPF-Register (*engl.* European IPF registry, eurIPFreg) den positiven Effekt von Pirfenidon auf die Verschlechterung der Lungenfunktion bei Patienten mit IPF nach, der mit

einer Reduzierung des jährlichen FVC-Rückgangs um ca. 50 %, einer Verringerung des Rückgangs der DL_{CO}, des 6-MWT und einer Abflachung der Borg-Dyspnoe-Skala verbunden war. Das Überleben in der Pirfenidon-Kohorte war dabei abhängig vom Geschlecht, Alter, Stadium der Erkrankung, gemessen am GAP-Index (*engl.* Gender-Age-Physiology-Index) und von dem Alter vor Beginn der Therapie. Patienten mit FVC < 80 % des Sollwertes oder einer schnellen Progression (FVC-Abfall > 10 % Soll pro Jahr) konnten eher von der Therapie mit Pirfenidon profitieren (Krauss et al. 2020b).

Nintedanib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Signalwege hemmt, die an der Proliferation, Migration und Reifung von Lungenfibroblasten beteiligt sind, indem er die Aktivierung der Rezeptoren des Endothelwachstumsfaktors, des Fibroblasten-Wachstumsfaktors und des Thrombozytenwachstumsfaktors hemmt (Rivera-Ortega et al. 2018).

1.3.2 Interstitielle Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen

Ein Anteil der Patienten mit ILD weist Merkmale einer Autoimmunerkrankung auf, erfüllt aber nicht die diagnostischen Kriterien für eine bestimmte CTD-Diagnose (Luppi und Wells 2016), (Oldham et al. 2016). Im Jahr 2015 schlugen die ERS und die ATS im Rahmen einer „Task Force für undifferenzierte Formen von Kollagenosen im Zusammenhang mit ILD“ Klassifikationskriterien für eine sogenannte Kategorie der interstitiellen Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen (*engl.* interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF) vor (Wilfong et al. 2018), (Adegunsoye et al. 2017).

Bei der IPAF weist das Vorhandensein bestimmter klinischer, serologischer oder pulmonalmorphologischer Merkmale auf die Präsenz eines Autoimmunprozesses hin (Fischer et al. 2015a). Für die Klassifikation einer IPAF müssen mehrere A-priori-Anforderungen erfüllt sein. Es sollte Hinweise auf eine IIP anhand der HRCT und/oder der Histopathologie geben. Bekannte Ursachen für die einem IIP zugrundeliegenden Muster sollten nach einer gründlichen klinischen Bewertung ausgeschlossen worden sein und die Patienten die Kriterien für eine charakterisierbare CTD nicht erfüllen (Fernandes et al. 2019), (Fischer et al. 2015a).

Die Klassifikationskriterien sind um drei zentrale Domänen organisiert, eine klinische, die aus spezifischen extrathorakalen Merkmalen besteht, eine serologische mit spezifischen zirkulierenden Autoantikörpern und eine morphologische, die sich auf spezifische Merkmale der Bildgebung, histopathologische Aspekte oder pulmonal physiologische

Merkmale bezieht (Fischer et al. 2015a), (Fernandes et al. 2019), (Graney und Fischer 2019).

Um als IPAF eingestuft zu werden, müssen alle A-priori-Anforderungen erfüllt sein, wobei mindestens jeweils ein Merkmal aus mindestens zwei der drei Domänen vorhanden sein sollte. Zu den A-Priori-Kriterien gehören eine in der HRCT oder in der Histologie nachgewiesene interstitielle Pneumonie, ein Ausschluss alternativer Ursachen und fehlende Hinweise auf eine definierte CTD (Graney und Fischer 2019), (Fischer et al. 2015a). Die verschiedenen Kriterien wurden den drei genannten Domänen zugeordnet:

- Die Klinische Domäne umfasst Symptomen oder Beschwerden, die bei der Anamnese und der körperlichen Untersuchung erhoben werden, wie Teleangiektasien oder das Raynaud Phänomen.
- Die serologische Domäne bezieht sich u. a. auf die positive Autoantikörperdiagnostik.
- Zu den pulmonal-morphologischen Mustern gehören die HRCT-Muster, histopathologische Muster und die Beteiligung anderer Kompartimente (Pleuraerguss oder Perikarderguss), zusätzlich zur interstitiellen Pneumonie (Fischer et al. 2015a).

Die IPAF-Klassifikationskriterien wurden erstellt, um für zukünftige Studien eine einheitliche Nomenklatur und Definition zu ermöglichen. Dennoch hat sich der Begriff bereits im klinischen Alltag durchgesetzt und wird auch als klinische Diagnose verwendet. Dabei werden bei der IPAF-Diagnose die Kriterien angegeben, auf die sich die Diagnose im Einzelfall stützt (Boerner et al. 2018).

1.3.3 Interstitielle Lungenerkrankungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (CTD-ILDs)

Bei den CTDs handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, die nahezu jedes Organ befallen können, wozu u. a. folgende Erkrankungen gehören: RA, systemischer Lupus erythematodes, idiopathische entzündliche Myopathien (Polymyositis und Dermatomyositis), Sjögren-Syndrom, SSc und Mischkollagenosen (Fischer et al. 2015a). Typischerweise manifestieren sich CTDs durch eine autoimmun vermittelte Mehrorganschädigung, wobei die Lunge häufig mitbetroffen ist (Fischer et al. 2015b), (Koo et al. 2019).

Die Lungenmitbeteiligung trägt entscheidend zur Mortalität bei der CTD bei und bildet aktuell die häufigste Todesursache bei SSc (Oliveira et al. 2020). Auch bei der RA steigt die Mortalität durch die ILD, auch wenn dabei die Gesamtmortalität in dieser Gruppe sinkt (Olson et al. 2011).

Es kann zwischen ILD im Kontext einer bekannten CTD, einer CTD im Zusammenhang mit einer bereits existierenden ILD und einer ILD mit Merkmalen der CTD, die nicht den vordefinierten Diagnosekriterien der CTD entsprechen, unterschieden werden (Geerts et al. 2017), (Aburto et al. 2018). Die genauen Prävalenzraten der ILD bei den verschiedenen CTDs sind nicht bekannt (Fischer et al. 2015b). In der HRCT sind CTD-ILDs im Vergleich mit IIPs häufiger mit NSIP-Mustern als mit UIP-Mustern assoziiert. NSIP-Muster werden häufiger bei SSc, Polymyositis, Dermatomyositis und Mischkollagenosen beobachtet, während RA häufiger mit UIP assoziiert sein kann (Buzan und Pop 2015).

Global betrachtet haben CTD-ILDs eine bessere Prognose als die IPF (Aburto et al. 2018). Als Therapie der CTD-ILDs werden meistens immunsuppressive Medikamente eingesetzt (Koo und Uh 2017). Ein Abbruch der Behandlung wegen Nebenwirkungen oder einem Fortschreiten der Krankheit trotz Therapie kommt jedoch vor (Antoniou et al. 2014).

Mit der Zulassung von Nintedanib und Pirfenidon zur Therapie der IPF boten sich auch neue mögliche Therapien für die Behandlung der CTD-ILD an. In diesem Zusammenhang erschlossen Shen et al. in einer Case-Serie von sieben Patienten erste Hinweise für eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und Pirfenidon bei CTD-ILD. Eine niedrigdosierte Kombination beider Medikamente wurde gut vertragen und führte zu zufriedenstellenden Wirkungen bei der Behandlung gegenüber der üblichen Therapie von refraktären CTD-ILD. Allerdings sind weitere gut konzipierte und kontrollierte Studien erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Ansatzes weiter belegen zu können (Shen et al. 2020). Khana et al. zeigten in einer Open-label-Studie in der Phase II, dass die Kombinationstherapie mit Pirfenidon und dem Mycophenolat-Mofetil mit einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil bei der Behandlung von SSc-ILD verbunden ist (Khanna et al. 2016).

In der randomisierten, doppelblinden und durch eine Placebogruppe kontrollierten SEN-SCIS-Studie wurde nachgewiesen, dass Nintedanib einen positiven Effekt hat, indem es

die Rate der Abnahme der FVC bei Patienten mit SSc-ILD über einen Zeitraum von einem Jahr reduziert. Deshalb wurde Nintedanib zusätzlich für die Therapie der IPF und der SSc-ILD sowie zur Behandlung anderer chronischer PPF-ILDs zugelassen (Distler et al. 2019).

1.3.4 Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)

Die NSIP gehört zur Kategorie der chronisch fibrosierenden IIPs, wobei es zwei Hauptarten von NSIP gibt, eine zelluläre NSIP, die durch eine chronische Entzündung gekennzeichnet ist, und eine fibrosierende NSIP, bei der eine interstitielle Fibrose vorliegt. Oft gibt es eine Mischung aus beiden, aber diese Fälle werden auch als fibrosierende NSIP kategorisiert (Hashisako und Fukuoka 2016), (Hobbs und Lynch 2014), (Mueller-Mang et al. 2019).

Die NSIP kann idiopathisch sein, obwohl sie sich am häufigsten mit pulmonalen Symptomen in einer Verbindung mit CTD (insbesondere SSc), im Rahmen von Arzneimittelreaktionen, wie bei einer EAA, oder bei diffusen Alveolarschäden manifestiert (Buzan und Pop 2015). Die genaue Inzidenz der NSIP ist unbekannt und die Angaben dazu liegen bei 14-36 % von allen IIPs (Palmucci et al. 2014). Sie tritt typischerweise bei Frauen im Alter von 40-50 Jahren auf und zwar mit Symptomen, die denen einer IPF ähneln, auch wenn sie meist milder ausfallen (Oliveira et al. 2018).

1.3.4.1 Klinische Manifestation und Diagnostik der NSIP

Die NSIP manifestiert sich klinisch mit einer subakuten oder chronischen Dyspnoe und Husten, wobei die Symptome durchschnittlich über sechs Monate andauern. Auskultatorisch kann man ggf. ein bilaterales inspiratorisches Knisterrasseln hören, aber die meisten körperlichen Befunde erscheinen nicht spezifisch (Lee et al. 2019a).

NSIP wird häufig mit CTD in Verbindung gebracht, weshalb es wichtig ist, nach Symptomen wie dem Raynaud-Phänomen, Arthralgie oder Arthritis, Mundtrockenheit und trockenen Augen zu suchen (Aono et al. 2018). Die Lungenfunktion zeigt eine restriktive Ventilationsstörung mit einer reduzierten DL_{CO} (Belloli et al. 2016). Die häufigsten Befunde der HRCT bei NSIP sind Retikulationen mit basaler Prädominanz, bilaterale Milchglasstrübungen, Traktionsbronchiektasen und eine Verminderung des Lungenvolumens (Ryerson et al. 2017), (Aburto et al. 2018), (Buzan und Pop 2015), (Cottin et al. 2018).

Die Histologie reicht von einem vorwiegend entzündlichen Prozess (zelluläre NSIP) bis zu einer vorherrschenden Fibrose (fibrosierende NSIP) (Buzan und Pop 2015). Darüber hinaus ist bekannt, dass das NSIP-Muster das häufigste histologische Muster einer Lungenbeteiligung bei verschiedenen CTDs ist (Nunes et al. 2015). Wie bei den anderen ILDs ist es wichtig, die Patienten mit NSIP in einer MDD vorzustellen. Eine MDD ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose einer idiopathischen NSIP, da NSIP bei verschiedenen klinischen Erkrankungen auftreten können, einschließlich EAA, CTD und einer durch Medikamenten-induzierten ILD (Lee et al. 2019a).

1.3.4.2 Verlauf und Prognose

Bei der Behandlung einer NSIP wird im Allgemeinen nur mit Steroiden begonnen oder in einer Kombination mit Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin oder Mycophenolat-Mofetil. Patienten mit zellulären NSIPs sprechen in der Regel gut auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva an und ihre Prognose ist dabei besser als die von Patienten mit IPF (Richeldi et al. 2018), (Brown et al. 2016). Nach dem Absetzen der Behandlung wurden jedoch häufig Rezidive gemeldet (Lee et al. 2019a).

Die Prognose bei einer NSIP ist variabel, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 80 % liegt (Richeldi et al. 2018), (Buzan und Pop 2015). Die INBUILD-Studie konnte zeigen, dass Nintedanib die Rate des Progresses der ILD, gemessen am jährlichen FVC-Abfall, bei Patienten mit chronisch-fibrosierender ILD und progressivem Phänotyp, einschließlich der fibrosierenden NSIP, reduzieren konnte (Wells et al. 2020).

2 Fragestellung der Arbeit

Wie bereits in der Einleitung erläutert wurde, handelt es sich bei der uILD um eine interstitielle Lungenerkrankung, die trotz umfangreicher Diagnostik nicht sicher klassifiziert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit untersuche ich die Prävalenz, die klinischen Merkmale, die Prognosefaktoren und das Outcome von Patienten mit uILD im Rahmen einer retrospektiven Analyse der Daten aus dem eurIPFreg.

Dabei werden die folgenden Fragestellungen analysiert:

- Welche klinischen Merkmale weisen Patienten mit uILD auf? Unterscheiden sie sich von Fällen mit IPF?
- Warum konnte den Patienten mit uILD keine spezifische Diagnose zugewiesen werden?
- Welche Risikofaktoren deuten auf eine Verschlechterung der Lungenfunktion und eine erhöhte Sterblichkeit hin?
- Welche medikamentösen Therapien haben die Patienten mit uILD erhalten? Können daraus Therapieempfehlungen für uILD abgeleitet werden?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie bezieht sich auf die Daten von 140 uILD, die zwischen November 2009 und Januar 2019 am Zentrum für interstitielle und seltene Lungenerkrankungen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) und der Agaplesion Lungenklinik Waldhof Elgershausen (Greifenstein) in das eurIPFreg rekrutiert wurden. Die Patientenkohorte wurde bis Februar 2020 klinisch und lungenfunktionell verlaufskontrolliert (Krauss et al. 2020a).

Das eurIPFreg ist ein internetbasiertes und multizentrisches Register, das mit der europäischen IPF-Biobank (eurIPFbank) eine Forschungseinheit bildet (Günther et al. 2018). Das Datenschutzkonzept wurde von lokalen und nationalen Netzwerken, wie der TMF (Technologie, Methoden und Infrastruktur für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) und staatlichen Behörden (z. B. Hessischer Datenschutzbeauftragter, Protokoll Nr. 412101 vom 25.08.2008), positiv bewertet. Sowohl das eurIPFreg als auch die eurIPFbank wurden von verschiedenen Ethikkommissionen in Deutschland und Europa bewilligt (z. B. Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen; Aktenzeichen 111/08). Die Forschungsarbeit wurde streng nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das eurIPFreg und die eurIPFbank wurden in die ClinicalTrials.gov (NCT02951416) aufgenommen (Günther et al. 2018), (Krauss et al. 2020a).

Erwachsene Patienten mit ILD, die eine Einverständniserklärung unterzeichnet hatten, wurden in das eurIPFreg aufgenommen und somit für die vorliegende Studie ausgewählt. Dabei ging es um eine konsekutive Kohorte, es gab keine spezifischen, z.B. auf Lungenfunktionswerten basierenden, Ausschlusskriterien (Krauss et al. 2020a).

Die klinischen Daten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme (Baseline) und danach in Abständen von drei bis zwölf Monaten über Patienten- und Arztfragebögen bei der Baseline und einem Follow-up erhoben, die insgesamt über 1700 Variablen umfassen (Günther et al. 2018). Die Daten wurden durch einen Anamnesebogen und im Rahmen einer körperlichen Untersuchung durch eine Prüfung der Lungenfunktion, eine HRCT-Untersuchung und eine Bronchoskopie erhoben. Die ILD-Diagnose jedes Patienten wurde anhand der jeweiligen ATS/ERS/JRS/ALAT-Richtlinien in einer MDD ermittelt, an der mindestens ein Pneumologe, ein Pathologe und ein Radiologe mit ILD-Expertise teilnahmen. Die

Diagnose uILD wurde nur dann gestellt, wenn eine anderweitig definitive ILD-Entität nicht mit hinreichender Sicherheit diagnostiziert werden konnte (Krauss et al. 2020a).

Die Lebensqualität wurde bei der Erstvorstellung mithilfe einer in Kurzform verfassten Gesundheitsumfrage (*engl.* Short Form Health Survey, SF-36) ermittelt. Der SF-36-Fragebogen ist ein validiertes Instrument für die Beurteilung der HRQoL und wurde bei einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen und auch bei der IPF angewendet und validiert (Witt et al. 2019). Das Ziel bestand darin, die Beziehungen zwischen ausgewählten klinischen Kovarianten der Baseline-Daten, dem Score der physischen Komponenten und dem Score der mentalen Komponenten zu charakterisieren und nachzuvollziehen (Krauss et al. 2020a).

3.2 Statistische Auswertung

Die Rohdatensammlung erfolgte über die internetbasierte Datenbank des eurIPFreg. Die Datenextraktion und die Erstellung von Tabellen und anderen graphischen Auswertungen wurden mit den Computerprogrammen Windows®Excel 2007 und Windows®Word 2007 durchgeführt.

Die Auswertung der FVC wurde danach mit der R Version 3.4.2 für Windows und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Medizinische Statistik“ der Justus-Liebig-Universität Gießen realisiert. Die Datenqualität in eurIPFreg wurde durch interne Plausibilitätsprüfungen untersucht, bei denen verschiedene Elemente in einen logischen Kontext gesetzt wurden. Dies führte zu einer Generierung von Abfragen, wenn inkonsistente Einträge festgestellt wurden, etwa wenn die Berichte von Arzt und Patient nicht übereinstimmten hinsichtlich der Anzeichen einer zugrundeliegenden Kollagen- oder Gefäßerkrankung (Krauss et al. 2020a).

Alle statistischen Verfahren wurden mit SPSS 24 (SPSS, IBM Corp.) durchgeführt. Für Basisdaten wurde die zusammenfassende deskriptive Statistik mit kategorialen Daten erstellt, die als absolute Zahlen und relative Häufigkeiten dargestellt werden. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert (\pm Varianz (*engl.* standard deviation, SD) für normalverteilte Daten oder als Median (Interquartilsbereich) für nichtparametrische Daten angezeigt. Für eine Beurteilung des Gesamtüberlebens wurden Cox-Regressions- und Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt (Krauss et al. 2020a).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische und deskriptive Merkmale der uILD-Kohorte

Die Patienten für die vorliegende Arbeit wurden im Rekrutierungszeitraum von November 2009 bis Januar 2019 mit einem Follow-up bis September 2019 ausgewählt. Im Januar 2019 wurden insgesamt 1634 Patienten (einschließlich Nicht-ILD-Kontrollen) im UKGM Standort Gießen und in der Agaplesion Lungenklinik Waldhof Elgershausen (Greifenstein) in das eurIPFreg aufgenommen, darunter 920 ILD-Patienten. Die ILD-Kohorte umfasste 551 Fälle mit IIP, zu denen 271 mit IPF und 140 mit einer uILD-Diagnose gehörten (15,22 % des gesamten ILD-Kollektivs, 25,41 % der IIP-Population) (Krauss et al. 2020a). Die Verteilung der Diagnosen wird in der Abbildung 7 dargestellt.

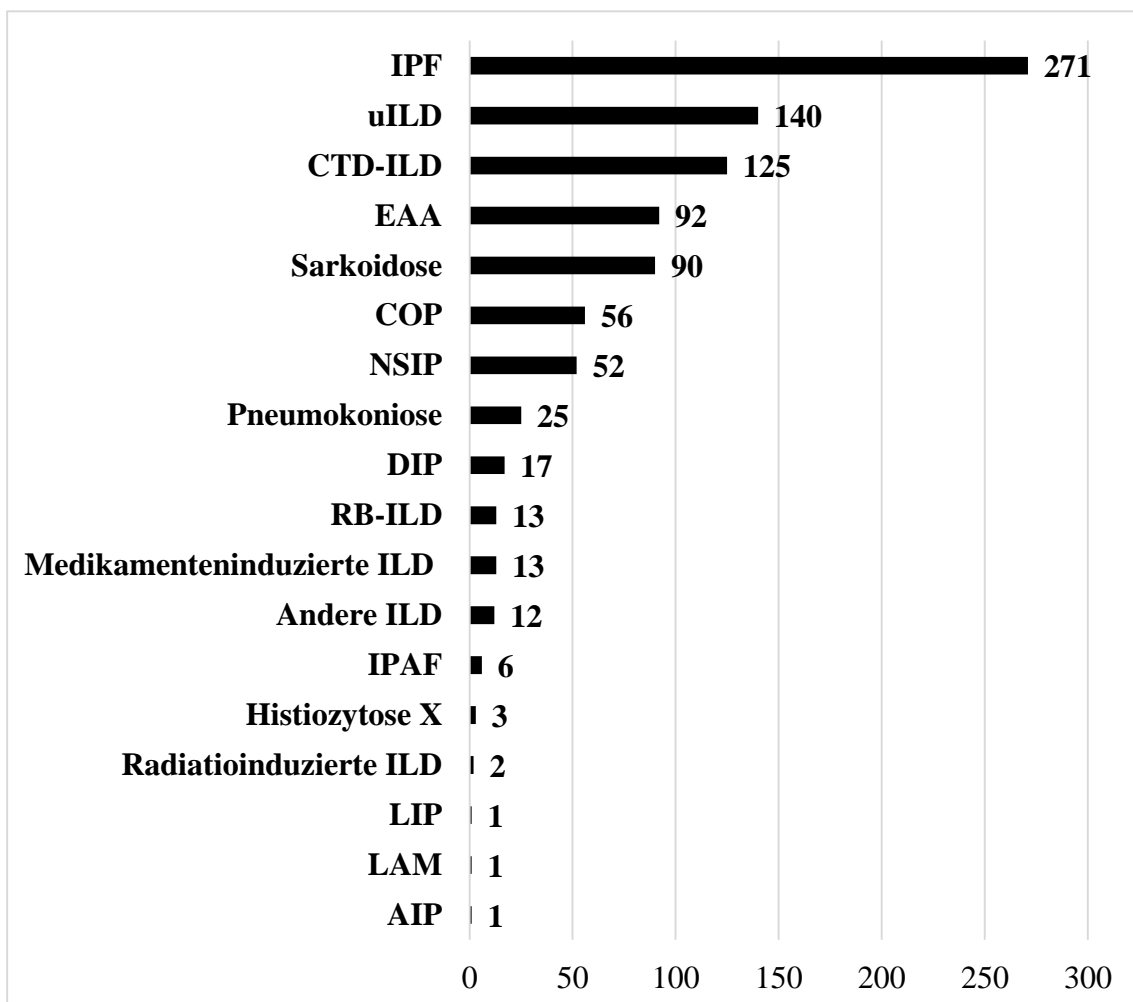


Abbildung 7: Verteilung der ILD-Diagnosen in der eurIPFreg-Kohorte (Patientenzahl pro Diagnose)

Abkürzungen: AIP = akute interstitielle Pneumonie (*engl.* acute interstitial pneumonia); COP = kryptogen organisierende Pneumonie (*engl.* cryptogenic organizing pneumonia);

CTD-ILD = interstitielle Lungenerkrankungen, assoziiert mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (*engl.* connective tissue disease-associated interstitial lung disease); DIP = desquamative interstitielle Pneumonie (*engl.* desquamativ interstitial pneumonia); EAA = exogen allergische Alveolitis; IIP = idiopathische interstitielle Pneumonie (*engl.* idiopathic interstitial pneumonia); ILD = interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* interstitial lung disease); IPAF = interstitielle Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen (*engl.* interstitial pneumonia with autoimmune features); IPF = idiopathische pulmonale Fibrose (*engl.* idiopathic pulmonary fibrosis); LAM = Lymphangiomeiomyomatose (*engl.* Lymphangiomyomatosis); LIP = lymphozytäre interstitielle Pneumonie (*engl.* lymphoid interstitial pneumonia); NSIP = nicht spezifische interstitielle Pneumonie (*engl.* non-specific interstitial pneumonia); RB-ILD = respiratorische Bronchiolitis mit assoziierter interstitieller Lungenerkrankung (*engl.* respiratory bronchiolitis interstitial lung disease); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Die Werte der deskriptiven Merkmale der uILD-Kohorte zu Studienbeginn „Baseline“ werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Baseline-Werte klinischen Merkmale der uILD-Kohorte zu Studienbeginn

Demographische Parameter	Werte
Männer	81 (57,9 %)
BMI (Mittelwert \pm SD, kg/m ²), Intervall (Minimum bis Maximum, kg/m ²)	24,22 \pm 4,79 16-32
Alter beim Anschluss im Register, Mittelwert + SD (Jahre)	68,25 \pm 11,04
Zeit zwischen dem Beginn der Symptome und dem Einschluss in das Register, Mittelwert \pm SD (Monate)	6,67 \pm 12,64
Raucher: Ja, nein, fehlende Daten (% der Gesamtkohorte)	50,71 %, 38,57 %, 10,71 %
Rauchertyp: Aktiver Raucher, Ex-Raucher, Nie-Raucher, fehlende Daten (% der Gesamtkohorte)	7,1 %, 43,6 %, 38,6 %, 10,7 %
Pack-years (Mittelwert \pm SD)	28,88 \pm 19,32
GAP-Stadium I, II, III (n = 106)	43 (40,57 %), 45 (42,45 %), 18 (17,0 %)
Knisterrasseln bei der Auskultation	103 (73,57 %)

Abkürzungen: BMI = Body-Mass-Index; GAP = Geschlecht, Alter, Physiologie (*engl.* Gender-Age-Physiology); kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; n = Anzahl; SD = Varianz (*engl.* standard deviation); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease)

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.2 Klinische Symptome

Die von den Patienten am häufigsten berichteten klinischen Symptome werden in der Abbildung 8 dargestellt und umfassen Dyspnoe (72,14 %), Müdigkeit (52,14 %) und Mundtrockenheit zusammen mit Gelenkbeschwerden (beide jeweils 37,14 %) (Krauss et al. 2020a).

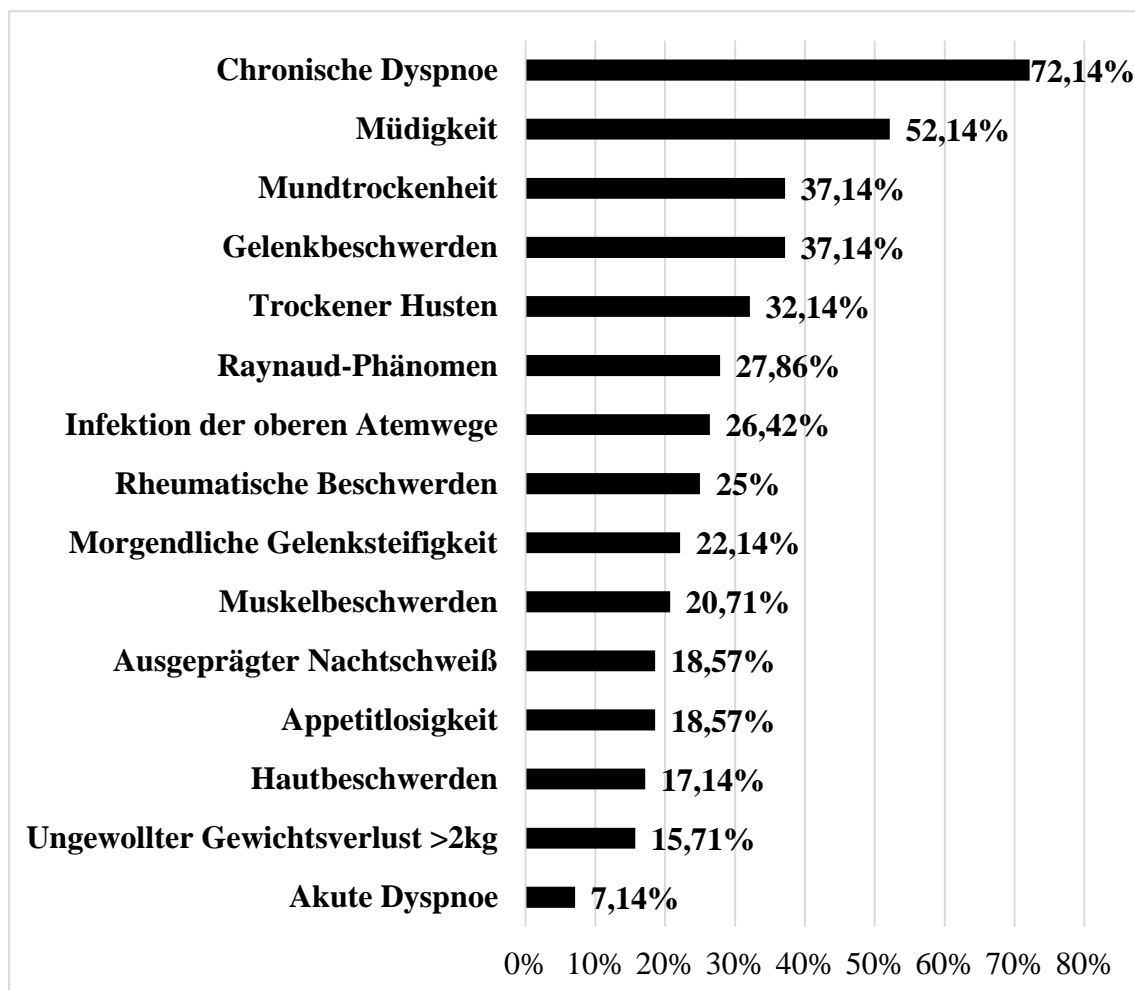


Abbildung 8: Verteilung der von den uILD-Patienten selbst berichteten Symptome
Die Daten wurden als Prozentsatz aller uILD-Patienten mit dem angegebenen Symptom dargestellt, wobei mehrere Symptome berichtet werden konnten.

Abkürzungen: kg = Kilogramm; uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.3 Körperliche Untersuchung

Die häufigsten Befunde bei der ärztlichen körperlichen Untersuchung waren Knisterrasseln (73,57 %) und Trommelschlegelfinger (5,71 %). Bei diesen Symptomen unterscheiden sich die uILD-Patienten nicht wesentlich von der IPF-Kohorte (Guenther et al. 2018).

Zusätzlich zeigten die Patienten Befunde wie Erythema nodosum (4,28 %), Teleangiektasien (3,57 %) und das Raynaud-Phänomen (1,43 %) (Krauss et al. 2020a).

Die Kriterien für eine IPAF-Diagnose wurden bei sechs Patienten aus der gesamten ILD-Kohorte erfüllt. Interessanterweise gibt es eine Diskrepanz zwischen den Prozentsätzen der Patienten und der Ärzte, die über das Raynaud-Phänomen in derselben Patientenkohorte berichteten (27,86 % bzw. 1,43 %) (Krauss et al. 2020a). In Abbildung 9 werden die Daten dargestellt.

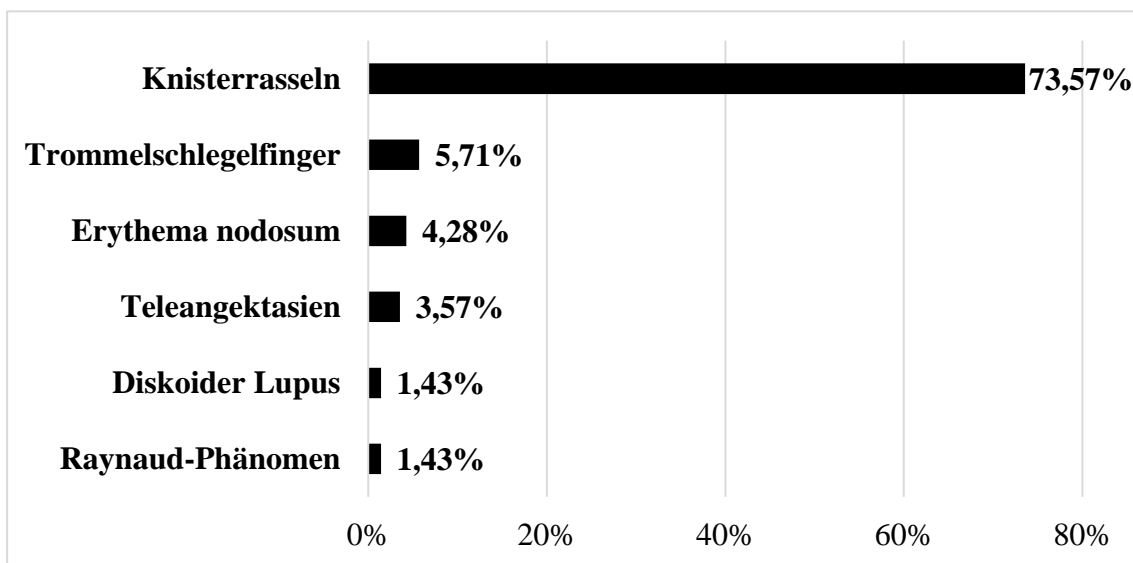


Abbildung 9: Erhobene Befunde bei der klinischen Untersuchung von uILD-Patienten (Prozentsatz aller uILD-Patienten)

Abkürzungen: uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (engl. unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.4 Schweregrad der Dyspnoe nach dem NYHA-Stadium

Der Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in das eurIPFreg anhand der NYHA-Klassifikation bewertet. Bei der vorliegenden Population ergab sich bei der Registrierung die folgende Verteilung des Schweregrads der Dyspnoe in den Klassen I-IV (n = 113): 7,96 %, 46,02 %, 34,51 % und 11,51 % (Krauss et al. 2020a). Die Daten werden in der Abbildung 10 präsentiert.

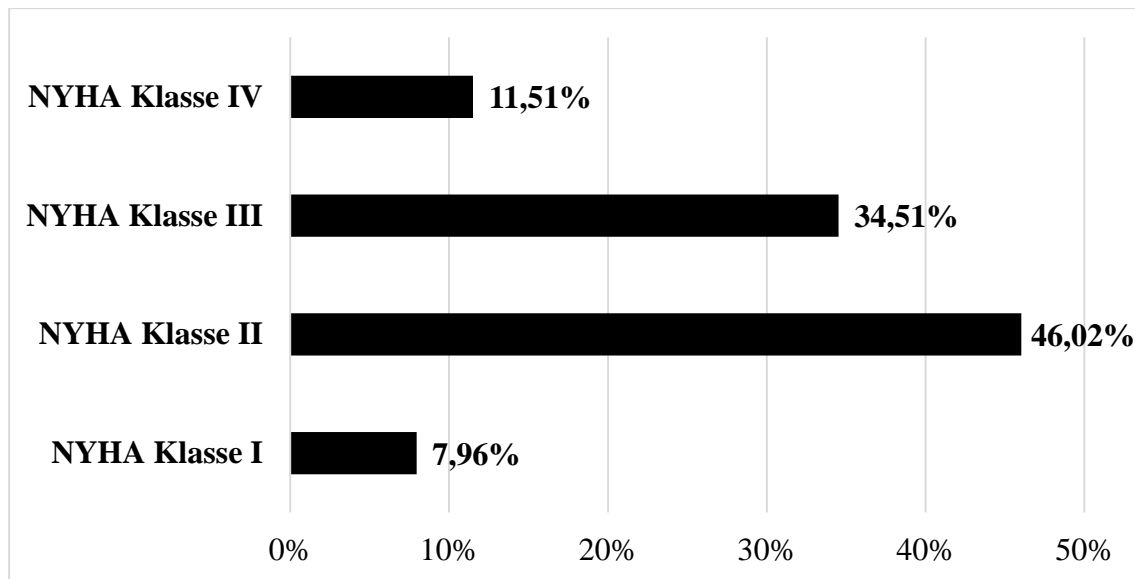


Abbildung 10: Schweregrad der Dyspnoe und Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität (NYHA I-IV) in der uILD-Kohorte beim Einschluss in das IPF-Register (n = 113)

Abkürzungen: IPF = idiopathische pulmonale Fibrose (*engl.* idiopathic pulmonary fibrosis); NYHA = New York Heart Association; n = Anzahl; uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.5 Grund für die uILD-Diagnose

Die uILD-Population wurde bei der Diagnose hinsichtlich der zugrundeliegenden Ursachen bewertet. In 50,71 % der Fälle ergab sich eine Diskrepanz zwischen den klinischen, radiologischen und pathologischen Befunden. 12,14 % der Patienten waren zu fragil für eine Lungenbiopsie oder waren einem erhöhten Risiko ausgesetzt (Krauss et al. 2020a).

In 24,29 % der Fälle reichte die Gewebeprobe nicht aus, um eine endgültige Diagnose zu stellen. Bei 7,14 % der Patienten wurde aufgrund ihrer Ablehnung keine Biopsie durchgeführt. In 5,72 % wurde bei einer wenig ausgeprägten ILD oder bei einem stabilen Krankheitsverlauf ohne Anzeichen eines Fortschreitens der fibrotischen Veränderung auf eine histologische Sicherung der Diagnose verzichtet, da durch eine Lungenbiopsie für die Patienten keine therapeutischen Konsequenzen zu erwarten wären (Krauss et al. 2020a). Diese Ergebnisse werden in der Abbildung 11 dargestellt.

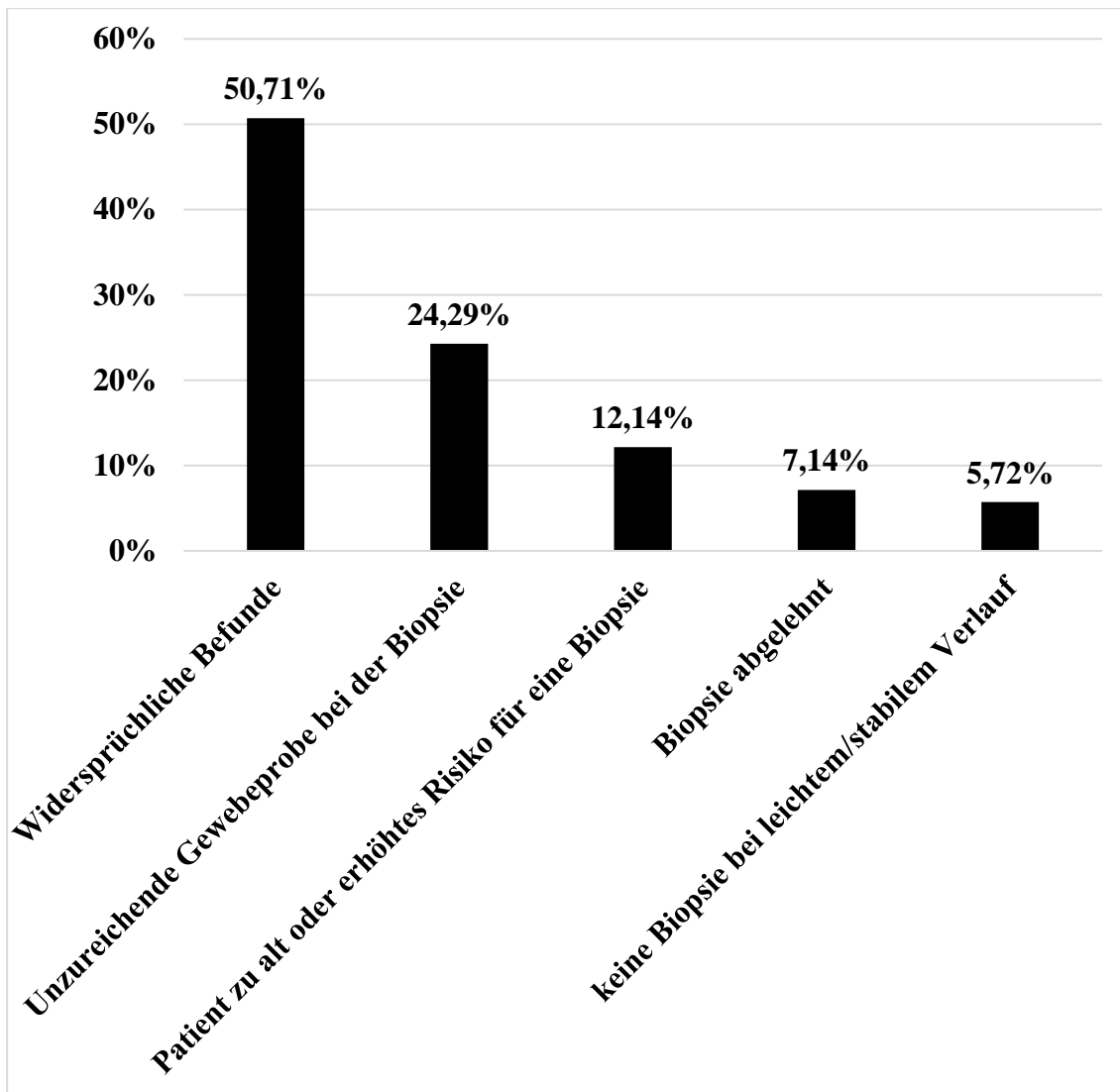


Abbildung 11: Gründe für die uILD-Diagnose (als Prozentsatz aller uILD-Patienten)

Abkürzungen: uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.6 Ergebnisse der Lungenfunktion bei der Baseline-Visite

Die Baseline-Lungenfunktionsdaten werden in Tabelle 2 angegeben. Der durchschnittliche FVC zum Zeitpunkt der Aufnahme in das eurIPFreg lag bei $2,31 \text{ l} \pm 0,94 \text{ l}$, was $67,77 \% \pm 22,12 \%$ des Sollwerts entspricht. 41 Patienten der gesamten uILD-Kohorte erhielten eine LTOT mit einem mittleren Sauerstofffluss von $2,98 \text{ l/min} \pm 1,75 \text{ l/min}$ in Ruhe und $4,15 \text{ l/min} \pm 2,50 \text{ l/min}$ bei körperlicher Belastung. Ein 6-MWT wurde durch-

geführt und war bei Studienbeginn bei 97 Patienten verfügbar. Die durchschnittliche Gehstrecke lag bei 367,76 m ± 121,91 m (Krauss et al. 2020a). Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Lungenfunktion und der Gasaustauschdaten in der uILD-Kohorte

Parameter	Mittelwert ± SD
VC (% Soll)	69,29 ± 21,30
FVC (% Soll)	67,77 ± 22,12
FEV 1 (% Soll)	76,28 ± 55,59
FEV 1 % FVC (% Soll)	106,03 ± 16,84
RV (% Soll)	94,27 ± 60,81
TLC (% Soll)	74,64 ± 22,69
DL _{CO} (% Soll)	43,75 ± 26,27
pO ₂ (mmHg) in Ruhe	70,74 ± 12,57
pCO ₂ (mmHg) in Ruhe	38,49 ± 4,58
6-MWT (m)	367,76 ± 121,91
LTOT- Flussrate (L/min) in Ruhe (n = 41)	2,98 ± 1,75
Mobile LTOT- Flussrate (L/min) (n = 41)	4,15 ± 2,50

Abkürzungen: DL_{CO} = Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (*engl.* diffusing capacity of the lung for carbon monoxide); FEV1 = Einsekundenkapazität (*engl.* forced expiratory volume per second); FVC = forcierte Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity); L = Liter; LTOT = Langzeitsauerstofftherapie (*engl.* long-term oxygen therapy); m = Meter; min = Minute; mm-Hg = Millimeter Quecksilbersäule; n = Anzahl; pCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck (*engl.* carbon dioxide partial pressure); pO₂ = Sauerstoffpartialdruck (*engl.* oxygen partial pressure); RV = Residualvolumen (*engl.* residual volume); 6-MWT = 6 Minuten Gehstest (*engl.* 6-minute walk test); TLC = totale Lungenkapazität (*engl.* total lung capacity); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease); VC = Vitalkapazität (*engl.* vital capacity).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.7 Hochauflösende Computertomographie bei uILD-Patienten

Bei 139 der 140 Patienten wurde eine HRCT-Untersuchung durchgeführt. In der uILD-Kohorte zeigten 24,82 % der Patienten ein definitives UIP-Muster in der HRCT, 19,71 % zeigten ein mögliches UIP-Muster und 55,47 % ein nicht mit einem UIP vereinbares Mus-

ter. Bei 75,71 % der Untersuchten wurde eine retikuläre Zeichnungsvermehrung beobachtet, bei 44,28 % ein Honigwabemuster mit oder ohne Traktionsbronchiektasien, bei 7,14 % Mikronoduli und bei 28,57 % Milchglastrübungen (Krauss et al. 2020a). Die Befunde der HRCT werden in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt.

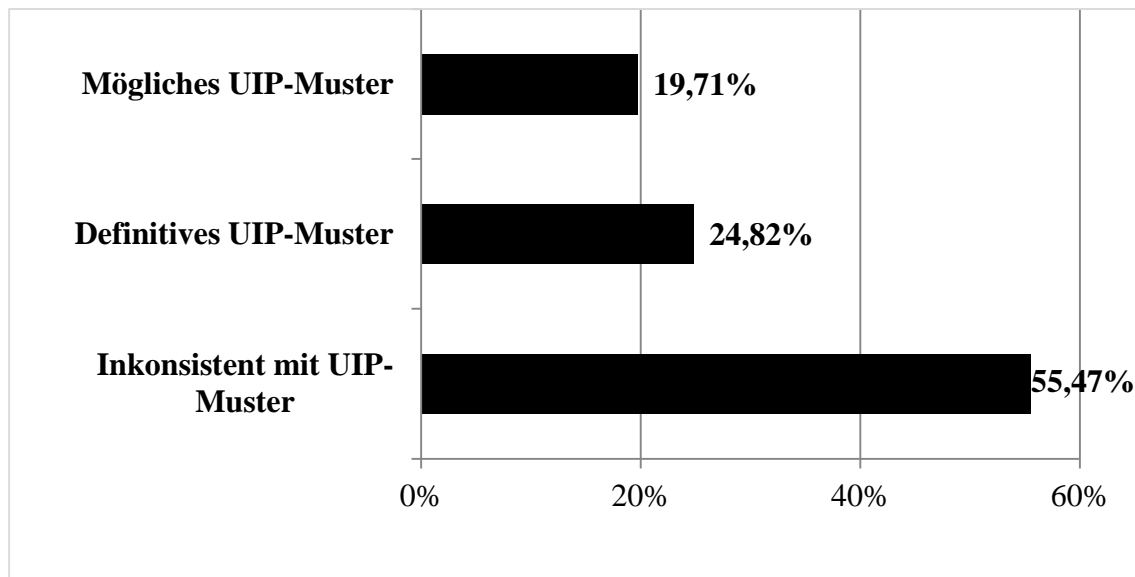


Abbildung 12: Interpretation der HRCT in der uILD-Kohorte nach den ATS/ERS Kriterien des UIP-Musters (n = 139)

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography); UIP = gewöhnliche interstitielle Pneumonie (*engl.* usual interstitial pneumonia); n = Anzahl.

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

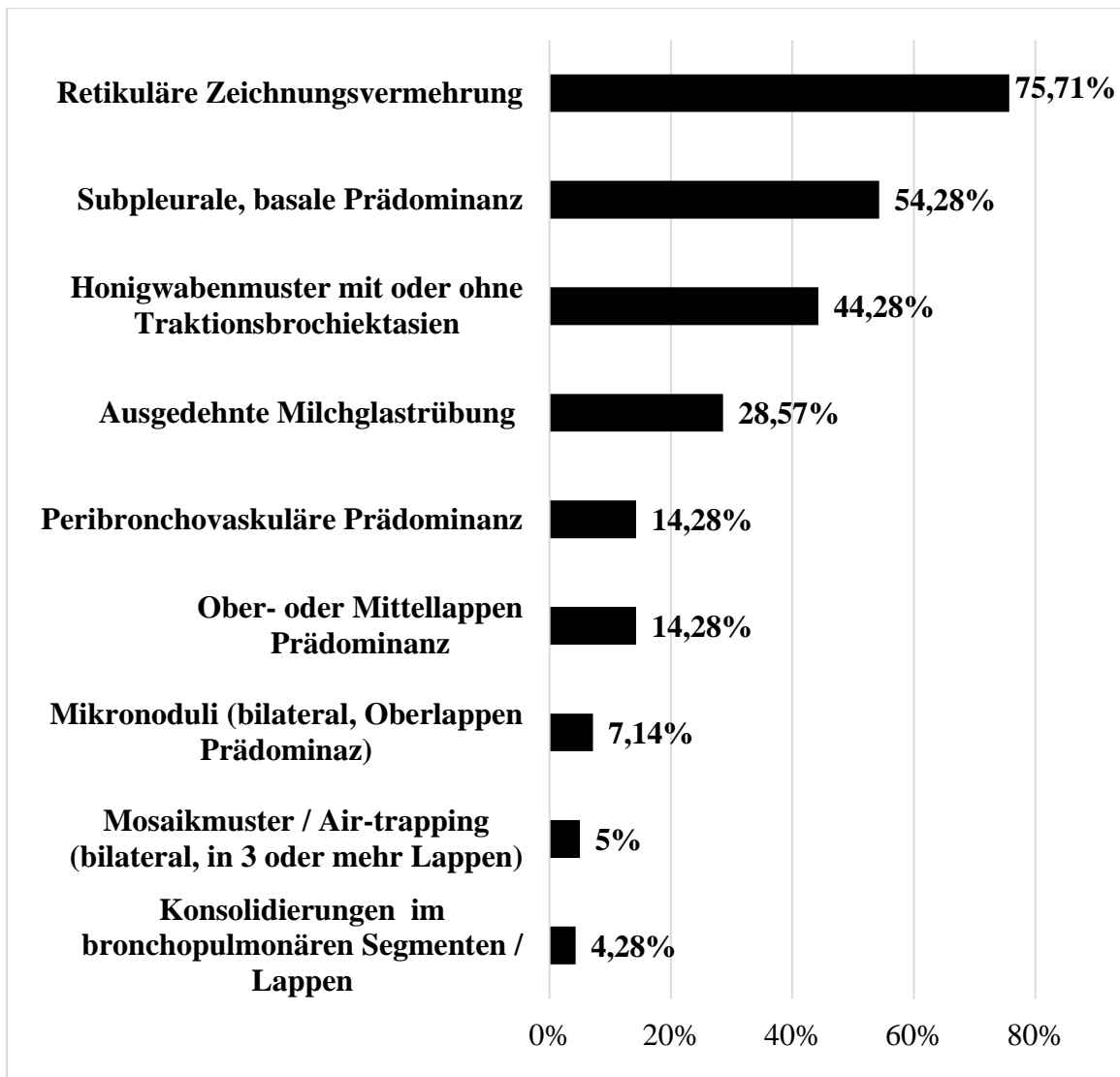


Abbildung 13: Beschreibung des HRCT-Musters bei den uILD-Patienten (Prozentsatz aller uILD-Patienten). Es konnten mehrere Muster festgestellt werden

Abkürzungen: HRCT = hochauflösende Computertomographie (*engl.* high-resolution computed tomography); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Bei der Anwendung der diagnostischen Fleischner-Kriterien der UIP anhand des CT-Musters zeigten 22,22 % der Patienten ein definitives, 11,12 % ein wahrscheinliches, 12,82 % ein unbestimmtes UIP-Muster und 53,84 % der Fälle CT-Merkmale, die nicht definitiv mit einer IPF-Diagnose in Einklang gebracht werden konnten (Krauss et al. 2020a).

In der uILD-Kohorte wurde die Diagnose kontinuierlich reevaluiert. Von der ersten uILD-Kohorte wurden zwölf Patienten im Laufe der Zeit als IPF neu klassifiziert, sodass sie in der vorliegenden Studie nicht weiter aufgeführt werden.

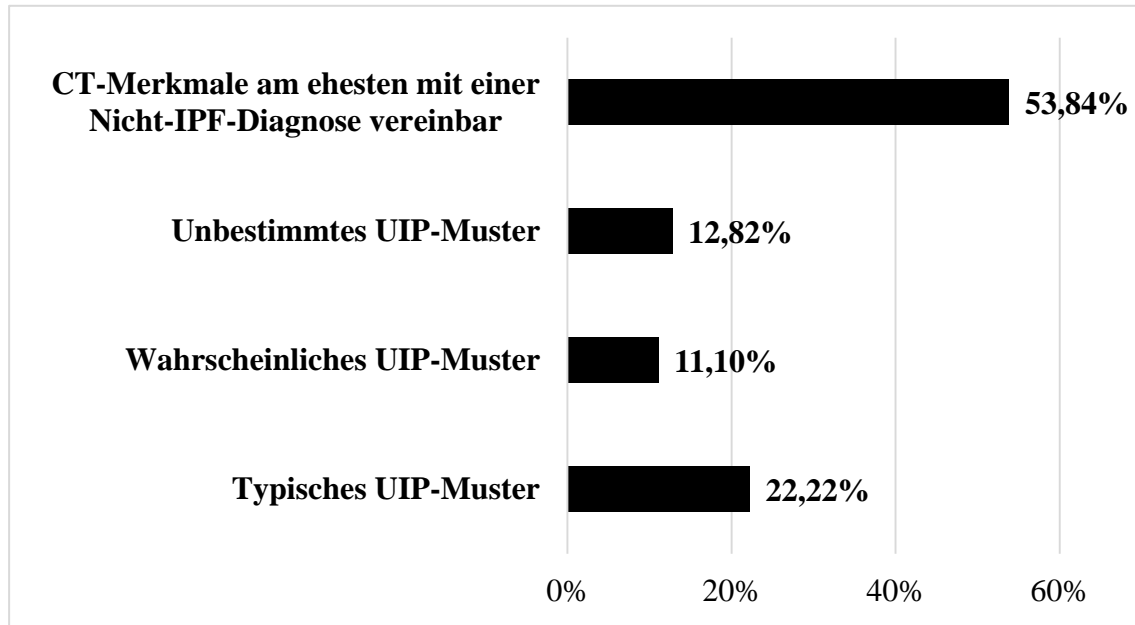


Abbildung 14: Diagnosekategorien anhand der Fleischner-Kriterien (Prozentsatz aller uILD-Patienten)

Abkürzungen: IPF = idiopathische pulmonale Fibrose (*engl.* Idiopathic pulmonary fibrosis); UIP = gewöhnliche interstitielle Pneumonie (*engl.* usual interstitial pneumonia); CT = Computertomographie (*engl.* computed tomography).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.8 Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie in der uILD-Kohorte

In 114 Fällen (81,43 %) wurde eine Bronchoskopie und in 104 Fällen (74,29 %) eine BAL durchgeführt. Die zytologische Untersuchung der Bronchialsputflüssigkeit ergab erhöhte Zahlen von neutrophilen Granulozyten ($13,5 \% \pm 16,8 \%$, Mittelwert \pm SD), Eosinophilen ($3,7 \% \pm 4,2 \%$), Lymphozyten ($17 \% \pm 16,3 \%$) und eine verringerte Zahl von Makrophagen ($66,2 \% \pm 20,6 \%$ aller Zellen) (Krauss et al. 2020a).

Eine Lungenbiopsie wurde bei 105 (75 %) der Patienten vorgenommen, bei 71,4 % eine TBB und bei 7,1 % eine Kryobiopsie während der Bronchoskopie durchgeführt. In 19,4 % der Fälle wurde eine VATS und in 2 % der Fälle eine offene Lungenbiopsie veranlasst (Krauss et al. 2020a).

4.9 Komorbiditäten in der uILD-Kohorte

Komorbiditäten traten in der uILD-Kohorte häufig auf und wurden anhand von Fragebögen für Ärzte und Patienten erhoben. Wie die Abbildung 15 zeigt, war die arterielle Hypertonie als häufigste Komorbidität in der vorliegenden Population angegeben, gefolgt von koronarer Herzkrankheit, Schilddrüsenerkrankung und Diabetes mellitus (Krauss et al. 2020a).

Bei 19,28 % der Patienten war eine PH zum Zeitpunkt der Diagnose bekannt. In der gesamten uILD-Kohorte lag der sPAP bei $42,65 \text{ mmHg} \pm 16,32 \text{ mmHg}$ und die TAPSE (*engl.* tricuspid annular plane systolic excursion) bei $21,54 \text{ mm} \pm 4,48 \text{ mm}$ (Mittelwert \pm SD) (Krauss et al. 2020a).

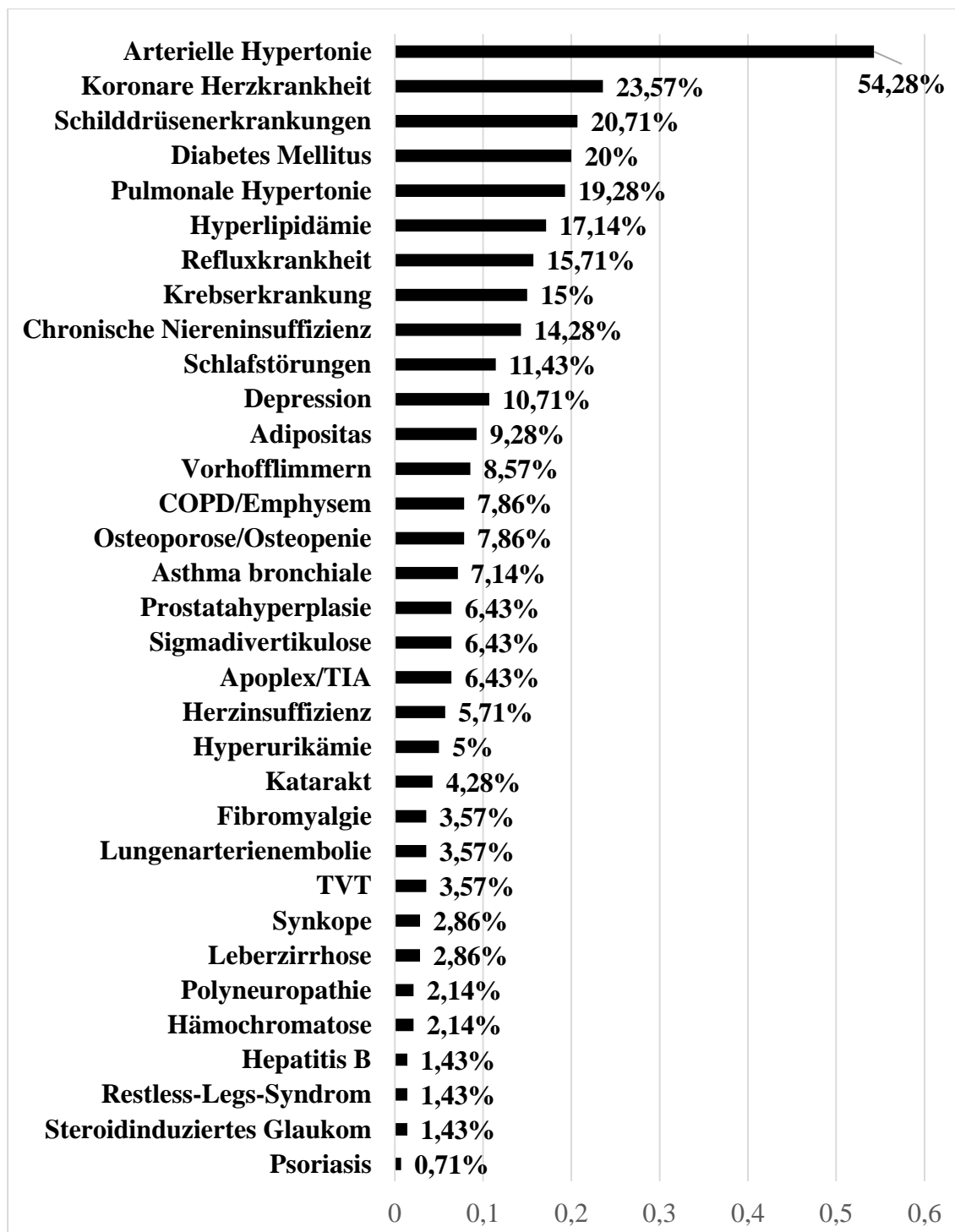


Abbildung 15: Spektrum der Komorbiditäten in der uILD-Kohorte (Prozentsatz aller Patienten). Dabei konnten mehrere Begleiterkrankungen vorliegen

Abkürzungen: COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*engl.* chronic Obstructive Pulmonary Disease); TIA = transiente ischämische Attacke (*engl.* transient ischemic attack); TVT = tiefe Venenthrombose; uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.10 Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei den uILD-Patienten

Die HRQoL wurde bei der Baseline-Visite mithilfe des SF-36 Fragebogens erhoben, der sowohl den Score der physischen Komponenten als auch den der mentalen Komponenten umfasst. Patienten mit uILD zeigten eine Beeinträchtigung der körperlichen und emotionalen Gesundheit hinsichtlich des SF-36. Von eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit berichteten 39,51 % ± 29,10 % der Patienten. Bei 62,88 % der Patienten lag eine schmerzbedingte Reduktion der HRQoL vor. 40,57 % gaben Müdigkeit und Schwäche (Fatigue) an (Krauss et al. 2020a). In der Tabelle 3 werden die Ergebnisse im Überblick dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der uILD-Kohorte

	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Körperliche Funktionsfähigkeit (%)	39,51	0	100	29,10
Rollenbeschränkungen aufgrund der körperlichen Gesundheit (%)	33,47	0	100	42,01
Rollenbeschränkungen aufgrund emotionaler Probleme (%)	62,02	0	100	46,43
Vitalität (Energie/Müdigkeit) (%)	40,57	0	87	21,60
Emotionale Rollenfunktion (%)	61,91	0	100	21,17
Soziale Funktionsfähigkeit (%)	60,143	0	100,0	30,88
Körperliche Schmerzen (%)	62,88	0	100,0	33,14
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (%)	40,16	0	85	18,65
Gesundheitsveränderung (%)	30,33	0	100	23,45
SF-36-Mittelwert	47,96	2,78	88,22	21,11

Abkürzungen: SD = Standardabweichung (*engl.* Standard deviation); SF-36 = Kurzform der Gesundheitsumfrage (*engl.* Short Form Health Survey); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease)

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.11 Medikamentöse Therapie in der uILD-Kohorte

Für uILD steht keine standardisierte pharmakologische Behandlung zur Verfügung, weshalb therapeutische Regime individuell angewendet werden. 34,28 % der uILD-Patienten erhielten eine Monotherapie mit Glukokortikoiden (Prednisolon). In 14,29 % der Fälle wurde Pirfenidon eingesetzt (Krauss et al. 2020a). Abbildung 16 zeigt alle Behandlungsoptionen der uILD-Studienkohorte.

Die medikamentöse Therapie der uILD-Kohorte wurde zusätzlich nach den Kriterien der Fleischner-Gesellschaft bewertet. Dabei zeigten von allen 75 Patienten, die Prednisolon erhielten (53,71 % des gesamten Kollektivs, mono oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva), 19 Patienten ein typisches UIP-Muster, sieben Patienten ein wahrscheinliches UIP-Muster, acht Patienten ein mit UIP nicht vereinbares Muster und 31 Patienten wiesen CT-Merkmale einer anderen Diagnose auf (nicht-IPF) (Krauss et al. 2020a).

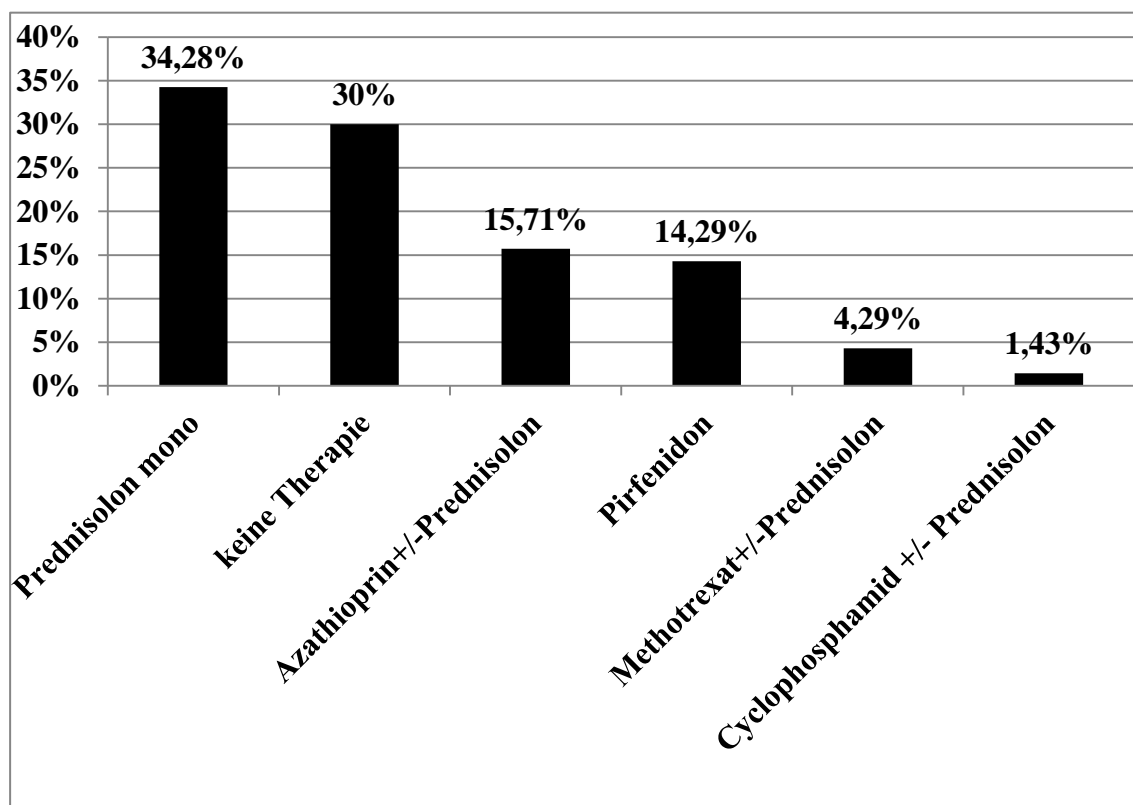


Abbildung 16: Behandlungsschemata in der uILD-Kohorte (Prozentsatz aller uILD-Patienten)

Abkürzungen: uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

4.12 Risikofaktoren für eine Verschlechterung der Lungenfunktion und eine höhere Sterblichkeit

Für alle 140 uILD-Patienten, die von November 2009 bis Januar 2019 in das Register aufgenommen wurden, lagen eindeutige Outcome-Daten vor (Todesdatum, Lungentransplantation oder letzter Besuch). Die Auswirkungen auf den Progress der Erkrankung und das Outcome wurden anhand einer Cox-Regressionsanalyse errechnet. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 57,8 Monaten \pm 5,4 SD, wobei die folgenden Risikofaktoren statistisch signifikant für das Überleben waren: Rauchen ($p = 0,033$), FVC (% Soll) zu Studienbeginn ($p = 0,008$), der jährliche FVC-Abfall ≥ 10 % pro Jahr ($p < 0,001$) und die DL_{CO} ≤ 55 (% Soll) zu Studienbeginn ($p < 0,0001$) (Krauss et al. 2020a).

Anhand des individuellen FVC-Abfalls (% pro Jahr) wurde die uILD-Kohorte in drei Untergruppen unterteilt (≥ 10 %, 5-10 % bzw. ≤ 5 %). Die Bewertung des Einflusses des FVC-Abfalls (% pro Jahr) auf das Überleben führte zum Ergebnis, dass insbesondere Patienten mit einer jährlichen FVC-Verschlechterung ≥ 10 % pro Jahr im Vergleich mit den anderen Gruppen ein signifikant schlechteres Outcome aufwiesen ($p < 0,0001$), wie es in der Abbildung 17 und der Tabelle 4 dargestellt wird (Krauss et al. 2020a).

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse untersucht, ob sich das Hinzufügen weiterer Variablen zur FVC-Verschlechterung ebenfalls auf das Überleben auswirken würde (sogenannte Überlebensfunktionsanalyse mit Kovariaten). Die Anzahl der Packungsjahre ($p = 0,968$), das Alter zu Studienbeginn ($p = 0,574$), das Geschlecht ($p = 0,829$), das GAP-Stadium zu Studienbeginn ($p = 0,339$) und das Vorhandensein einer Sklerosiphonie ($p = 0,117$) führten dabei nicht zu statistisch signifikanten p-Werten. Das Hinzufügen von DL_{CO} (% Soll) zur Analyse lieferte dagegen ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$) (Krauss et al. 2020a).

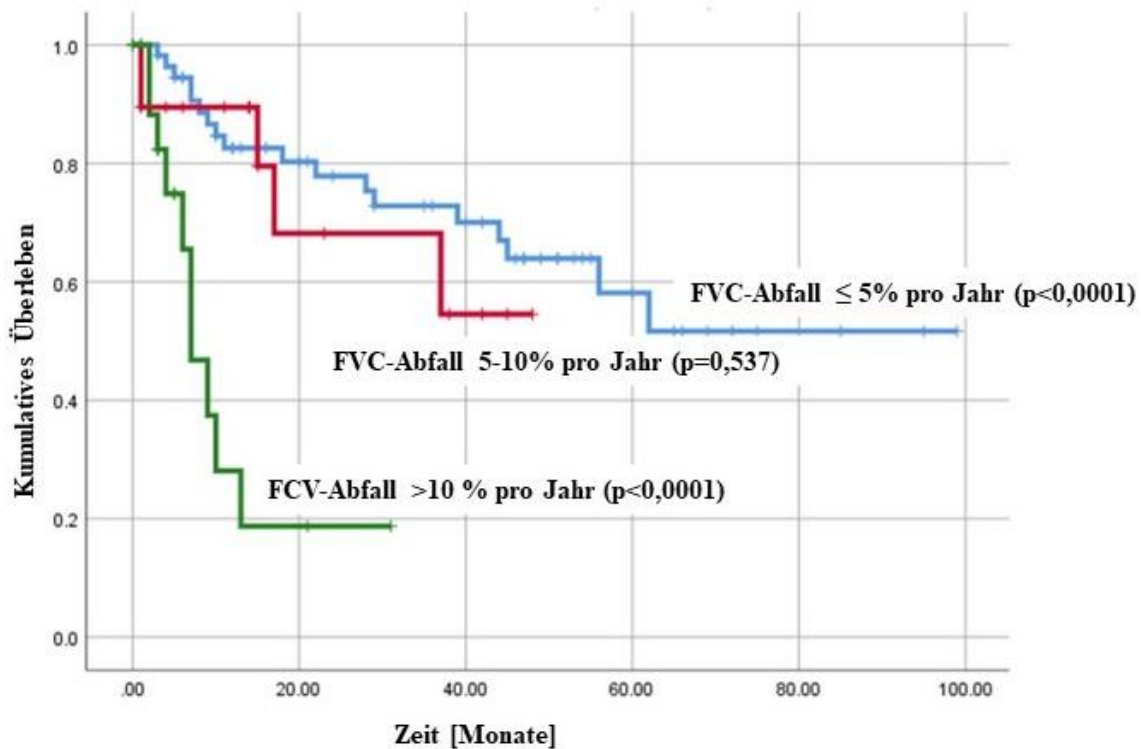


Abbildung 17: Kumulatives Überleben hinsichtlich des FVC-Abfalls pro Jahr ($p < 0,0001$)

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity); p = Signifikanzwert (*engl.* p-value).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Tabelle 4: Kumulatives Überleben hinsichtlich des FVC-Abfalls pro Jahr in Prozent in der uILD-Kohorte

FVC-Abfall pro Jahr	N-Zahl	Mittelwert (Monate)	SD	unteres 95% CI	oberes 95% CI	p-Wert
< 5 % Soll	56	65,842	6,094	53,897	77,786	< 0,0001
5-10 % Soll	19	34,750	4,928	25,091	44,409	0,537
> 10 % Soll	21	11,380	2,901	5,695	17,065	< 0,0001

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (*engl.* confidence interval); FVC = forcierte Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity); n = Anzahl; SD = Standardabweichung (*engl.* standard deviation); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease)

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Abbildung 18 zeigt das kumulative Überleben in Abhängigkeit von FVC (% Soll) zu Studienbeginn ($p = 0,008$). Dargestellt werden Kaplan-Meier-Kurven anhand der definitiven Outcome-Daten. Die Patienten mit FVC-Werten unter 50 % vor Studienbeginn wiesen eine schlechtere Überlebensrate auf ($p = 0,017$).

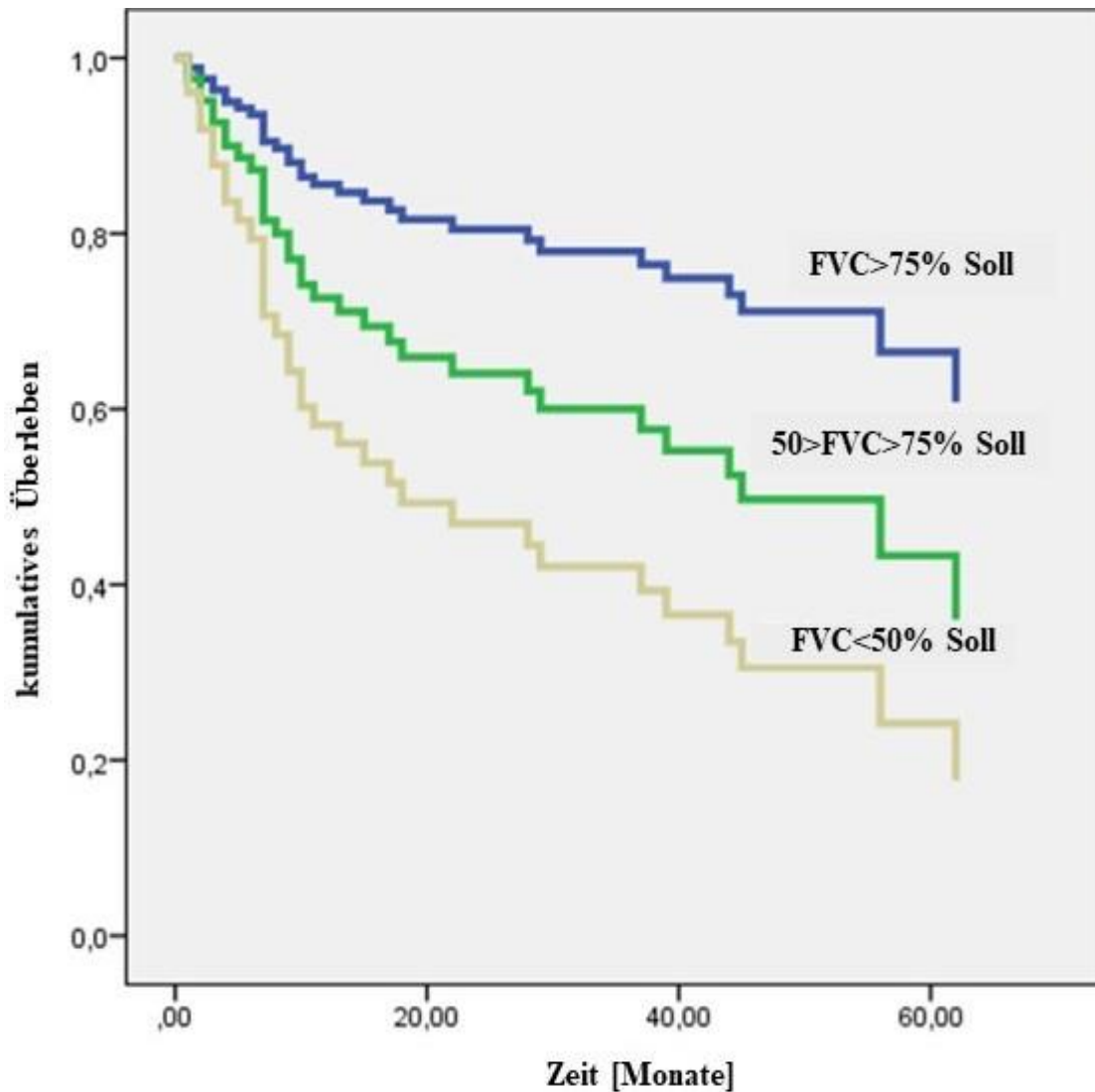


Abbildung 18: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von FVC zu Studienbeginn ($p = 0,008$). Dargestellt werden Kaplan-Meier-Kurven für das kumulative Überleben anhand der definierten Outcome-Daten

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität (*engl.* forced vital capacity); p = Signifikanzwert (*engl.* p-value).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Die Outcome-Analyse hinsichtlich des Raucherstatus ergab einen signifikanten Einfluss dieses Parameters auf das Überleben bei uILD, wie es aus der Abbildung 19 hervorgeht.

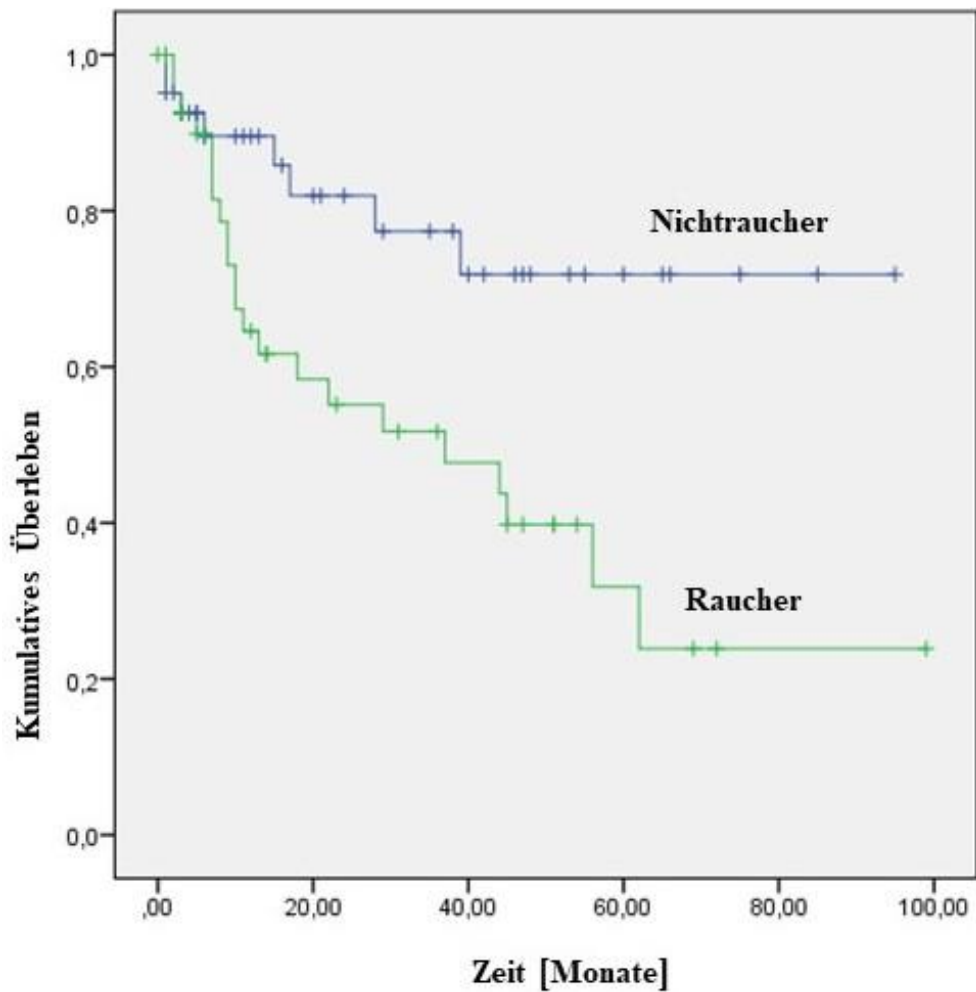


Abbildung 19: Kumulatives Überleben und Raucherstatus ($p = 0,008$)

Abkürzungen: p = Signifikanzwert (*engl.* p-value).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Eine niedrigere DL_{CO} zu Studienbeginn war ein Prädiktor für die Mortalität ($p < 0,0001$ für DL_{CO} < 55 % vor Studienbeginn), wie es in der Abbildung 20 dargestellt wird.

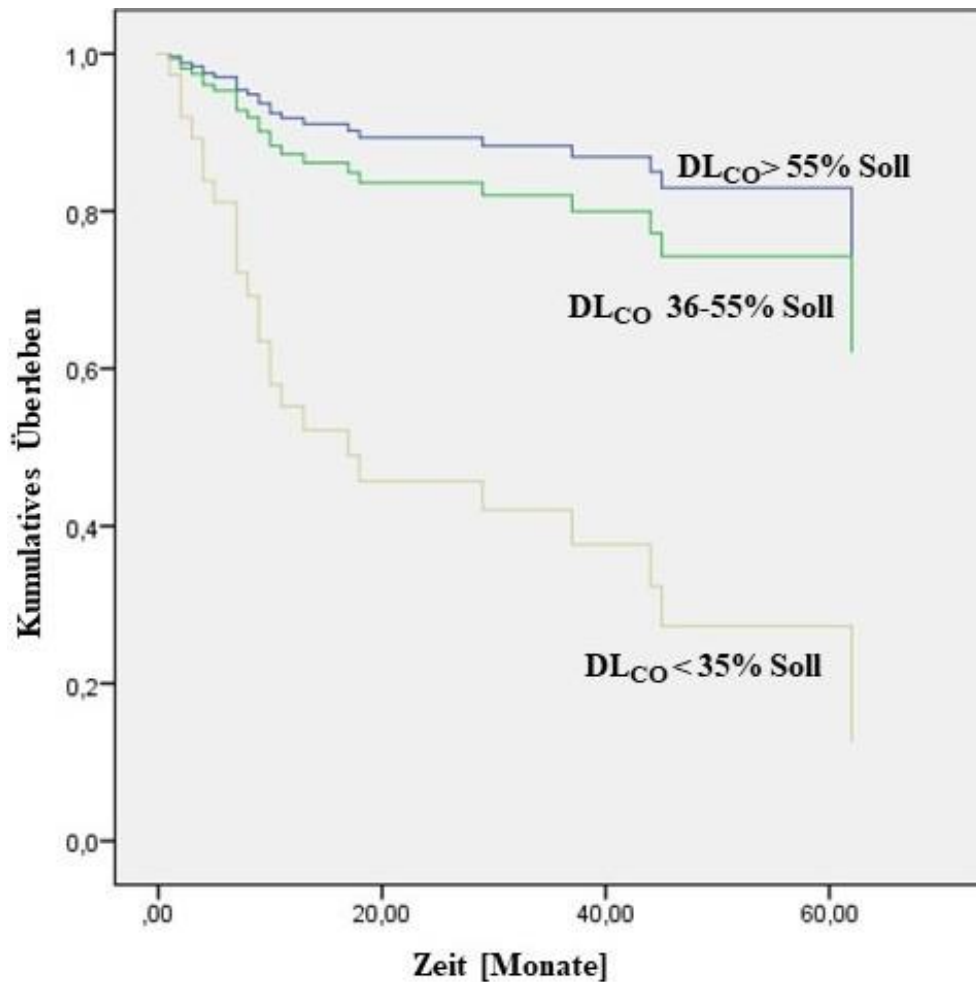


Abbildung 20: Kumulatives Überleben und DL_{CO} (% des Sollwertes) zu Studienbeginn ($p < 0,0001$) DL_{CO}

Abkürzungen: DL_{CO} = Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (*engl.* diffusing capacity of the lung for carbon monoxide); Abkürzung; p = Signifikanzwert (*engl.* p-value).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Die Einteilung nach GAP-Stadien zu Studienbeginn zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,283$), wie es in Abbildung 21 dargestellt wird.

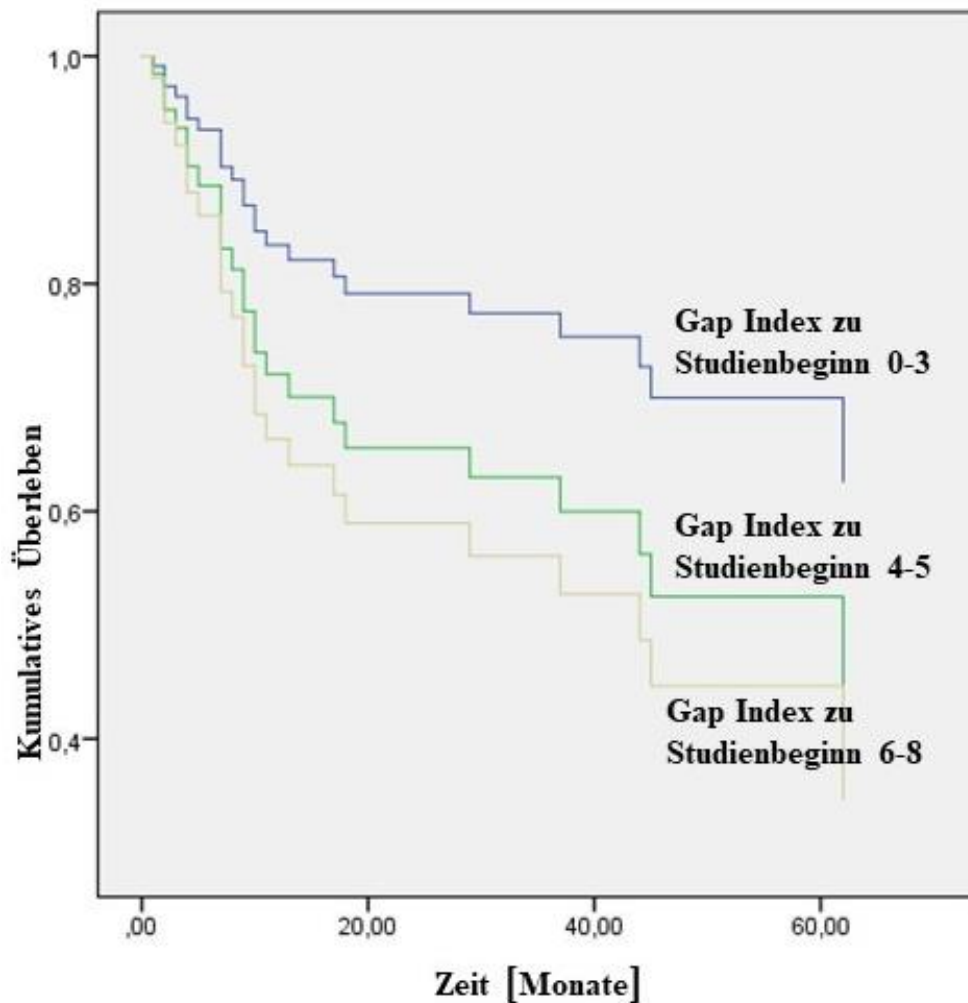


Abbildung 21: Kumulatives Überleben und GAP-Index zu Studienbeginn

Abkürzungen: GAP-Index = Geschlecht-Alter-Physiologie (*engl.* Gender-Age-Physiology- Index)

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests unter einer Gehstrecke von 300 m hatten dagegen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,0001$), wie es in Abbildung 22 dargestellt wird.

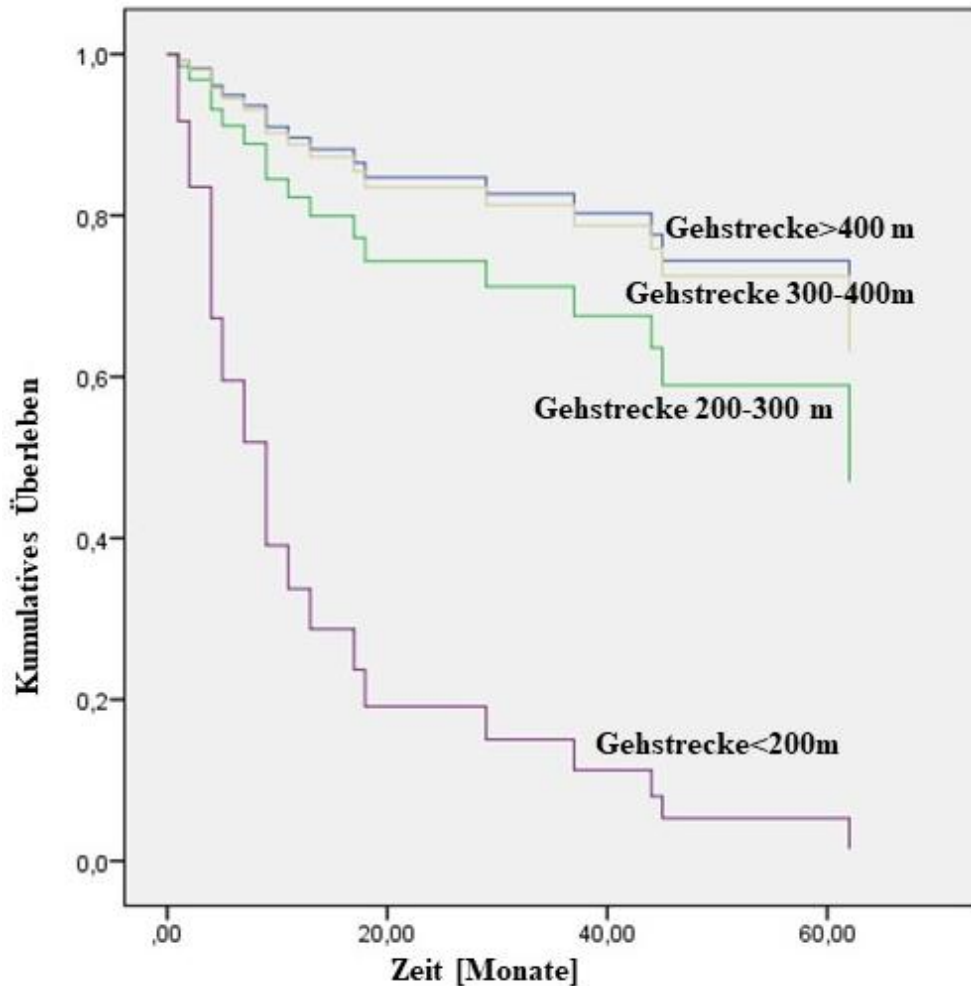


Abbildung 22: Kumulatives Überleben und 6-Minuten-Gehtest zu Studienbeginn ($p < 0,0001$)

Abkürzungen: m = Meter; p = Signifikanzwert (*engl.* p-value).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Abbildung 23 zeigt, dass auch die Therapie mit Prednisolon keinen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Überleben hatte ($p = 0,094$).

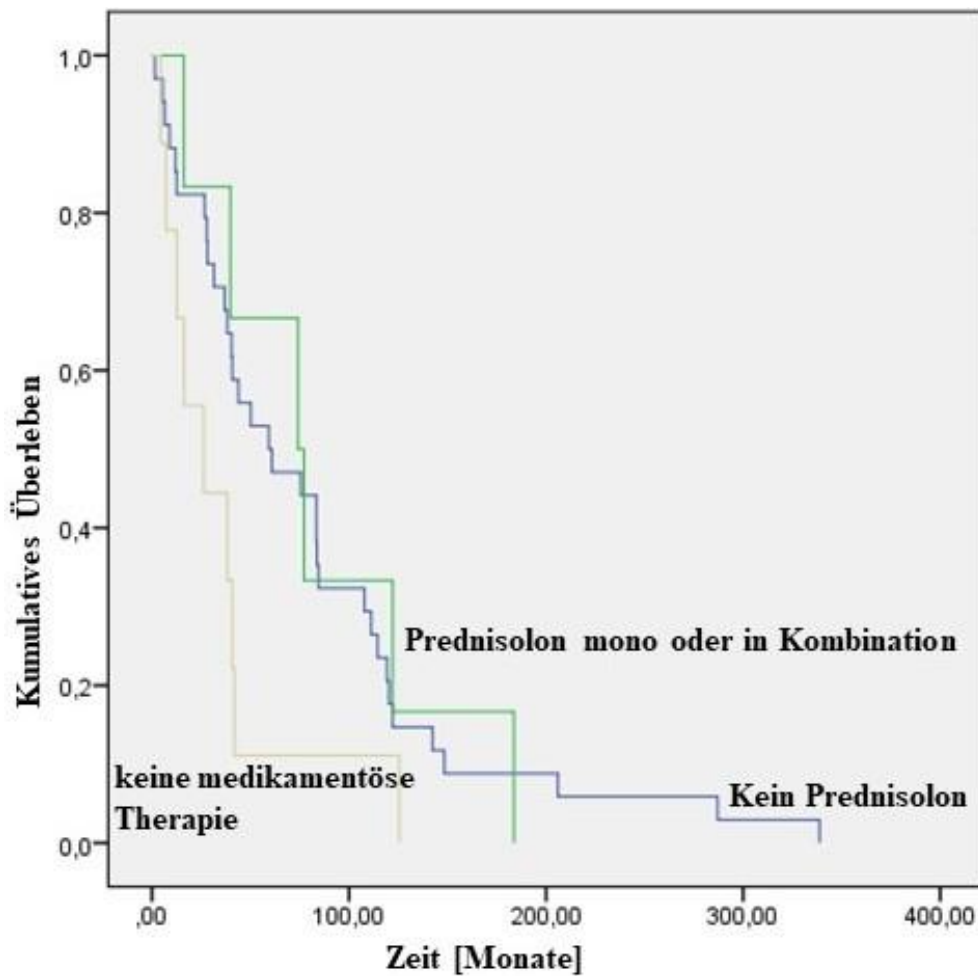


Abbildung 23: Einfluss der Therapie mit Prednisolon auf das Überleben in der uILD-Gruppe ($p = 0,094$)

Abkürzungen: p = Signifikanzwert (*engl.* p-value); uILD = nicht klassifizierbare intersti-tielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Das UIP-Muster nach den Kriterien der Fleischner-Gesellschaft zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,604$). Die Daten werden in den Abbildungen 24 und 25 dargestellt.

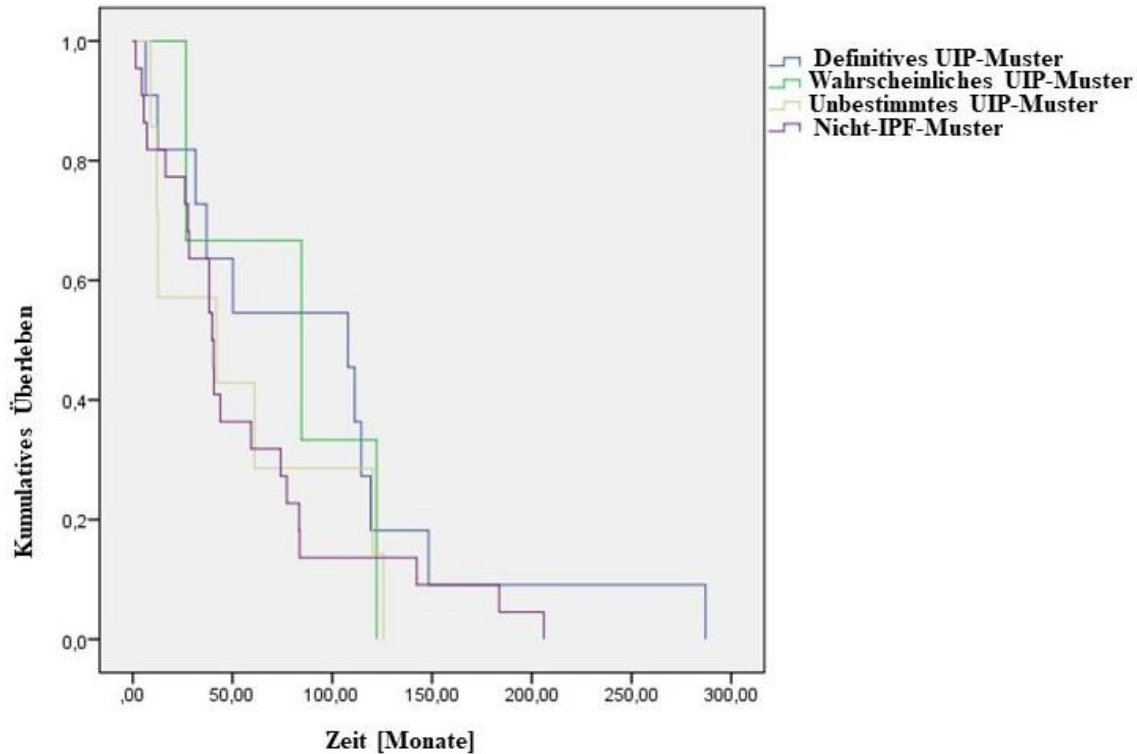


Abbildung 24: Einfluss des UIP-Musters auf das Überleben in der uILD-Gruppe ($p = 0,604$)

Abkürzungen: CT = Computertomographie (*engl.* computed tomography); UIP = gewöhnliche interstitielle Pneumonie (*engl.* usual interstitial pneumonia); IPF = idiopathische pulmonale Fibrose (*engl.* idiopathic pulmonary fibrosis); p = Signifikanzwert (*engl.* p-value); uILD = nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung (*engl.* unclassifiable interstitial lung disease).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

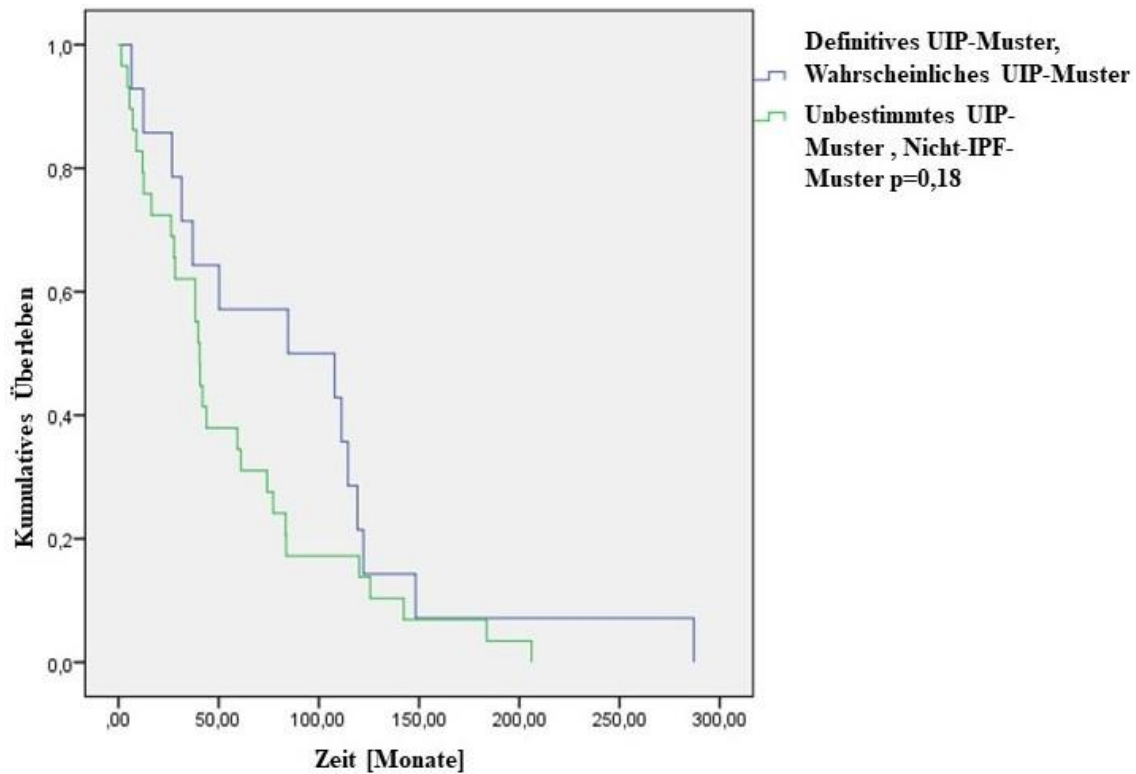


Abbildung 25: Vergleich von typischem und wahrscheinlichem UIP-Muster (nach Kriterien der Fleischner Gesellschaft) mit unbestimmtem UIP-Muster und Nicht-IPF-Muster hinsichtlich des Überlebens ($p = 0.18$)

Abkürzungen: IPF = idiopathische pulmonale Fibrose (*engl.* idiopathic pulmonary fibrosis); UIP = gewöhnliche interstitielle Pneumonie (*engl.* usual interstitial pneumonia); p = Signifikanzwert (*engl.* p-value).

Quelle: Modifiziert nach Krauss et al. 2020.

Darüber hinaus konnte kein Einfluss des Geschlechts ($p = 0,064$), des Alters zu Studienbeginn ($p = 0,691$), des BMI ($p = 0,352$), der Durchführung einer Lungenbiopsie ($p = 0,581$) festgestellt werden.

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Prävalenz, die klinischen Merkmale, die Prognosefaktoren und das Outcome von Patienten mit uILD im Rahmen einer retrospektiven Analyse der Daten aus dem eurIPFreg zu untersuchen.

5.1 Prävalenz

Die Prävalenz der uILD wurde bereits in früheren Veröffentlichungen thematisiert. Inkonsistente Terminologien und Definitionen in den Studien führten allerdings zu unterschiedlichen Prävalenzdaten, wodurch sich zeigte, dass etablierte diagnostische Kriterien fehlen (Guler et al. 2018).

In verschiedenen Studien liegt die Prävalenz der uILD bei etwa 10-25 % (Traila et al. 2018). Reyson et al. gaben etwa 10 % für die uILD-Fälle an (Ryerson et al. 2013). Skolnik et al. verwiesen darauf, dass bis zu 15 % der ILDs unklassifizierbar bleiben, bei denen trotz einer gründlichen multidisziplinären Evaluation keine spezifische Diagnose erstellt werden konnte (Skolnik und Ryerson 2016).

In der vorliegenden Studie entsprach unsere uILD-Kohorte 15,22 % des gesamten ILD-Kollektivs sowie 25,41 % der IIP-Population (Krauss et al. 2020a), ähnlich wie in der Studie von Traila et al. (Traila et al. 2018). Dort wiesen die uILD-Patienten auch ein vergleichbares Durchschnittsalter (68 Jahre), eine vergleichbare Raucheranamnese (63,6 % aktuelle oder ehemalige Raucher) und eine vergleichbare LTOT (21,9 %) auf (Traila et al. 2018).

Die von verschiedenen Arbeitsgruppen gemeldete Heterogenität der uILD-Prävalenz ist vermutlich auf unterschiedliche Definitionen von uILD zurückzuführen, wobei die abweichenden Schwellenwerte für die Zuweisung von Diagnosen herangezogen werden, bei denen häufig konsequent angewandte diagnostische Kriterien fehlen (z. B. NSIP). Außerdem geht es dabei um Unterschiede bei der Identifizierung und Interpretation einzelner klinischer, radiologischer und pathologischer Merkmale (Krauss et al. 2020a), (Guler et al. 2018).

Auch die Analyse der Patienten mit IPAF-Kriterien spielt eine wichtige Rolle bei der Bewertung der Prävalenz und der klinischen Merkmale von uILD (Graney und Fischer

2019). Guler et al. konnten zeigen, dass viele Patienten, die die Kriterien für IPAF erfüllen, als uILD-Patienten gelten, was auf bis zu 25 % aller ILD-Patienten zutreffen könnte (Guler et al. 2018). Demgegenüber erfüllten in unserer Kohorte nur 4,3 % der vorliegenden uILD-Patienten die IPAF-Kriterien (Krauss et al. 2020a).

5.2 Diagnose

Eine genaue ILD-Diagnose ist erforderlich, um die bestgeeignete Therapie einzuleiten und eine Prognose erstellen zu können. Der Einsatz einer MDD wurde als Goldstandard für die ILD-Diagnose etabliert, weil er eine ausreichende diagnostische Genauigkeit ermöglicht (Chaudhuri et al. 2016). Alle Patienten der vorliegenden Studie in der uILD-Kohorte wurden in einer MDD ausführlich diskutiert und auch die gesamte uILD-Kohorte wurde regelmäßig einer Neubewertung hinsichtlich der ILD-Diagnose unterzogen (Krauss et al. 2020a).

Die uILD-Patienten bilden ein heterogenes Kollektiv von Patienten und weisen häufig Merkmale auf, die den Lungengerüstveränderungen bei Fällen mit einer CTD-ILD oder EAA ähneln (Skolnik und Ryerson 2016). Das Konzept einer vorläufigen uILD Diagnose wurde als nützlicher Ansatz für die Entscheidung über die am bestgeeignete Behandlung von ILD-Patienten vorgeschlagen und zwar insbesondere bei Patienten mit dem fibrosierenden Phänotyp (Ryerson et al. 2017).

Die Verwendung der Kriterien der Fleischner-Gesellschaft für die radiologische Diagnose der UIP ist hilfreich für die Zuweisung einer IPF-Diagnose, wobei die CT eine zentrale Rolle bei der Beurteilung von Patienten mit ILD spielt (Lynch et al. 2018). Durch die Anwendung dieser diagnostischen Kriterien auf unsere uILD-Kohorte konnte in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass in 53,84 % der uILD-Fälle die CT-Merkmale am ehesten mit einer Nicht-IPF-Diagnose übereinstimmen (Krauss et al. 2020a).

Die TBLC bildet ein wichtiges Verfahren für die Diagnose einer ILD, wobei die diagnostische Treffsicherheit ohne eine invasivere Biopsieentnahme durch VATS erhöht werden kann (Troy und Hetzel 2020). In der zwischen 2009 und 2019 rekrutierten uILD-Kohorte wurden sieben Patienten einer TBLC unterzogen. Mittlerweile kommt die minimal invasive TBLC in unserem Zentrum verstärkt zum Einsatz bei Patienten mit ILD (Günther et al. 2018), (Krauss et al. 2020a).

Obwohl 75 % der Patienten mit uILD einer Lungenbiopsie unterzogen wurden, konnte keine definitive Diagnose gestellt werden und zwar vor allem wegen einer Diskrepanz zwischen klinischen, radiologischen und pathologischen Befunden (in 50,71 % der Fälle). In 24,29 % der Fälle wurde eine uILD aufgrund einer unzureichenden Menge an Lungengewebe in der Biopsie diagnostiziert, was ausschließlich bei Patienten beobachtet wurde, bei denen eine TBB durchgeführt wurde, aber bei keinem der Patienten mit einer transbronchialen Kryobiopsie (Krauss et al. 2020a).

Es gibt Patienten mit ILD, die trotz einer chirurgischen Lungenbiopsie nicht klassifizierbar sind, und Patienten, bei denen das auch ohne eine Lungenbiopsie der Fall ist. Die fehlende Möglichkeit, eine eindeutige Diagnose stellen zu können, kann bei uILD-Patienten mit variablen klinischen Verläufen und Prognosen zu einer verzögerten kausalen Behandlung führen, die mutmaßlich von einer zusätzlichen antifibrotischen Therapie profitieren könnten (Krauss et al. 2020a).

5.3 Komorbiditäten in der uILD-Kohorte

Die häufigste Komorbidität in der vorliegenden Kohorte war die arterielle Hypertonie, gefolgt von koronarer Herzkrankheit, Schilddrüsenerkrankung und Diabetes mellitus. Bei 19 % der Patienten lag die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie vor (Krauss et al. 2020a). Prior et al. berichten von einer geringeren Belastung durch Komorbiditäten bei uILD, die geringer war als bei anderen Arten von ILD. Dennoch sollten die Auswirkungen von Komorbiditäten auf die Mortalität genauer untersucht werden (Prior et al. 2022).

5.4 Lebensqualität in der uILD-Kohorte

Die HRQoL in der vorliegenden uILD-Kohorte wurde zu Studienbeginn mit dem SF-36 bewertet. Der ermittelte Mittelwert der HRQoL in der Kohorte zeigte eine relevante Beeinträchtigung sowohl der physischen als auch der psychischen Gesundheit (47,96 %). Das emotionale Wohlbefinden wie auch die allgemeine Gesundheitswahrnehmung waren reduziert (61,91 % bzw. 40,16 %). Nach meiner eigenen Einschätzung handelt es sich dabei um die erste Bewertung der HRQoL bei Patienten mit einer uILD (Krauss et al. 2020a).

5.5 Therapie in der uILD-Kohorte

Da es keine pharmakologische Standardbehandlung gibt, kann abhängig von der relativen Wahrscheinlichkeit unterschiedlicher Diagnosen bei einem Patienten mit uILD entweder eine antifibrotische oder eine immunsuppressive Therapie auf individueller Basis angeboten und durchgeführt werden (Wong et al. 2020).

Bei 55 % unserer uILD-Patienten wurde eine Monosteroid-Therapie oder eine kombinierte immunsuppressive Behandlung durchgeführt, die auf dem Konzept einer zugrundeliegenden entzündlichen Erkrankung beruhte. In 14 % der Fälle erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie Pirfenidon (Krauss et al. 2020a).

5.6 Prognose

Aufgrund der Heterogenität innerhalb der uILD-Kohorte ist es wichtig, zuverlässige Prognosefaktoren zu identifizieren, die auf das Risiko einer Verschlechterung der Lungenfunktion und des Outcomes hinweisen. Außerdem ist das Ansprechen auf die Behandlung in einer umfassenden und nicht ausgewählten Patientenkohorte von großer Bedeutung. Die mittlere Überlebenszeit lag in der vorliegenden uILD-Kohorte bei 57,81 Monaten und war damit vergleichbar mit dem Überleben in IPF-Kohorten (Krauss et al. 2020a). Guler et al. berichteten von Überlebensraten in uILD-Gruppen von einem Jahr (84-89 %), zwei Jahren (70-76 %) bzw. fünf Jahren (46-70 %) (Guler et al. 2018).

In der Cox-Regressionsanalyse zum Überleben zeigte sich, dass Rauchen, FVC zu Studienbeginn, eine Verschlechterung der FVC ≥ 10 % pro Jahr und ein DL_{CO} ≤ 55 % zu Studienbeginn statistisch signifikant mit dem Progress der Erkrankung und dem Tod verbunden sind (Krauss et al. 2020a).

Demgegenüber konnte kein statisch signifikanter Einfluss des Geschlechts, des Alters zu Studienbeginn, des GAP-Stadiums zu Studienbeginn und der Durchführung einer Lungenbiopsie auf das Überleben festgestellt werden. Es konnte allerdings nachgewiesen werden, dass die FVC, die DL_{CO}, der Ausgangswert des 6-MWTs und vor allem der jährliche FVC-Abfall einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben hatten (Krauss et al. 2020a).

Diese Beobachtung stärkt den Ansatz bei ILD, dass das Krankheitsverhalten eher als eine formale Diagnose dazu beitragen kann, eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, bei

denen das Risiko eines Fortschreitens oder eines tödlichen Verlaufs besteht. Diese Erkenntnis könnte es Lungenspezialisten ermöglichen, bei einer progressiven uILD auf eine antifibrotische Therapie umzusteigen (Krauss et al. 2020a).

5.7 Vergleich der uILD mit IPF

Basierend auf früheren Veröffentlichungen von Krauss et al. und Daten aus dem EurIPF-Register wiesen Patienten mit IPF vergleichbare klinische Merkmale auf wie die Kohorte mit uILD. Die IPF-Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von 68,1 Jahren und zeigten ähnliche Symptome wie unsere uILD-Kohorte, darunter schleichende Dyspnoe (90,1 %), Müdigkeit (69,2 %) und trockenen Husten (53,2 %). Die häufigsten Begleiterkrankungen in der uILD-Kohorte waren arterielle Hypertonie, gefolgt von koronarer Herzkrankheit, Schilddrüsenerkrankungen und Diabetes mellitus, was den zuvor veröffentlichten Daten zur IPF-Kohorte aus dem EurIPF-Register entsprach (Krauss et al. 2020b), (Günther et al. 2018). Prior et al. berichteten von durchschnittlich zwei Komorbiditäten in der uILD-Kohorte im Vergleich zu durchschnittlich sechs Komorbiditäten bei IPF-Patienten (Prior et al. 2022).

Die Verteilung des Schweregrads der Dyspnoe bei Aufnahme in das Register war in der IPF-Kohorte annähernd wie in unserer uILD-Kohorte: Grad I 12,6 %, Grad II 45 %, Grad III 33,6 % und Grad IV 8,8 % (Günther et al. 2018). In der IPF-Kohorte betrug die durchschnittliche Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest 388 ± 122 m, in der uILD-Kohorte $367,76 \pm 121,91$ m (Günther et al. 2018), (Krauss et al. 2020a). Die Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) bei der uILD-Kohorte waren vergleichbar mit den Daten der IPF-Kohorte aus Gießen (Witt et al. 2019).

Wie bei IPF ist Nintedanib zur Behandlung der uILD mit der rapid progressiven Form zugelassen (Markart et al. 2021). Maher et al. konnten zeigen, dass Pirfenidon den Rückgang der FVC, der DLCO und der 6-Minuten-Gehstrecke bei uILDs verbessern konnte. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pirfenidon entsprach dem bei Patienten mit IPF (Maher et al. 2020). Die RELIEF-Studie lieferte ähnliche Ergebnisse (Behr et al. 2021).

Die wichtigsten bekannten prognostischen Faktoren für die Sterblichkeit bei uILD waren die Verschlechterung der Lungenfunktion und das Rauchen, vergleichbar mit IPF (Krauss

et al. 2020a), (Guler und Ryerson 2018). Das Risiko eines Progresses der Erkrankung oder des Todes bei Patienten mit uILD war abhängig von klinischen und radiologischen Merkmalen bei Erstdiagnose, die der IPF ähneln, insbesondere das Vorhandensein eines UIP-Musters oder eines möglichen UIP-Musters und die Präsenz der Wabenbildung (Ryerson et al. 2015), (Traila et al. 2018). Ähnlich wie Patienten mit IPF waren ein höheres Alter bei der Diagnose, reduzierte Ausgangs-DLCO und ein höherer Grad der Fibrose in der HRCT Prädiktoren für die Sterblichkeit der Patienten mit uILD (Traila et al. 2018).

Das Überleben von Patienten mit uILD lag in unserer Kohorte zwischen dem von IPF- und Nicht-IPF-ILD-Patienten mit 2-Jahres-Überlebensraten von 70 bis 76 % (Ryerson et al. 2015), (Guler und Ryerson 2018).

5.8 Zusammenfassung

Trotz umfangreicher Forschung und ausgiebiger Diagnostik können bis zu 20 % der Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen nicht sicher klassifiziert werden (Traila et al. 2018), (Krauss et al. 2020a). Das Ziel der vorliegenden Dissertation bestand darin, die klinischen Charakteristika und Überlebenschancen von Patienten mit uILD anhand von Daten aus dem eurIPFreg zu untersuchen.

Dabei konnte nachgewiesen werden, dass – ähnlich wie bei der IPF – die wichtigsten bekannten prognostischen Determinanten für die Mortalität bei uILD eine Verschlechterung der Lungenfunktion und das Rauchen sind. Dadurch ist es möglich, Patienten mit einem rapid-progressiven Krankheitsbild früh zu erkennen und gegebenenfalls auf eine antifibrotische Therapie umzustellen (Krauss et al. 2020a). Eine Rapid-Progression wird durch das Vorhandensein von mindestens zwei von drei Kriterien definiert (Verschlechterung der Symptome, radiologische Progression und Verschlechterung der Restriktion in der Lungenfunktion), die in den letzten zwölf Monaten ohne eine alternative Erklärung bei einem Patienten mit einer anderen ILD als IPF auftraten (Raghu et al. 2022).

Die Verwendung von Fleischner-Diagnosekriterien könnte eine weitere Differenzierung und eine bessere prognostische Bewertung einschließlich neuer therapeutischer Optionen für die Patienten ermöglichen, für die es aktuell keinen etablierten Therapieansatz gibt. Die Indikatoren für uILD-Patienten für das Ansprechen der Behandlung auf Antifibrotika müssen in der Zukunft festgelegt werden (Krauss et al. 2020a).

Die uILD-Kohorte sollte außerdem regelmäßig auf Kriterien einer IPAF überprüft werden (Krauss et al. 2020a).

6 Summary

Unclassifiable interstitial lung disease (uILD) is an interstitial lung disease (ILD) that cannot be categorized with certainty despite extensive diagnostic (Ryerson et al. 2013), (Krauss et al. 2020a). The prevalence, clinical features and prognostic factors as well as outcome of the patients with uILD were investigated in the present study in a retrospective analysis of data from the eurIPFreg.

Similar to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), the most important known prognostic determinants for mortality in uILD are decline in lung function and smoking (Krauss et al. 2020a). These factors will allow patients with rapid-progressive disease to be diagnosed early and if necessary, to switch to antifibrotic therapy (Krauss et al. 2020a). Rapid progression is defined by the presence of at least two of three criteria (worsening of symptoms, radiological progression, and worsening of restriction in lung function) occurring in the past 12 months without an alternative explanation in a patient with ILD other than IPF (Raghu et al. 2022).

The use of Fleischner diagnostic criteria might allow further differentiation and prognostic evaluation together with new therapeutic options for patients, who currently have no established approach to therapy (Krauss et al. 2020a).

UILD cohorts should also be regularly evaluated against criteria of interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) (Krauss et al. 2020a).

7 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym, <i>engl.</i> angiotensin converting enzyme
AIP	akute interstitielle Pneumonie, <i>engl.</i> Acute interstitial pneumonia
ALAT	Latin American Thoracic Society
ANA	Antinukleäre Antikörper, <i>engl.</i> anti-nuclear antibodies
Anti-CCP	Antikörper gegen citrullinierte Proteine, <i>engl.</i> anti citrullinated peptide
ATS	American Thoracic Society
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid, <i>engl.</i> brain natriuretic peptide
Bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall, <i>engl.</i> confidence interval
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie, <i>engl.</i> cryptogenic organizing pneumonia
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung, <i>engl.</i> chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie, <i>engl.</i> computed tomography
CTD	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, <i>engl.</i> connective tissue disease
CTD-ILD	Interstitielle Lungenerkrankung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, <i>engl.</i> connective tissue disease-associated interstitial lung disease
DIP	Desquamative interstitielle Pneumonie <i>engl.</i> desquamative interstitial pneumonia
DL _{CO}	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, <i>engl.</i> diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
EAA	Exogen allergische Alveolitis
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene, <i>engl.</i> extractable nuclear antigen
ERS	European Respiratory Society
EurIPFbank	Europäische IPF-Biobank, <i>engl.</i> european IPF biobank
EurIPFreg	Europäische IPF-Register, <i>engl.</i> european IPF registry
FEV1	Einsekundenkapazität, <i>engl.</i> forced expiratory volume per second

FVC	Forcierte Vitalkapazität, <i>engl.</i> forced vital capacity
GAP-Index	Geschlecht-Alter-Physiologie-Index, <i>engl.</i> Gender-Age-Physiology-Index
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität, <i>engl.</i> healthcare-related quality of life
HRCT	Hochauflösende Computertomographie, <i>engl.</i> high-resolution computed tomography
IIP	Idiopathische interstielle Pneumonie, <i>engl.</i> idiopathic interstitial pneumonia
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung, <i>engl.</i> Interstitial lung disease
IPAF	Interstitielle Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen, <i>engl.</i> interstitial pneumonia with autoimmune features
IPF	Idiopathische pulmonale Fibrose, <i>engl.</i> idiopathic pulmonary fibrosis
JRS	Japanese Respiratory Society
Kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAM	Lymphangioliomyomatose, <i>engl.</i> Lymphangioliomyomatosis
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonie, <i>engl.</i> lymphoid interstitial pneumonia
LTOT	Langzeitsauerstofftherapie, <i>engl.</i> Long-term oxygen therapy
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MDD	Multidisziplinäre Konferenz, <i>engl.</i> multidisciplinary discussion
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NSIP	Nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, <i>engl.</i> non-specific interstitial pneumonia
NT-proBNP	N-Terminal pro-BNP <i>engl.</i> N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
P	Signifikanzwert, <i>engl.</i> p-value
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck, <i>engl.</i> oxygen partial pressure
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck, <i>engl.</i> carbon dioxide partial pressure
PPF	Progressive pulmonale Fibrose, <i>engl.</i> progressive pulmonary fibrosis
PH	Pulmonale Hypertonie

RA	Rheumatoide Arthritis <i>engl.</i> Rheumatoid arthritis
RA-ILD	Rheumatoide Arthritis- assoziierte interstielle Lungenerkrankung, <i>engl.</i> Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease
RB-ILD	Respiratorische Bronchiolitis- assoziierte interstielle Lungenerkrankung, <i>engl.</i> respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease
RV	Residualvolumen, <i>engl.</i> residual volume
SD	Standardabweichung, <i>engl.</i> standard deviation
SF-36	Kurzformen der Gesundheitsumfragen, <i>engl.</i> short formen health survey
SLB	chirurgische Lungenbiopsie, <i>engl.</i> surgical lung biopsy
sl-IL-2R	löslicher Interleukin-2-Rezeptor, <i>engl.</i> soluble Interleukin-2 Receptor
sPAP	Systolischer Pulmonalarteriendruck, <i>engl.</i> systolic pulmonary arterial pressure
SSc	Systemische Sklerodermie, <i>engl.</i> systemic scleroderma
SSc-ILD	Systemische Sklerodermie -assoziierte interstielle Lungenerkrankung, <i>engl.</i> systemic scleroderma associated interstitial lung disease
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TIA	Transiente ischämische Attacke, <i>engl.</i> transient ischemic attack
TBB	transbronchiale Zangenbiopsie, <i>engl.</i> transbronchial lung biopsy
TBLC	transbronchiale Lungen-Kryobiopsie, <i>engl.</i> transbronchial lung cryobiopsy
TLC	Totale Lungenkapazität, <i>engl.</i> total lung capacity
TVT	Tiefe Venenthrombose
UIP	Gewöhnliche interstitielle Pneumonie, <i>engl.</i> usual interstitial pneumonia
u.a	unter anderem
uILD	Nicht klassifizierbare interstitielle Lungenerkrankung, <i>engl.</i> unclassifiable interstitial lung disease
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie, <i>engl.</i> video assisted thoracoscopic surgery
VC	Vitalkapazität, <i>engl.</i> vital capacity
z.B	zum Beispiel
z.T	zum Teil
6-MWT	6-Minuten-Gehtest, <i>engl.</i> six-minute walk test

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	HRCT-Bilder eines 75-jährigen Patienten mit progredienter Belastungsdyspnoe (2016).	7
Abbildung 2:	HRCT-Bilder eines 79-jährigen Patienten mit progredienter Belastungsdyspnoe (Verlaufskontrolle im Jahr 2019).	9
Abbildung 3:	HRCT-Bilder eines 80-jährigen Patienten (Verlaufskontrolle im November 2020) mit chronisch-progredienter fibrosierender ILD unter Therapie mit Pirfenidon.	10
Abbildung 4:	HRCT-Bilder einer 41-jährigen Patientin mit uILD (September 2010).....	11
Abbildung 5:	Kontroll-HRCT im Juli 2016 einer 48-jährigen Patientin.....	13
Abbildung 6:	Kontroll-HRCT einer 48-jährigen Patientin mit uILD (März 2017).....	14
Abbildung 7:	Verteilung der ILD-Diagnosen in der eurIPFreg-Kohorte (Patientenzahl pro Diagnose)	36
Abbildung 8:	Verteilung der von den uILD-Patienten selbst berichteten Symptome.....	38
Abbildung 9:	Erhobene Befunde bei der klinischen Untersuchung von uILD-Patienten (Prozentsatz aller uILD-Patienten).....	39
Abbildung 10:	Schweregrad der Dyspnoe und Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität (NYHA I-IV) in der uILD-Kohorte beim Einschluss in das IPF-Register (n = 113)	40
Abbildung 11:	Gründe für die uILD-Diagnose (als Prozentsatz aller uILD-Patienten).....	41
Abbildung 12:	Interpretation der HRCT in der uILD-Kohorte nach den ATS/ERS Kriterien des UIP-Musters (n = 139).....	43
Abbildung 13:	Beschreibung des HRCT-Musters bei den uILD-Patienten (Prozentsatz aller uILD-Patienten). Es konnten mehrere Muster festgestellt werden.....	44
Abbildung 14:	Diagnosekategorien anhand der Fleischner-Kriterien (Prozentsatz aller uILD-Patienten).....	45

Abbildung 15: Spektrum der Komorbiditäten in der uILD-Kohorte (Prozentsatz aller Patienten). Dabei konnten mehrere Begleiterkrankungen vorliegen.....	47
Abbildung 16: Behandlungsschemata in der uILD-Kohorte (Prozentsatz aller uILD-Patienten).....	49
Abbildung 17: Kumulatives Überleben hinsichtlich des FVC-Abfalls pro Jahr ($p < 0,0001$).....	51
Abbildung 18: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von FVC zu Studienbeginn ($p = 0,008$).....	52
Abbildung 19: Kumulatives Überleben und Raucherstatus ($p = 0,008$).....	53
Abbildung 20: Kumulatives Überleben und DL _{CO} (% des Sollwertes) zu Studienbeginn ($p < 0,0001$) DL _{CO}	54
Abbildung 21: Kumulatives Überleben und GAP-Index zu Studienbeginn.....	55
Abbildung 22: Kumulatives Überleben und 6-Minuten-Gehtest zu Studienbeginn ($p < 0,0001$).....	56
Abbildung 23 Einfluss der Therapie mit Prednisolon auf das Überleben in der uILD-Gruppe ($p = 0,094$).....	57
Abbildung 24: Einfluss des UIP-Musters auf das Überleben in der uILD-Gruppe ($p = 0,604$).....	58
Abbildung 25: Vergleich von typischem und wahrscheinlichem UIP-Muster (nach Kriterien der Fleischner Gesellschaft) mit unbestimmtem UIP-Muster und Nicht-IPF-Muster hinsichtlich des Überlebens ($p = 0.18$).....	59

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Baseline-Werte klinischen Merkmale der uILD-Kohorte zu Studienbeginn.....	37
Tabelle 2:	Ergebnisse der Lungenfunktion und der Gasaustauschdaten in der uILD-Kohorte.....	42
Tabelle 3:	Ergebnisse der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der uILD-Kohorte.....	48
Tabelle 4:	Kumulatives Überleben hinsichtlich des FVC-Abfalls pro Jahr in Prozent in der uILD-Kohorte	51

10 Literaturverzeichnis

- Aburto, Myriam; Herráez, Inmaculada; Iturbe, David; Jiménez-Romero, Ana (2018): Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Differential Diagnosis. In: *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 6 (3). DOI: 10.3390/medsci6030073.
- Adegunsoye, Ayodeji; Oldham, Justin M.; Bellam, Shashi K.; Montner, Steven; Churpek, Matthew M.; Noth, Imre et al. (2019): Computed Tomography Honeycombing Identifies a Progressive Fibrotic Phenotype with Increased Mortality across Diverse Interstitial Lung Diseases. In: *Annals of the American Thoracic Society* 16 (5), S. 580–588. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201807-443OC.
- Adegunsoye, Ayodeji; Oldham, Justin M.; Valenzi, Eleanor; Lee, Cathryn; Witt, Leah J.; Chen, Lena et al. (2017): Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features: Value of Histopathology. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 141 (7), S. 960–969. DOI: 10.5858/arpa.2016-0427-OA.
- 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. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
- Aono, Yuya; Eifuku, Tatsuru; Uto, Tomohiro; Sato, Jun; Imokawa, Shiro; Suda, Takafumi (2018): Non-specific interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis showing "crazy paving" appearance on thin-section lung CT. In: *Respirology case reports* 6 (5), e00326. DOI: 10.1002/rcr2.326.
- Atienza-Mateo, Belén; Remuzgo-Martínez, Sara; Mora Cuesta, Víctor Manuel; Iturbe-Fernández, David; Fernández-Rozas, Sonia; Prieto-Peña, Diana et al. (2020): The Spectrum of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Data of a 3.6-Year Prospective Study from a Referral Center of Interstitial Lung Disease and Lung Transplantation. In: *Journal of clinical medicine* 9 (6). DOI: 10.3390/jcm9061606.
- ATS/ERS 2002 (2002): American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial

- Pneumonias. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*, S. 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
- 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, Jürgen; Kreuter, Michael; Hoeper, Marius M.; Wirtz, Hubert; Klotsche, Jens; Kosschel, Dirk et al. (2015): Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. The INSIGHTS-IPF registry. In: *The European respiratory journal* 46 (1), S. 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Behr, Jürgen; Prasse, Antje; Kreuter, Michael; Johow, Johannes; Rabe, Klaus F.; Bonella, Francesco et al. (2021): Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 9 (5), S. 476–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3.
- Belloli, Elizabeth A.; Beckford, Rosemarie; Hadley, Ryan; Flaherty, Kevin R. (2016): Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (2), S. 259–268. DOI: 10.1111/resp.12674.
- Boerner, E. B.; Costabel, U.; Wessendorf, T. E.; Bonella, F. (2018): Differenzialdiagnose interstitieller Lungenerkrankungen. In: *Pneumologie* 15 (6), S. 413–418. DOI: 10.1007/s10405-018-0205-7.
- Brown, A. Whitney (2018): Unclassifiable Interstitial Lung Disease: Time to Shrink the Black Box. In: *Annals of the American Thoracic Society* 15 (7), S. 806–807. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201804-289ED.
- Brown, A. Whitney; Kaya, Hatice; Nathan, Steven D. (2016): Lung transplantation in IIP: A review. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (7), S. 1173–1184. DOI: 10.1111/resp.12691.

- Buzan, Maria T. A.; Pop, Carmen Monica (2015): State of the art in the diagnosis and management of interstitial lung disease. In: *Clujul medical (1957)* 88 (2), S. 116–123. DOI: 10.15386/cjmed-457.
- Chaudhuri, Nazia; Spencer, Lisa; Greaves, Melanie; Bishop, Paul; Chaturvedi, Anshuman; Leonard, Colm (2016): A Review of the Multidisciplinary Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Retrospective Analysis in a Single UK Specialist Centre. In: *Journal of clinical medicine* 5 (8). DOI: 10.3390/jcm5080066.
- Chebib, Nader; Mornex, Jean-François; Traclet, Julie; Philit, François; Khouatra, Chahera; Zeghmar, Sabrina et al. (2018): Pulmonary hypertension in chronic lung diseases: comparison to other pulmonary hypertension groups. In: *Pulmonary Circulation* 8 (2), 2045894018775056. DOI: 10.1177/2045894018775056.
- Chen, Zhihua; Huang, Wenqiang; Song, Yibo (2022): Classification and Pathological Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonia. In: *Computational intelligence and neuroscience* 2022, S. 1198581. DOI: 10.1155/2022/1198581.
- Collins, Bridget F.; Raghu, Ganesh (2019): Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 28 (153). DOI: 10.1183/16000617.0022-2019.
- Cottin, Vincent; Hirani, Nikhil A.; Hotchkin, David L.; Nambiar, Anoop M.; Ogura, Takashi; Otaola, María et al. (2018): Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (150). DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
- Cottin, Vincent; Wells, Athol (2013): Unclassified or unclassifiable interstitial lung disease: confusing or helpful disease category? In: *The European respiratory journal* 42 (3), S. 576–579. DOI: 10.1183/09031936.00107713.
- Cottin, Vincent; Wollin, Lutz; Fischer, Aryeh; Quaresma, Manuel; Stowasser, Susanne; Harari, Sergio (2019): Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 28 (151). DOI: 10.1183/16000617.0100-2018.

- Dartsch, R. C.; Fink, L.; Breithecker, A.; Markart, P.; Tello, S.; Seeger, W.; Günther, A. (2019): Chronisch-fibrosierende Lungenerkrankungen. In: *Internist* 60 (4), S. 345–361. DOI: 10.1007/s00108-019-0571-1.
- Davidson, Kevin R.; Ha, Duc M.; Schwarz, Marvin I.; Chan, Edward D. (2020): Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. In: *Journal of thoracic disease* 12 (9), S. 4991–5019. DOI: 10.21037/jtd-20-651.
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076.
- Efared, Boubacar; Ebang-Atsame, G.; Rabiou, Sani; Diarra, Abdoulsalam S.; Tahiri, Layla; Hammas, Nawal et al. (2017): The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. In: *Journal of Negative Results in Biomedicine* 16 (1), S. 4. DOI: 10.1186/s12952-017-0069-0.
- Fernandes, Ligia; Nasser, Mouhamad; Ahmad, Kais; Cottin, Vincent (2019): Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). In: *Frontiers in medicine* 6, S. 209. DOI: 10.3389/fmed.2019.00209.
- Fischer, Aryeh; Antoniou, Katerina M.; Brown, Kevin K.; Cadranel, Jacques; Corte, Tamera J.; Du Bois, Roland M. et al. (2015a): An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. In: *The European respiratory journal* 46 (4), S. 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.
- Fischer, Aryeh; Lee, Joyce S.; Cottin, Vincent (2015b): Interstitial lung disease evaluation: detecting connective tissue disease. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 90 (3), S. 177–184. DOI: 10.1159/000440665.
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.

- Frankfurter Bogen Prax. Klin. Pneumol. 39 (1985): Franfurter Bogen.
- Frost, Adaani; Badesch, David; Gibbs, J. Simon R.; Gopalan, Deepa; Khanna, Dinesh; Manes, Alessandra et al. (2019): Diagnosis of pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01904-2018.
- Geerts, Sarah; Wuyts, Wim; Langhe, Ellen de; Lenaerts, Jan; Yserbyt, Jonas (2017): Connective tissue disease associated interstitial pneumonia: a challenge for both rheumatologists and pulmonologists. In: *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* 34 (4), S. 326–335. DOI: 10.36141/svdlid.v34i4.5894.
- Glenn, Laura M.; Troy, Lauren K.; Corte, Tamera J. (2022): Diagnosing interstitial lung disease by multidisciplinary discussion: A review. In: *Frontiers in medicine* 9, S. 1017501. DOI: 10.3389/fmed.2022.1017501.
- Graney, Bridget A.; Fischer, Aryeh (2019): Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. In: *Annals of the American Thoracic Society* 16 (5), S. 525–533. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME.
- Gulati, Mridu (2011): Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease. In: *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 20 (2), S. 120–127. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00079.
- Guler, Sabina A.; Ellison, Kina; Algamdi, Mohammed; Collard, Harold R.; Ryerson, Christopher J. (2018): Heterogeneity in Unclassifiable Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Annals of the American Thoracic Society* 15 (7), S. 854–863. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201801-067OC.
- Guler, Sabina A.; Ryerson, Christopher J. (2018): Unclassifiable interstitial lung disease: from phenotyping to possible treatments. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 24 (5), S. 461–468. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000509.
- 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. DOI: 10.1183/09059180.00001012.

- Günther, 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. DOI: 10.1186/s12931-018-0845-5.
- Günther et al. (2003): Andreas Günther, Leander Ermert, Andreas Breithecker, Nils Hackstein, Oliver Eickelberg, Harald Morr, Friedrich Grimminger, Hans-Georg Velcovsky, Werner Seeger (2003): Klassifikation, Diagnostik und Therapie der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. In: *Deutsches Arzteblatt*.
- Haidl et al. (2020): P Haidl, B Jany, J Geiseler, S Andreas, M Arzt, M Dreher, M Frey, R W Hauck, F Herth, N Hämäläinen, T Jehser, K Kenn, B Lamprecht, F Magnet, O Oldenburg, P Schenk, B Schucher, M Studnicka, T Voshaar, W Windisch, H Woehrle, H Worth: Guideline for Long-Term Oxygen Therapy - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society. DOI: 10.1055/a-1252-1492.
- Hashisako, Mikiko; Fukuoka, Junya (2016): Pathology of Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: *Clinical medicine insights. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine* 9 (Suppl 1), S. 123–133. DOI: 10.4137/CCRPM.S23320.
- Hobbs, Stephen; Lynch, David (2014): The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. In: *Radiologic clinics of North America* 52 (1), S. 105–120. DOI: 10.1016/j.rcl.2013.08.001.
- Hoepfer, Marius M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans; Olschewski, Horst; Rosenkranz, Stephan (2017): Pulmonary Hypertension. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (5), S. 73–84. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0073.
- Humbert, Marc; Kovacs, Gabor; Hoepfer, Marius M.; Badagliacca, Roberto; Berger, Rolf M. F.; Brida, Margarita et al. (2022): 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: *European heart journal* 43 (38), S. 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- Hutchinson, John P.; Fogarty, Andrew W.; McKeever, Tricia M.; Hubbard, Richard B. (2016): In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. In: *American journal of respiratory and*

critical care medicine 193 (10), S. 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.

Hyldgaard, Charlotte; Bendstrup, Elisabeth; Wells, Athol U.; Hilberg, Ole (2017): Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 22 (3), S. 494–500. DOI: 10.1111/resp.12931.

Hyldgaard, Charlotte; Torrisi, Sebastiano; Kronborg Brix-White, Sissel; Prior, Thomas Skovhus; Ganter, Claudia; Bendstrup, Elisabeth; Kreuter, Michael (2022): Immunomodulatory treatment in unclassifiable interstitial lung disease: A retrospective study of treatment response. In: *Respirology (Carlton, Vic.)*. DOI: 10.1111/resp.14409.

Jakubczyc, Anna; Neurohr, Claus (2018): Diagnostik und Therapie bei interstitiellen Lungenerkrankungen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 143 (24), S. 1774–1777. DOI: 10.1055/a-0622-9299.

Jo, Helen E.; Corte, Tamera J.; Moodley, Yuben; Levin, Kovi; Westall, Glen; Hopkins, Peter et al. (2016): Evaluating the interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a survey of expert centres. In: *BMC pulmonary medicine* 16, S. 22. DOI: 10.1186/s12890-016-0179-3.

Jones, Kirk D. (2018): Unclassifiable interstitial lung disease: a pathologist's perspective. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (147). DOI: 10.1183/16000617.0132-2017.

Kapnadak, Siddhartha G.; Raghu, Ganesh (2021): Lung transplantation for interstitial lung disease. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 30 (161). DOI: 10.1183/16000617.0017-2021.

Khanna, Dinesh; Albera, Carlo; Fischer, Aryeh; Khalidi, Nader; Raghu, Ganesh; Chung, Lorinda et al. (2016): An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. In: *The Journal of rheumatology* 43 (9), S. 1672–1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.

- 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.
- Koo, So My; Kim, Song Yee; Choi, Sun Mi; Lee, Hyun Kyung (2019): Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. In: *Tuberculosis and respiratory diseases* 82 (4), S. 285–297. DOI: 10.4046/trd.2019.0009.
- Koo, So-My; Uh, Soo-Taek (2017): Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. In: *The Korean journal of internal medicine* 32 (4), S. 600–610. DOI: 10.3904/kjim.2016.212.
- Krauss, Ekaterina; El-Guelai, Mustapha; Pons-Kuehnemann, Joern; Dartsch, Ruth C.; Tello, Silke; Korfei, Martina et al. (2020a): Clinical and Functional Characteristics of Patients with Unclassifiable Interstitial Lung Disease (uILD): Long-Term Follow-Up Data from European IPF Registry (eurIPFreg). In: *Journal of clinical medicine* 9 (8). DOI: 10.3390/jcm9082499.
- Krauss, Ekaterina; Tello, Silke; Wilhelm, Jochen; Schmidt, Johanna; Stoehr, Mark; Seeger, Werner et al. (2020b): 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). DOI: 10.3390/jcm9113763.
- Kreuter, M.; Ochmann, U.; Koschel, D.; Behr, J.; Bonella, F.; Claussen, M. et al. (2018): Patientenfragebogen zur Erfassung der Ursachen interstitieller und seltener Lungenerkrankungen – klinische Sektion der DGP. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (6), S. 446–457. DOI: 10.1055/s-0044-100207.
- Lancaster, Lisa H. (2018): Utility of the six-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Multidisciplinary respiratory medicine* 13, S. 45. DOI: 10.1186/s40248-018-0158-z.
- Lederer, Christoph; Buschulte, Katharina; Hellmich, Bernhard; Heußel, Claus Peter; Kriegsmann, Mark; Polke, Markus; Kreuter, Michael (2023): Interstitielle Lungenerkrankungen : Klassifikation, Differenzialdiagnostik und therapeutische Ansätze bei einer heterogenen Gruppe chronischer Lungenerkrankungen. In: *Innere*

Medizin (Heidelberg, Germany) 64 (3), S. 247–259. DOI: 10.1007/s00108-023-01476-3.

Lee, Jongmin; Kim, Yong Hyun; Kang, Ji Young; Jegal, Yangjin; Park, So Young (2019a): Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. In: *Tuberculosis and respiratory diseases* 82 (4), S. 277–284. DOI: 10.4046/trd.2018.0092.

Lee, Sang Hoon; Yeo, Yoomi; Kim, Tae Hyung; Lee, Hong Lyeol; Lee, Jin Hwa; Park, Yong Bum et al. (2019b): Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Tuberculosis and respiratory diseases* 82 (2), S. 102–117. DOI: 10.4046/trd.2018.0091.

Leung, Stefanie C.; Churg, Andrew M.; Leipsic, Jonathon A.; Levy, Robert D.; Wilcox, Pearce G.; Ryerson, Christopher J. (2015): Unclassifiable interstitial lung disease: an unresolved diagnostic dilemma. In: *Respirology case reports* 3 (3), S. 85–88. DOI: 10.1002/rcr2.112.

Luppi, Fabrizio; Wells, Athol U. (2016): Interstitial pneumonitis with autoimmune features (IPAF): a work in progress. In: *The European respiratory journal* 47 (6), S. 1622–1624. DOI: 10.1183/13993003.00690-2016.

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.

Maher, Toby M.; Corte, Tamera J.; Fischer, Aryeh; Kreuter, Michael; Lederer, David J.; Molina-Molina, Maria et al. (2018): Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: design of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II trial. In: *BMJ open respiratory research* 5 (1), e000289. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000289.

Maher, Toby M.; Corte, Tamera J.; Fischer, Aryeh; Kreuter, Michael; Lederer, David J.; Molina-Molina, Maria et al. (2020): Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-

- controlled, phase 2 trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (2), S. 147–157. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
- Manfredi, A.; Sebastiani, M.; Cerri, S.; Della Casa, G.; Giuggioli, D.; Vacchi, C. et al. (2015): FRI0451 Unclassifiable Interstitial Lung Disease or Undifferentiated Connective Tissue Disease? A Challenging Differential Diagnosis. In: *Ann Rheum Dis* 74 (Suppl 2), 591.1-591. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6224.
- Markart, Philipp; Drakopanagiotakis, Fotios; Wygrecka, Malgorzata (2021): Antifibrotische Therapie – neue Indikationen bei Non-IPF-interstitiellen Lungenerkrankungen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 146 (3), S. 181–184. DOI: 10.1055/a-1239-3728.
- Meltzer, Eric B.; Noble, Paul W. (2008): Idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3, S. 8. DOI: 10.1186/1750-1172-3-8.
- Mikolasch, Theresia A.; Garthwaite, Helen S.; Porter, Joanna C. (2017): Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. In: *Clinical medicine (London, England)* 17 (2), S. 146–153. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-2-146.
- Millan-Billi, Paloma; Serra, Candela; Alonso Leon, Ana; Castillo, Diego (2018): Comorbidities, Complications and Non-Pharmacologic Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 6 (3). DOI: 10.3390/medsci6030059.
- Molina-Molina, Maria; Kreuter, Michael; Cottin, Vincent; Corte, Tamera J.; Gilberg, Frank; Kirchgaessler, Klaus-Uwe et al. (2022): Efficacy of Pirfenidone vs. Placebo in Unclassifiable Interstitial Lung Disease, by Surgical Lung Biopsy Status: Data From a post-hoc Analysis. In: *Frontiers in medicine* 9, S. 897102. DOI: 10.3389/fmed.2022.897102.
- Mueller-Mang, Christina; Ringl, Helmut; Herold, Christian (2019): Interstitial Lung Diseases. In: Konstantin Nikolaou, Fabian Bamberg, Andrea Laghi und Geoffrey D. Rubin (Hg.): *Multislice CT*. Fourth edition. Cham: Springer International Publishing (Medical radiology diagnostic imaging), S. 261–288.
- Munchel, Julia K.; Shea, Barry S. (2021): Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Rhode Island medical journal (2013)* 104 (7), S. 26–29.

- Nakamura, Yasuhiko; Sugino, Keishi; Kitani, Masashi; Hebisawa, Akira; Tochigi, Naobumi; Homma, Sakae (2018): Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias. In: *Respiratory investigation* 56 (1), S. 40–47. DOI: 10.1016/j.resinv.2017.09.001.
- Nakamura, Yutaro; Suda, Takafumi (2015): Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations. In: *Clinical medicine insights. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine* 9 (Suppl 1), S. 163–171. DOI: 10.4137/CCRPM.S39897.
- Nathan, Steven D.; Barbera, Joan A.; Gaine, Sean P.; Harari, Sergio; Martinez, Fernando J.; Olschewski, Horst et al. (2019): Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. In: *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01914-2018.
- Neurohr, Claus; Behr, Juergen (2015): Changes in the current classification of IIP: A critical review. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 20 (5), S. 699–704. DOI: 10.1111/resp.12553.
- Nunes, Hilario; Schubel, Kirsten; Piver, Diane; Magois, Eline; Feuillet, Séverine; Uzunhan, Yurdagul et al. (2015): Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. In: *The European respiratory journal* 45 (3), S. 746–755. DOI: 10.1183/09031936.00148613.
- Oldham, Justin M.; Adegunsoye, Ayodeji; Valenzi, Eleanor; Lee, Cathryn; Witt, Leah; Chen, Lena et al. (2016): Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. In: *The European respiratory journal* 47 (6), S. 1767–1775. DOI: 10.1183/13993003.01565-2015.
- 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.

- Oliveira, M. J.; Marçôa, R.; Moutinho, J.; Oliveira, P.; Ladeira, I.; Lima, R.; Guimarães, M. (2019): Reference equations for the 6-minute walk distance in healthy Portuguese subjects 18-70 years old. In: *Pulmonology* 25 (2), S. 83–89. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.04.003.
- Oliveira, R. P.; Ribeiro, R.; Melo, L.; Grima, B.; Oliveira, S.; Alves, J. D. (2020): Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. In: *Pulmonology*. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.01.004.
- Olson, Amy L.; Swigris, Jeffrey J.; Sprunger, David B.; Fischer, Aryeh; Fernandez-Perez, Evans R.; Solomon, Josh et al. (2011): Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (3), S. 372–378. DOI: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
- Palmucci, Stefano; Roccasalva, Federica; Puglisi, Silvia; Torrisi, Sebastiano Emanuele; Vindigni, Virginia; Mauro, Letizia Antonella et al. (2014): Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): a pictorial review. In: *Insights into imaging* 5 (3), S. 347–364. DOI: 10.1007/s13244-014-0335-3.
- Park, Sung Woo; Baek, Ae Rin; Lee, Hong Lyeol; Jeong, Sung Whan; Yang, Sei Hoon; Kim, Yong Hyun; Chung, Man Pyo (2019): Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 1. Introduction. In: *Tuberculosis and respiratory diseases* 82 (4), S. 269–276. DOI: 10.4046/trd.2018.0090.
- Pleasant, Roy; Tighe, Robert M. (2019): Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *The Annals of pharmacotherapy* 53 (12), S. 1238–1248. DOI: 10.1177/1060028019862497.
- Prior, Thomas Skovhus; Hyldgaard, Charlotte; Torrisi, Sebastiano Emanuele; Kronborg-White, Sissel; Ganter, Claudia; Bendstrup, Elisabeth; Kreuter, Michael (2022): Comorbidities in unclassifiable interstitial lung disease. In: *Respir Res* 23 (1), S. 59. DOI: 10.1186/s12931-022-01981-3.
- 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; Remy-Jardin, Martine; Richeldi, Luca; Thomson, Carey C.; Inoue, Yoshikazu; Johkoh, Takeshi et al. (2022): Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 205 (9), e18-e47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
- Richeldi, Luca; Varone, Francesco; Bergna, Miguel; Andrade, Joao de; Falk, Jeremy; Hallowell, Robert et al. (2018): Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (150). DOI: 10.1183/16000617.0074-2018.
- Rivera-Ortega, Pilar; Hayton, Conal; Blaikley, John; Leonard, Colm; Chaudhuri, Nazia (2018): Nintedanib in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical trial evidence and real-world experience. In: *Therapeutic advances in respiratory disease* 12, 1753466618800618. DOI: 10.1177/1753466618800618.
- Ryerson, C. J.; Urbania, T. H.; Richeldi, L.; Mooney, J. J.; Lee, J. S.; Jones, K. D. et al. (2013): Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. In: *European Respiratory Journal* 42 (3), S. 750–757. DOI: 10.1183/09031936.00131912.
- Ryerson, Christopher J.; Corte, Tamera J.; Lee, Joyce S.; Richeldi, Luca; Walsh, Simon L. F.; Myers, Jeffrey L. et al. (2017): A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 196 (10), S. 1249–1254. DOI: 10.1164/rccm.201702-0400PP.
- Ryerson, Christopher J.; Corte, Tamera J.; Myers, Jeffrey L.; Walsh, Simon L. F.; Guler, Sabina A. (2021): A contemporary practical approach to the multidisciplinary management of unclassifiable interstitial lung disease. In: *The European respiratory journal* 58 (6). DOI: 10.1183/13993003.00276-2021.

- Ryerson, Christopher J.; Urbania, Thomas H.; Richeldi, Luca; Mooney, Joshua J.; Lee, Joyce S.; Jones, Kirk D. et al.: Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease.
- Saito, Shigeki; Alkhatib, Ala; Kolls, Jay K.; Kondoh, Yasuhiro; Lasky, Joseph A. (2019): Pharmacotherapy and adjunctive treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In: *Journal of thoracic disease* 11 (Suppl 14), S1740-S1754. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.62.
- Sgalla, Giacomo; Iovene, Bruno; Calvello, Mariarosaria; Ori, Margherita; Varone, Francesco; Richeldi, Luca (2018): Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. In: *Respiratory research* 19 (1), S. 32. DOI: 10.1186/s12931-018-0730-2.
- Shen, Lichong; Yan, Qingran; Chen, Xiaoxiang (2020): Efficacy of Combination Therapy With Pirfenidone and Low-Dose Cyclophosphamide for Refractory Interstitial Lung Disease Associated With Connective Tissue Disease: A Case-Series of Seven Patients. In: *Archives of rheumatology* 35 (2), S. 180–188. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7381.
- Sheth, Jamie S.; Belperio, John A.; Fishbein, Michael C.; Kazerooni, Ella A.; Lagstein, Amir; Murray, Susan et al. (2017): Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. In: *Chest* 151 (2), S. 389–399. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028.
- Singh, Sally J.; Puhan, Milo A.; Andrianopoulos, Vasileios; Hernandez, Nidia A.; Mitchell, Katy E.; Hill, Catherine J. et al. (2014): An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. In: *The European respiratory journal* 44 (6), S. 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
- Skolnik, Kate; Ryerson, Christopher J. (2016): Unclassifiable interstitial lung disease: A review. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 21 (1), S. 51–56. DOI: 10.1111/resp.12568.

- Somogyi, Vivien; Chaudhuri, Nazia; Torrasi, Sebastiano Emanuele; Kahn, Nicolas; Müller, Veronika; Kreuter, Michael (2019): The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 28 (153). DOI: 10.1183/16000617.0021-2019.
- Spagnolo, Paolo; Tzouvelekis, Argyris; Bonella, Francesco (2018): The Management of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Frontiers in medicine* 5, S. 148. DOI: 10.3389/fmed.2018.00148.
- Strand, Matthew J.; Sprunger, David; Cosgrove, Gregory P.; Fernandez-Perez, Evans R.; Frankel, Stephen K.; Huie, Tristan J. et al. (2014): Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. In: *Chest* 146 (3), S. 775–785. DOI: 10.1378/chest.13-2388.
- Sverzellati, Nicola; Lynch, David A.; Hansell, David M.; Johkoh, Takeshi; King, Talmadge E.; Travis, William D. (2015): American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 35 (7), S. 1849–1871. DOI: 10.1148/rg.2015140334.
- Traila, Daniel; Oancea, Cristian; Tudorache, Emanuela; Mladinescu, Ovidiu Fira; Timar, Bogdan; Tudorache, Voicu (2018): Clinical profile of unclassifiable interstitial lung disease: Comparison with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. In: *The Journal of international medical research* 46 (1), S. 448–456. DOI: 10.1177/0300060517719767.
- 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. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
- Troy, Lauren K.; Hetzel, Juergen (2020): Lung cryobiopsy and interstitial lung disease: What is its role in the era of multidisciplinary meetings and antifibrotics? In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 25 (9), S. 987–996. DOI: 10.1111/resp.13822.

- 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.
- Wiertz, Ivo A.; van Moorsel, Coline H. M.; Vorselaars, Adriane D. M.; Quanjel, Marian J. R.; Grutters, Jan C. (2018): Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). In: *The European respiratory journal* 51 (4). DOI: 10.1183/13993003.02519-2017.
- Wijsenbeek, Marlies; Cottin, Vincent (2020): Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. In: *The New England journal of medicine* 383 (10), S. 958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230.
- Wilfong, Erin M.; Lentz, Robert J.; Guttentag, Adam; Tolle, James J.; Johnson, Joyce E.; Kropski, Jonathan A. et al. (2018): Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features: An Emerging Challenge at the Intersection of Rheumatology and Pulmonology. In: *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 70 (12), S. 1901–1913. DOI: 10.1002/art.40679.
- Witt et al. 2019: Psychometric properties and minimal important differences of SF-36 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
- Wong, Alyson W.; Ryerson, Christopher J.; Guler, Sabina A. (2020): Progression of fibrosing interstitial lung disease. In: *Respiratory research* 21 (1), S. 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3.

11 Anhang

Anhang A: Patientenaufklärung und Zustimmung



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.

**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 1.7 vom 19.11.2015

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/Registerr Mitarbeiter>

Anhang B: SF-36-Fragebogen

SF-36



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

Bitte PID eintragen, falls Leer

SF - 36

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1- Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet
 Sehr gut
 Gut
 Weniger gut
 Schlecht

2- Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

1. Derzeit VIEL BESSER als vor einem Jahr
 2. Derzeit etwas BESSER als vor einem Jahr
 3. Etwa so wie vor einem Jahr
 4. Derzeit etwas SCHLECHTER als vor einem Jahr
 5. Derzeit VIEL SCHLECHTER als vor einem Jahr

3- Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark ?

TÄTIGKEITEN	1. Ja, stark eingeschränkt	2. Ja, etwas eingeschränkt	3. Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) einen Treppenabsatz steigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) sich beugen, knien, bücken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) sich baden oder anziehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



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

Bitte PID eintragen, falls Leer

4- Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Nein	Ja
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5- Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

	Nein	Ja
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6- Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

1. Überhaupt nicht
 2. Etwas
 3. Mäßig
 4. Ziemlich
 5. Sehr

7- Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

1. Keine Schmerzen
 2. Sehr leicht
 3. Leicht
 4. Mäßig
 5. Stark
 6. Sehr stark

8- Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

1. Überhaupt nicht
 2. Ein bisschen
 3. Mäßig
 4. Ziemlich
 5. Sehr



9- In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen....

	1. Immer	2. Meistens	3. Ziemlich oft	4. Manchmal	5. Selten	6. Nie
a) ... voller Schwung?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) ... sehr nervös?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) ... ruhig und gelassen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) ... voller Energie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) ... entmutigt und traurig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) ... erschöpft?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) ... glücklich?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) ... müde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



10- Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- 1. Immer
- 2. Meistens
- 3. Manchmal
- 4. Selten
- 5. Nie

11- Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	1. Trifft ganz zu	2. Trifft weitgehend zu	3. Weiß nicht	4. Trifft weitgehend nicht zu	5. Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



12 Publikationsverzeichnis

Clinical and Functional Characteristics of Patients with Unclassifiable Interstitial Lung Disease (uILD): Long-Term Follow-Up Data from European IPF Registry (eurIPFreg).

Krauss, Ekaterina; El-Guelai, Mustapha; Pons-Kuehnemann, Joern; Dartsch, Ruth C.; Tello, Silke; Korfei, Martina. *Journal of clinical medicine* 9 (8). DOI: 10.3390/jcm9082499

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

- Jahrestagung Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL 2020, Travemünde, Deutschland
Clinical and functional characteristics of patients with unclassifiable Interstitial Lung Diseases (uILD). Data from the European IPF Registry (eurIPFreg).
- American Thoracic Society Congress ATS 2020, Philadelphia, USA
Clinical and functional characteristics of patients with unclassifiable Interstitial Lung Diseases (uILD). Data from the European IPF Registry (eurIPFreg).
- European Respiratory Society Congress 2020 Wien, Österreich
Clinical and functional characteristics of patients with unclassifiable Interstitial Lung Diseases (uILD). Data from the European IPF Registry (eurIPFreg).

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen wurden, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, wurden 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 und 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. Etwaige Leistungen werden 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

14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr.med. Andreas Günther, der mir das Thema dieser Dissertation überließ und mir die Möglichkeit gab, die Arbeit unter seiner Leitung zu verfassen. Er hat mich mit seiner Begeisterung für die Pneumologie angesteckt.

Des Weiteren möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr.med. Ekaterina Krauss herzlich danken für die vielen guten Ratschläge, ihre Geduld und die wirklich gute Betreuung. Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Fotios Drakopanagiotakis, der mich einen Teil der Zeit durch diese Dissertation geführt hat.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zentrums für interstielle und seltene Lungenerkrankungen des Universitätsklinikums Gießen und den Mitarbeitern der Lungenfachklinik Waldhof Elgershausen. Ebenso möchte ich Frau Bettina Paul für die großartige Unterstützung bei der Verwaltung und Extraktion der großen Menge an Patientendaten danken. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Pons-Kuehnemann aus dem Institut für Medizinische Statistik für die Unterstützung bei den statistischen Analysen.

Außerdem möchte ich meinem gesamten Freundeskreis danken! Danke, dass ihr mich immer motiviert habt!

Der größte Dank gilt meiner Familie und besonders an meiner Frau Firdaws. Danke, dass ihr die ganzen Jahre immer an meiner Seite gewesen seid. Ohne euch wäre diese Arbeit wohl nie fertig geworden!