

Lunge – Interstitielle Lungenerkrankungen in der Rheumatologie

Interstitial Lung Disease in Rheumatology

Autoren

Hans Bastian, Andreas Krause

Institut

Abteilung Innere Medizin, Rheumatologie, Klinische Immunologie und Osteologie, Immanuel Krankenhaus Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, rheumatoide Arthritis, systemische Sklerose, idiopathische inflammatorische Myopathien

Key words

Interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies

online publiziert 23.09.2021

Bibliografie

Akt Rheumatol 2021; 46: 544–551

DOI 10.1055/a-1543-0507

ISSN 0341-051X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Hans Bastian

Abteilung Rheumatologie

Klinik für Innere Medizin

Immanuel Krankenhaus Berlin Standort Berlin-Wannsee

Klinische Immunologie und Osteologie

Königstraße 63

14109 Berlin

Deutschland

Tel.: +493080505292, Fax: +493080505299

hans.bastian@immanuelalbertinen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) gehören zu den häufigsten Organmanifestationen bei entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen. Sie können sich bei einer Vielzahl rheumatischer Erkrankungen manifestieren, insbesondere bei rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose und idiopathischen inflammatorischen Myopathien. ILD sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine sorgfältige Diagnostik unter Einbeziehung von Klinik, apparativer und Labordiagnostik ist zur Klassifikation und Risikostratifizierung der zugrundeliegenden Erkrankung und vorliegenden Lungenbeteiligung unabdingbar. Auch wenn weiterhin nicht alle ätiologischen und pathogenetischen Details bekannt sind, haben die letzten Jahre einige Fortschritte in Verständnis und Management der (CTD-) ILD ergeben.

ABSTRACT

Interstitial lung diseases (ILD) are one of the most frequent organ manifestations in rheumatic diseases and still challenging for diagnosis and management. ILD can be present in different types of rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and idiopathic inflammatory myopathies (CTD-ILD). ILDs are associated with significant morbidity and mortality. A careful clinical instrumental and laboratory assessment is necessary. This allows precise classification of the different phenotypes of underlying inflammatory diseases and stratification of the risk of lung involvement and disease progression. There is still a lack of understanding of the underlying mechanisms, but there have been advances in the understanding and management of (CTD-) ILDs in recent years.

Einleitung

Die Lungenbeteiligung gehört zu den häufigsten und prognostisch wichtigsten Organmanifestationen entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung können unterschiedliche pulmonale Affektionen, z. B. des Lungparenchyms, der Pleura, der Atemwege und/oder der

Gefäße vorliegen. Das Befallsspektrum wird von der zugrundeliegenden Erkrankung bestimmt. Hier sind sowohl spezifische, pathognomonische Manifestationen als auch deutliche Überschneidungen der klinischen Ausprägung bei den einzelnen Entitäten möglich.

Eine wesentliche und besondere Rolle nehmen die interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) ein, auf die sich dieser Beitrag konzentriert. ILD sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die letztlich in einer pulmonalen Fibrose münden können. ILD bei entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen (CTD-ILD) stellen einen erheblichen Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor rheumatischer Erkrankungen dar.

Es gibt nur wenige systematische Arbeiten zur Häufigkeit von CTD-ILD, die vorliegenden epidemiologischen Daten schwanken zum Teil erheblich. Zu den am häufigsten mit einer ILD einhergehenden Erkrankungen zählen die rheumatoide Arthritis (RA), die systemische Sklerose (SSc) sowie bestimmte Verlaufsformen der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) und Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)-assoziierten Vasculitiden.

Die klinischen Verläufe von CTD-ILD sind nicht nur von der Grunderkrankung selbst bestimmt, sondern auch individuell sehr unterschiedlich. Trotz bekannter Risikofaktoren ist eine zuverlässige Prädiktion zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Die Lunge kann erster und einziger Manifestationsort und somit Ursprung erster Symptome einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung sein. Aber auch ein zeitlich variables, zusätzliches Auftreten im Verlauf oder eine subklinische Manifestation sind mögliche Ausprägungen. Darüber hinaus kann eine ILD im Zusammenhang mit klinischen oder immunserologischen Merkmalen einer rheumatischen Erkrankung vorhanden sein, ohne dass die Diagnose einer definierten entzündlich-rheumatischen Systemerkrankung gestellt werden kann (zu Forschungszwecken definiert als Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features = IPAF) [1]. Eine Einschätzung der ILD-Prävalenz bei den wichtigsten rheumatologischen Entitäten sowie der möglichen Ausprägung gibt ► **Tab. 1**.

CTD-ILD und IPAF müssen aus prognostischen und vor allem differenzialtherapeutischen Erwägungen heraus unbedingt von anderen chronisch-fibrosierenden ILD abgegrenzt werden. Der sorgfältigen interdisziplinären, insbesondere pneumologisch-rheumatologischen diagnostischen Aufarbeitung von ILD kommt also eine entscheidende Bedeutung zu.

Auf der anderen Seite wird die progressiv fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) zunehmend als einheitliche Endstrecke verschiedener Grunderkrankungen verstanden, der therapeutisch mit antifibrotisch wirksamen Substanzen begegnet werden kann.

Klassifikation der ILD

ILD werden nach Auslöser bzw. zugrundeliegender Erkrankung, Verlauf und computertomographischen bzw. anatomisch-pathologischem Muster klassifiziert [3, 4]. Mehrere der für die idiopathischen interstitiellen Pneumonein beschriebenen Schädigungsmuster der Lunge finden sich auch bei den ILD im Rahmen der CTD-ILDs. So ist die „usual interstitial pneumonia“ (UIP) nicht nur bei der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) zu beobachten, sondern auch bei rheumatischen Erkrankungen, insbesondere bei der RA. Auch die „nicht-spezifische interstitielle Pneumonie“ (NSIP) und die „organisierende Pneumonie“ (OP) treten idiopathisch auf, werden aber auch als ILD-Manifestationen bei zahlreichen CTD-ILD beobachtet. Dabei sind ILD mit dem größten Risiko einer PF-ILD prognostisch von herausragender Bedeutung (► **Abb. 1**) [5].

ILDs bei den wichtigsten assoziierten rheumatologischen Erkrankungen

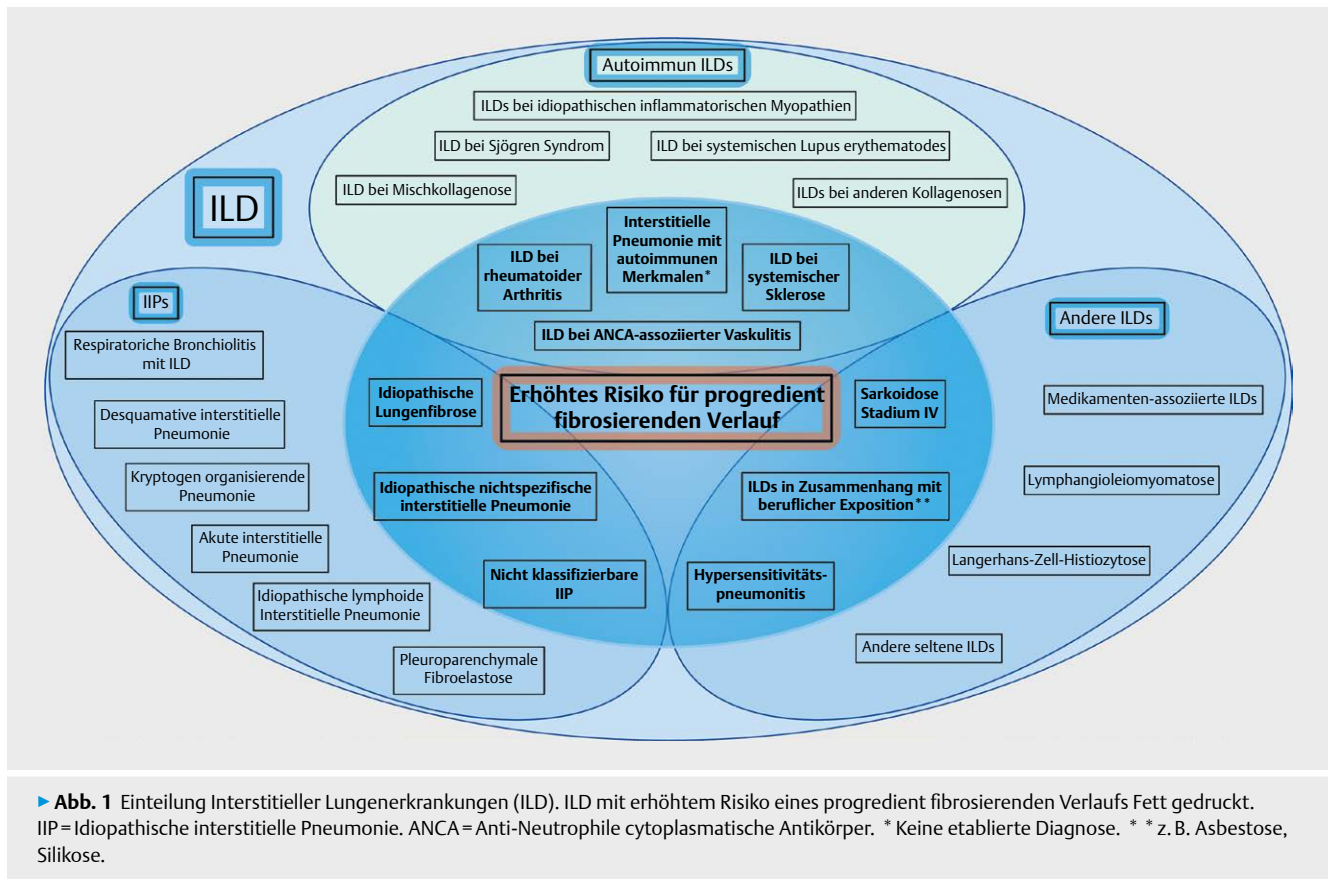
Rheumatoide Arthritis (RA)

Bei der RA sind ILDs die häufigste extraartikuläre Manifestation. Sie werden in den letzten Jahren häufiger beobachtet und sind für 10 bis 20 % der Todesfälle bei RA verantwortlich. Damit stellen ILDs bei der RA eine der häufigsten Todesursachen dar. 25 bis 60 % aller RA-Patienten weisen in der HRCT interstitielle Lungengerüstveränderungen auf. Nur ein geringer Anteil (ca. 2,2 bis > 10 %) wird jedoch klinisch manifest. In gut einem Drittel der Fälle tritt die RA-ILD im Jahr vor oder nach der RA-Diagnose auf. In ca. 10 % der Fälle ist die ILD Erstmanifestation der RA. Die RA-ILD betrifft ganz überwiegend RA-Patienten, bei denen Rheumafaktoren (RF) und Anti-

► **Tab. 1** Häufigkeit, Muster in der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) der Lunge sowie klinische Präsentation von interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) bei rheumatologischen Erkrankungen.

Erkrankung	Geschätzte ILD-Prävalenz, klinisch	Geschätzte ILD-Prävalenz, subklinisch	Muster in der HRCT der Lunge
Rheumatoide Arthritis	10 %	30–40 %	UIP (häufigste Form), NSIP, selten OP
Systemische Sklerose	30–40 %	80 %	NSIP (häufigste Form), UIP
Sjögren Syndrom	< 10 % klinisch	40 %	NSIP, UIP, LIP
Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM)	Je nach IIM-Subtyp 40 %	Je nach IIM-Subtyp 80 %	NSIP mit OP, NSIP, OP, UIP
ANCA-assoziierte Vasculitis	10–30 %	–	UIP, NSIP
IPAF	100 %	–	NSIP, OP, NSIP mit OP, UIP, LIP

IPAF = Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features; LIP = lymphoide interstitielle Pneumonie; NSIP = nicht spezifische interstitielle Pneumonie; OP = organisierende Pneumonie; UIP = usual interstitial pneumonia (modifiziert nach [2]).



körper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) nachweisbar sind, zudem gehören Männer und Raucher zur RA-ILD Risikogruppe. In der hochauflösenden Computertomographie (HRCT) findet sich bei der RA am häufigsten das UIP-Muster, gefolgt von NSIP und seltener OP. Die OP kann Teil des NSIP-Musters sein bzw. gleichzeitig mit der NSIP auftreten. Der Verlauf einer RA-ILD ist schwer abzuschätzen. Insbesondere die UIP verläuft unbehandelt progredient und ist daher mit einer schlechteren Prognose verknüpft. Sie ähnelt hinsichtlich des Outcomes, dem Verlauf und weiteren Risikofaktoren (z. B. männliches Geschlecht, Alter, Raucherstatus) der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF). Auch findet sich bei der RA-ILD mit UIP- im Vergleich zur RA-ILD mit anderem Muster als genetischer Risikofaktor häufiger eine „gain-of-function“ Mutation in der Promotor-Region des MUC5B-Gens (rs35705950), die auch den bedeutendsten genetischen Risikofaktor für die IPF darstellt [2, 6–8]. Eine Lungenfibrose von mehr als 20% in der HRCT ist bei der RA mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden [9].

Systemischer Sklerose (SSc)

Interstitielle Lungengerüstveränderungen sind bei der SSc häufig (▶ **Tab. 1**) und oft schon zu Beginn der Erkrankung erfassbar. Ca. 25 bis 30% der Patienten entwickeln eine progrediente ILD. Patienten mit einer diffus kutanen Verlaufsform sind häufiger betroffen. Ein bedeutender immunserologischer Risikomarker sind Anti-Topoisomerase I- (Scl70-) Antikörper. Das Fehlen von Anti-Zentromer-Antikörpern und eine afroamerikanische Ethnie gehören ebenfalls zu den Risikofaktoren. Das häufigste radiologische Mus-

ter ist die NSIP. Das UIP Muster ist eher selten anzutreffen. Der Verlauf ist variabel. Stablen Erkrankungsphasen können Exacerbationen mit im Verlauf deutlichem Progress folgen. Zu den als prognostisch ungünstig identifizierten Faktoren gehören eine forcierte Vitalkapazität (FVC) < 70% und ein Befall von mehr als 20% des Lungengewebes in der HRCT. Gerade in der frühen Phase der Erkrankung kann es bei Patienten mit entsprechend hochnormalen Ausgangsparametern in der Lungenfunktionsprüfung formal zu unauffälligen Befunden kommen. Nicht zuletzt aus diesem Grund wird bei Erstdiagnose einer SSc die Durchführung einer HRCT empfohlen [2, 10–13].

Sjögren Syndrom

Die Mehrheit der interstitiellen Lungengerüstveränderungen bei Sjögren Syndrom bleibt für die betroffenen Patienten unbemerkt. Der Verlauf ist sehr variabel. Am häufigsten ist eine NSIP anzutreffen, UIP und OP sind selten. In ca. 15% der Fälle kommt es zur lymphozytären interstitiellen Pneumonie (LIP) mit CT-morphologisch besonders charakteristischen zystischen Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägung [2, 14].

Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM)

Die IIMs sind eine Gruppe seltener entzündlicher Systemerkrankungen mit sehr unterschiedlicher klinischer Manifestation und mit der wesentlichen Gemeinsamkeit einer entzündlichen Beteiligung der Skelettmuskulatur (Synonym Myositiden). Zu den IIM gehören die Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Overlap-Myositis

(OM, einschließlich Anti-Synthetase-Syndrome (ASS)), Immunvermittelten Nekrotisierende Myopathien (IMNM) und die sporadische Einschlusskörperchenmyositis (sIBM). Je nach vorliegendem Myositis-assoziiertem (MAA)- bzw. -spezifischem Antikörper (MSA) unterscheiden sich Phänotyp sowie Häufigkeit und Ausprägung der Lungenmanifestation zum Teil erheblich. Eine ILD findet sich insbesondere bei den OM und hier v. a. bei den ASS. Bei dem sehr seltenen MDA5-Syndrom (MDA = melanoma differentiation-associated protein) tritt die Myositis klinisch in den Hintergrund und kann sogar ganz fehlen, dafür bestimmt eine bisweilen rasch progrediente und schwer zu behandelnde ILD den klinischen Verlauf. DM und IMNM zeigen selten eine pulmonale Beteiligung. Bei der sIBM ist praktisch nie eine ILD anzutreffen. Bei einem Drittel der Patienten mit IIM ist die ILD ursächlich für Erstsymptomatik und -diagnose. Weitere Symptome, wie z. B. Myositis oder typische pathologische Hauteffloreszenzen, können im Verlauf mit einer beträchtlichen Latenz hinzutreten. Nicht zuletzt aus diesem Grund ist bei der Erstdiagnose einer ILD immer eine internistisch-rheumatologische Abklärung zu fordern [15, 16].

Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) -assoziierte Vaskulitiden

Bei dieser Erkrankungsgruppe, bestehend aus Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), mikroskopischer Polyangiitis oder eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), sind die pulmonalen Manifestation im Sinne einer Vaskulitis, diffus pulmonalen Hämorrhagie (DAH) oder granulomatösen Veränderungen hinlänglich bekannt. Die Möglichkeit der Entwicklung einer ILD in diesem Zusammenhang ist weniger gewahr und soll deshalb an dieser Stelle noch einmal herausgestellt werden. Insbesondere beim Nachweis von Antikörpern gegen Myeloperoxidase (MPO-ANCA) ist das Vorhandensein einer ILD möglich. Epidemiologische Daten zur Prävalenz schwanken erheblich. Am häufigsten zeigt sich im HRCT ein UIP-Muster, Morbidität und Mortalität sind entsprechend erhöht [17].

Weitere mit ILD assoziierte entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen

Seltener im Zusammenhang mit einer ILD anzutreffende, jedoch differenzialdiagnostisch mit zu bedenkende entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen sind der systemische Lupus erythematoses (SLE), Mischkollagenosen (► **Tab. 1**) und die seltenen IgG4-assoziierten Erkrankungen.

Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)

In 10 bis 20% aller Patienten mit ILD unklarer Ursache zeigen sich in den durchgeführten diagnostischen Maßnahmen (z. B. klinische Untersuchung, Immunserologie, Kapillarmikroskopie) Hinweise für eine entzündlich-rheumatische Systemerkrankung, ohne dass jedoch eine definitive rheumatologische Diagnose gestellt werden kann bzw. Klassifikationskriterien für diese erfüllt werden. In diesem Zusammenhang ist im klinischen Alltag z. B. häufig das Zusammentreffen von ILD (meistens NSIP) und Raynaud-Phänomen, mit oder ohne bestehendem positivem antinukleären Antikörper (ANA)-Status anzutreffen. Im Jahre 2015 wurde für diese Situation von der European Respiratory Society und American Thoracic Society der Begriff „IPAF“ vorgeschlagen. Dabei handelt es sich nicht

um einen definierten Diagnosebegriff, sondern vielmehr eine Grundlage bzw. Arbeitshypothese für weitere Forschungsbemühungen in diesem Feld. Für diese Patienten ist das optimale Management weiterhin weitestgehend unklar, eine Prognose schwer abzuschätzen. Bei einer nennenswerten Zahl von Betroffenen verläuft die ILD progredient und spricht auf eine immunsuppressive Therapie an.

Diagnostik

ILD Diagnostik bei bekannter rheumatologischer Erkrankung

Wesentliche diagnostische Grundlage zur Erfassung einer ILD bei Erstdiagnose einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung, aber auch in den regelmäßigen Verlaufskontrollen, sind die gründliche Anamnese (Husten, Dyspnoe) und körperliche Untersuchung (Knisterrasseln/Sklerosiphonie im pulmonalen Auskultationsbefund).

Die Lungenfunktionsprüfung einschließlich Spirometrie, Bodyplethysmographie mit Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und Blutgasanalyse sollte bei klinischen Hinweisen auf eine ILD bzw. regelmäßig bei entsprechenden ILD-Risikogruppen (► **Tab. 1**) erfolgen. Sie ist unentbehrlicher Bestandteil der initialen Diagnostik und Verlaufsbeurteilung sowie der Prognoseabschätzung. Neben der diffusing capacity oder dem transfer factor of the lung for carbon monoxide (D- oder TLCO) gehören sowohl forcierte Vitalkapazität (FVC) als auch totale Lungenkapazität zu den wichtigsten Parametern. Eine FVC von < 70% der Norm zu Diagnosestellung und ein Abfall der FVC um 10% oder der DLCO um 15% im Verlauf, zeigen eine relevante Lungenbeteiligung bzw. eine Verschlechterung der pulmonalen Situation an und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Eine einfach durchzuführende klinische Belastungsuntersuchung ist der 6-Minuten-Gehtest. Hierbei wird, neben der Gehstrecke und anderen klinischen Parametern (z. B. Herzfrequenz, Blutdruck), eine ggf. auftretende belastungsinduzierte Abnahme der Sauerstoffsättigung erfasst, als sensitiver Hinweis auf einen gestörten Gasaustausch.

Die konventionelle Röntgendiagnostik hat sicher weiterhin ihren Stellenwert, Goldstandard in der Diagnostik einer (CTD-) ILD ist jedoch die hochauflösende, nicht kontrastmittelverstärkte HRCT. Sie ist zur Erfassung von Ausmaß und Muster der ILD unentbehrlich. Die Indikationsstellung ist von der vorliegenden Befundkonstellation und dem Risikoprofil für eine ILD abhängig. Bei der diffuskutanen SSc und bei einigen Myositiden ist bereits bei Diagnosestellung praktisch immer eine HRCT zur Erfassung einer potentiell vorliegenden ILD indiziert. Allerdings sind nicht alle von der HRCT erfassten pathologischen Veränderungen tatsächlich klinisch relevant. Die Abgrenzung von sogenannten „interstitial lung abnormalities“ im HRCT zu tatsächlich behandlungsbedürftigen Lungenmanifestationen ist nicht einheitlich definiert und kann im Alltag herausfordernd sein. Zudem gelingt nicht immer die eindeutige diagnostische Zuordnung bronchopulmonaler und interstitieller Veränderungen im HRCT. In diesen Fällen ist eine weitere apparative Diagnostik indiziert.

Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) kann in Betracht gezogen werden bei unklaren Lungenveränderungen,

ihr Stellenwert bei der differenzialdiagnostischen Zuordnung oder Aktivitätsbeurteilung einer CTD-ILD wird aber weiterhin kontrovers diskutiert. Wichtige Indikation bleibt die differenzialdiagnostische Erfassung von Infektionen und Blutungen.

Eine histologische Klärung derILD ist im Allgemeinen nicht erforderlich und bleibt unklaren Fällen vorbehalten [18]. In diesen Fällen sollte unter Abwägung der Risiken eine histologische Abklärung mittels "Video-Assisted Thoracoscopic Surgery" (VATS, videoassistierte Thorakoskopie) oder Kryobiopsie angestrebt werden. Ein wichtiges Diagnostikum könnte in Zukunft die molekulare Diagnostik von Lungenparenchymproben darstellen. Erste Daten für die IPF liegen vor, Ergebnisse weiterer Studien werden mit Spannung erwartet [19].

Verlässliche Biomarker für CTD-ILDs stehen für den klinischen Alltag weiterhin nicht zur Verfügung. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ist ein möglicher Kandidat [20]. Auch der Stellenwert der Lungensonographie kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Es bleibt festzuhalten, dass die klinisch und apparativ erhobenen Befunde fast immer eine belastbare Diagnosestellung zulassen. Idealerweise sollte eine multidisziplinäre Diskussion (Rheumatologe, Pneumologe, Radiologe und Pathologe) der Befunde möglich sein. Für das diagnostische Vorgehen sowie Art und Frequenz von Verlaufsuntersuchungen beiILD gibt es zumindest für die SSC ein aktuelles Consensus Statement [12].

Umfang und Frequenz pneumologischer Verlaufsuntersuchungen hängen stark von der Grunderkrankung und der Art, Ausprägung und Aktivität der CTD-ILD ab. Während bei Patienten mit RA ohneILD und ohne weitere Risikofaktoren klinische Verlaufsuntersuchungen ausreichend sind, erfordert eine schon bekannte CTD-ILD zusätzlich halbjährliche oder jährliche apparative Verlaufsuntersuchungen, mindestens in Form einer Bodyplethysmographie mit DLco-Messung. Husten, Dyspnoe, FVC, TLC und DLco sind die entscheidenden Verlaufparameter, an denen die Progredienz einerILD erkannt werden kann. Der begründete V.a. einer Verschlechterung der CTD-ILD sollte dann im HRCT verifiziert werden.

Internistisch-rheumatologische Abklärung bei Erstdiagnose einerILD

Alle Patienten mit Erstdiagnose einerILD sollten ergänzend zur pneumologischen, radiologischen und ggfs. histologischen Diagnostik einer internistisch-rheumatologischen Abklärung zugeführt werden, da dieILD nicht selten Erstmanifestation einer rheumatischen Erkrankung ist. Die Unterscheidung von CTD-ILD und z. B. IPF ist von eminenter Bedeutung, therapeutisches Vorgehen und Prognose unterscheiden sich z.T. erheblich. Vor diesem Hintergrund ist neben einer gründlichen internistisch-rheumatologischen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine umfassende Autoantikörperdiagnostik erforderlich.

Hierzu gehören:

- Rheumafaktoren (RF)
- ACPA
- Antinukleäre Antikörper (ANA) und ggf. Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)
- MAA und MSA
- c- und p-ANCA

Zur Differenzierung können weiterhin derILD-Patientenfragebogen der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Vorschlag zur IPAF-Klassifikation als im klinischen Alltag hilfreich empfohlen werden [21, 22]. Differentialdiagnostisch sollten bei Vorliegen einerILD immer auch andere Ursachen, einschließlich einer möglichen Medikamententoxizität, bedacht werden. Hilfreich kann hier u. a. die Internetseite www.pneumotox.com sein. Die apparative Diagnostik sollte in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung neben der Arthronographie auch die Kapillarmikroskopie beinhalten.

Idealerweise werden die Untersuchungsergebnisse in einer interdisziplinären Konferenz diskutiert, die Diagnose gestellt und das therapeutische Vorgehen festgelegt.

Therapeutisches Vorgehen bei CTD-ILD

Die spezifische Therapie zur Behandlung einer CTD-ILD sollte zwischen behandelnden Pneumologen und Rheumatologen regelmäßig abgestimmt werden, unter Berücksichtigung von Grunderkrankung, Ausmaß derILD, Dynamik und Prognoseeinschätzung. Auch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Familienplanung, Komorbiditäten und nicht zuletzt die Partizipation des Patienten spielen bei der Therapieentscheidung eine zunehmend wichtige Rolle. Ebenso wie die Diagnostik sollte die Therapie einer CTD-ILD in hierfür spezialisierten interdisziplinären Zentren festgelegt bzw. begleitet werden.

Bei Vorliegen einer CTD-ILD ist, abgesehen von wenigen Ausnahmen, in der Regel die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie indiziert. Trotz weiterhin lückenhafter wissenschaftlicher Evidenz – sie beruht im Wesentlichen auf retrospektiven Analysen, Registerdaten und wenigen kontrollierten Studien – stehen dennoch verschiedene, im klinischen Alltag bewährte Therapieoptionen zur Verfügung.

Glukokortikoide

Mit Ausnahme der SSC-ILD sind Glukokortikoide fester Bestandteil der CTD-ILD Therapie, v. a. in der Initial- und Akutphase aber auch als therapeutischer Kombinationspartner im Verlauf. Die Dosierung variiert stark in Abhängigkeit von Grunderkrankung und Ausprägung der entzündlichen Veränderungen. Bei SSC-Patienten sollten Glukokortikoide oberhalb einer Tagesdosis von 10 bis 15 mg Prednisolonäquivalent möglichst vermieden werden wegen der Gefahr der Auslösung einer renalen Krise, einer lebens- und/oder organbedrohenden Komplikation. Langfristige Glukokortikoid-Monotherapien oder sogenannte „Erhaltungsdosen“ sind wegen dem bekanntlich problematischen Risikoprofil von Glukokortikoiden stets kritisch zu hinterfragen.

Konventionelle Immunsuppressiva

Daten zur Induktionstherapie aus kontrollierten Studien existieren u. a. für Cyclophosphamid (CYC) und Mycophenolat Mofetil (MMF) in der Indikation SSC-ILD [23, 24]. Bei vergleichbar guter Wirksamkeit und langfristig deutlichen Vorteilen im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen setzt sich MMF als therapeutische Option in der Praxis mehr und mehr durch. Zu beachten ist jedoch die fehlende Zulassung von MMF für die Indikation CTD-ILD in Deutschland. Eine entsprechende Aufklärung des Patienten und ggf. Antragstellung beim Kostenträger sind notwendig. Für Azathioprin (AZA), Mycophenolat-Natrium, Tacrolimus und Ciclosporin

liegen ebenfalls Wirksamkeitsnachweise vor. Auch vor Einsatz dieser Präparate sind die begrenzte Evidenz und der meist fehlende Zulassungsstatus zu beachten.

Neuere Daten liegen zum Einsatz von Methotrexat (MTX) bei CTD-ILD vor. Es galt lange als Risikofaktor für die Entwicklung von akuten und chronischen pulmonalen Erkrankungen inklusive fibrotischer Veränderungen. Hintergrund ist einerseits die sehr selten auftretende akute Hypersensitivitätspneumonitis (Synonym: MTX-Pneumonitis), die sich v. a. in den ersten Therapiewochen manifestiert und zu sofortigem Absetzen von MTX und ggf. Einleitung einer Glukokortikoidtherapie führen muss. Ein Reexpositionsversuch ist kontraindiziert, da mit hoher Mortalität belastet. Zudem wurden unter MTX-Therapie progrediente CTD-ILDs mit Entwicklung einer Lungenfibrose beobachtet, v. a. bei Patienten mit RA. Aktuelle Studien konnten nun zeigen, dass diese chronischenILDs nicht auf die MTX-Therapie zurückzuführen waren, sondern auf die rheumatische Grunderkrankung. Im Gegenteil, bei Patienten mit RA zeigte sich ein selteneres und späteres Auftreten einer RA-ILD und eine geringere Mortalität, wenn diese mit MTX behandelt wurden. Es darf bei noch limitierter Datenlage also davon ausgegangen werden, dass MTX Häufigkeit und Verlauf einerILD positiv beeinflusst, zumindest bei Patienten mit RA [25–27].

Biologika

Das in der Praxis aktuell am häufigsten eingesetzte Biologikum bei CTD-ILD ist Rituximab (RTX, anti-CD20-Antikörper). Allerdings gibt es nur wenige kontrollierte Studien und Fallserien. Dennoch gilt der Einsatz von RTX v. a. bei RA, SSc und bestimmten Myositiden als erfolgversprechend, insbesondere nach Versagen der zumeist vorgeschalteten konventionellen Immunsuppression. Der fehlende Zulassungsstatus von RTX in der Indikation CTD-ILD ist zu beachten [28, 29].

Bei Vorliegen einer RA-ILD sollte der Einsatz von Abatacept (CTLA-4-Ig) erwogen werden. In einer multizentrischen offenen Registerstudie zeigte sich bei über 80 % der Patienten unter Abatacept-Therapie eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung der RA-ILD [30].

Ein weiteres biologisches Target in der Behandlung von SSc-ILD scheint IL-6 zu sein. Grundlage für diese Annahme liefern zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien (RCT), die einen positiven Einfluss von Tocilizumab (TCZ; IL-6-Rezeptor-Antikörper) auf die Progredienz einer SSc-ILD belegen konnten, gemessen am Verlauf der FVC in der Lungenfunktion. Bei etwa der Hälfte der mit Verum behandelten Patienten war eine Stabilisierung der FVC im Studienverlauf zu verzeichnen wohingegen unter Placebo mehr als 70 % der Patienten eine Abnahme der FVC erlitten. Der primäre Endpunkt der Studien (Verbesserung des modifizierten Rodnan skin score (mRSS)), wurde zwar nicht erreicht, auch wurden für die Studien nicht explizit Patienten mit SSc-ILD rekrutiert. Dennoch war genannte Therapieeffekt derart robust, dass Tocilizumab kürzlich als erstes Biologikum die Zulassung der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration (FDA)) zur Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion bei SSc-ILD erhielt [31–33].

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass TNF-alpha-Inhibitoren unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung beiILD nicht oder nur mit äußerster Vorsicht zum Einsatz kommen sollten. Gründe hierfür sind der fehlende Wirksamkeitsnachweis auf die pulmonale Situation auf der einen und die Beobachtung von vermehrten uner-

wünschten Ereignissen, u. a. mit Progredienz einer bestehenden RA-ILD unter TNF-alpha-Blocker Therapie, auf der anderen Seite [34].

Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK)

Für den JAK-Inhibitor Tofacitinib gibt es Wirksamkeitshinweise beiILD im Rahmen einer anti-MDA5 positiven amyopathischen Dermatomyositis und bei RA [35–37]. Für eine verlässliche Beurteilbarkeit fehlt zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch die Datenbasis.

Antifibrotika

Antifibrotisch wirksame Medikamente stellen eine relativ neue Therapieoption dar, die in Zukunft sehr wahrscheinlich eine wichtige Rolle im Management von CTD-ILDs spielen wird.

So wurde der Tyrosinkinaseinhibitor Nintedanib neben der IPF inzwischen auch zur Behandlung Erwachsener mit SSc-ILD sowie Patienten mit PF-ILD (unabhängig von der Grunderkrankung) zugelassen.

PF-ILDs beschreiben, wie bereits eingangs erwähnt, einen fortschreitend fibrosierenden Phänotyp einerILD. Aktuell existiert keine international anerkannte Definition der PF-ILD. An dieser Stelle kann aber auf eine internationale Konsensempfehlung hingewiesen werden. Nach dieser weisen folgende Parameter auf eine PF-ILD hin [38]:

- relativer FVC-Abfall $\geq 10\%$ innerhalb von 24 Monaten
- relativer FVC-Abfall $\geq 5\%$ und Abfall der DLCO $\geq 15\%$ innerhalb von 24 Monaten
- relativer FVC-Abfall von $\geq 5\%$ und vermehrte Fibrosierung im HRCT (festgestellt durch einen Radiologen mit entsprechender Expertise) innerhalb von 24 Monaten
- relativer FVC-Abfall von $\geq 5\%$ und progrediente Symptomatik innerhalb von 24 Monaten
- progrediente Symptomatik und vermehrte Fibrosierung im HRCT innerhalb von 24 Monaten.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PF-ILD konnten identifiziert werden:

- UIP Muster der pulmonalen Fibrose
- extensive Bronchiektasien in der HRCT
- rasches Fortschreiten trotz Therapie
- höheres Lebensalter

Darüber hinaus gibt es erkrankungsspezifische Risikofaktoren. Dazu gehören z. B. das Vorliegen von Anti-Topoisomerase I- (Scl70-) Antikörpern bei SSc oder die Raucheranamnese bei RA [38].

Die Behandlung mit Nintedanib führte bei Patienten mit SSc-ILD in der „SENSCIS“-Studie zu einer geringeren Abnahme der FVC nach einem Jahr im Vergleich zu Placebo. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich eine Verstärkung des Effektes bei Patienten, die zeitgleich eine immunsuppressive Therapie mit MMF erhielten. Auch Patienten, die nur mit MMF und nicht mit Nintedanib behandelt wurden, wiesen einen geringen FVC-Abfall auf im Vergleich zu denen, die nur Placebo erhalten hatten. Diese Studie gibt somit auch noch einen wertvollen Hinweis auf den Wert einer immunsuppressiven Therapie mit MMF, allein oder in Kombination mit Nintedanib. Einschränkend ist zu erwähnen ist, dass die Studie nicht auf den Wirksamkeitsnachweis genannter Kombinationstherapie ausgerichtet war. Die Schlussfolgerung, dass Immunsuppression

und antifibrotische Therapie keine konkurrierenden, sondern offenbar synergistische Therapieansätze bei SSc-ILD sind, liegt dennoch nahe und sollte in weiteren Studien verifiziert werden.

Des Weiteren konnte die Effektivität von Nintedanib bei Patienten mit PF-ILD (unter Standardtherapie progrediente Lungenfibrose) und sehr unterschiedlichen Grunderkrankungen in der „INBUILD“-Studie belegt werden. Sowohl in der Gesamtpopulation dieser Studie, als auch in der Subanalyse von Patienten mit rheumatischen Grunderkrankungen (u. a. Patienten mit RA), zeigte sich im Vergleich zur Placebogruppe eine geringere Abnahme der FVC nach einem Jahr [39, 40].

Für Pirfenidon, einer weiteren antifibrotisch wirkenden Substanz, liegen nunmehr ebenfalls Wirksamkeitsdaten bei fibrosierenden Lungenerkrankungen außerhalb der IPF vor [41].

Gegenstand weiterer Untersuchungen muss die Identifikation des optimalen Zeitpunkts der Initialisierung einer Behandlung mit antifibrotischen Substanzen sein. Darüber hinaus ist zu klären welche Patienten mit oder ggf. ohne eine immunsuppressive Kombinationstherapie behandelt werden sollten.

Weitere Therapieoptionen bei ungünstiger Prognose oder fortgeschrittener Lungenfibrose stellen die autologe Stammzelltransplantation und die Lungentransplantation dar.

FAZIT

ILDs sind im rheumatologischen Alltag häufig anzutreffende und potentiell schwerwiegende, mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehende Organmanifestationen entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen. Zu den am häufigsten mit einerILD einhergehenden Erkrankungen zählen RA, SSc, bestimmte Verlaufsformen der IIM und ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Nicht nur bei Erstdiagnose, sondern auch im Verlauf sollte regelmäßig nach einerILD gefahndet werden. Dabei sind Intensität und Frequenz der pneumologischen Abklärung von Grunderkrankung, Manifestationsmuster der Lungenbeteiligung, bekannten Risikofaktoren sowie dem Krankheitsverlauf und Therapieansprechen abhängig. Auf der anderen Seite ist bei jeder neu diagnostiziertenILD eine gründliche internistisch-rheumatologische Abklärung zu fordern. Jede klinisch relevante CTD-ILD sollte einer Immunsuppression zugeführt werden. MTX sollte nicht länger als Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischenILD bzw. einer Lungenfibrose bei RA angesehen werden. Neuere Daten weisen sogar darauf hin, dass MTX die Ausbildung einer RA-ILD verhindern oder zumindest verzögern kann. Für die Behandlung der SSc-ILD und PF-ILD steht mit Nintedanib eine zugelassene antifibrotische Therapieoption zur Verfügung, die auch in Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten eingesetzt werden kann. Idealerweise sollten Patienten mit CTD-ILD interdisziplinär pneumologisch-rheumatologisch, vorzugsweise in einem entsprechend spezialisierten Zentrum betreut werden.

Interessenkonflikt

Dr. Hans Bastian: Honorare für Beratung, Vorträge, Kongress- und Reisekostenübernahmen von Roche/Chugai.

Prof. Dr. Andreas Krause: Honorare für Beratung und Vorträge sowie Kongress- und Reisekostenübernahmen von Boehringer-Ingelheim, Roche/Chugai, UCB.

Literatur

- [1] Fischer A, Lee JS, Cottin V. Interstitial Lung Disease Evaluation: Detecting Connective Tissue Disease. *Respiration* 2015; 90: 177–184. doi:10.1159/000440665
- [2] Fischer A, Strek ME, Cottin V et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2019; 71: 182–195. doi:10.1002/art.40769
- [3] American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304. doi:10.1164/ajrccm.165.2.ats01
- [4] An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. – Abstract – Europe PMC. Im Internet: <https://europepmc.org/article/med/24032382>
- [5] Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2018; 27: 180076. doi:10.1183/16000617.0076-2018
- [6] Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatol Oxf Engl* 2019; 58: 2031–2038. doi:10.1093/rheumatology/kez177
- [7] Juge P-A, Lee JS, Ebstein E et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 2209–2219. doi:10.1056/NEJMoa1801562
- [8] Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1700–1706. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211138
- [9] Ito Y, Arita M, Kumagai S et al. Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 98–104. doi:10.1080/14397595.2018.1442170
- [10] Adler S, Huscher D, Siebert E et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 17. doi:10.1186/s13075-018-1517-z
- [11] Goh NS, Hoyles RK, Denton CP et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017; 69: 1670–1678. doi:10.1002/art.40130
- [12] Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e71–e83. doi:10.1016/S2665-9913(19)30144-4

- [13] Distler O, Volkman ER, Hoffmann-Vold AM et al. Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 1009–1017. doi:10.1080/1744666X.2020.1668269
- [14] Flament T, Bigot A, Chaigne B et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2016; 25: 110–123. doi:10.1183/16000617.0011-2016
- [15] Bauhammer J, Fiehn C. Antisyndromes. *Z Für Rheumatol* 2019; 78: 645–655. doi:10.1007/s00393-019-0665-0
- [16] Barba T, Mainbourg S, Nasser M et al. Lung Diseases in Inflammatory Myopathies. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 255–270. doi:10.1055/s-0039-1685187
- [17] Comarmond C, Crestani B, Tazi A et al. Pulmonary Fibrosis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 340–349. doi:10.1097/MD.0000000000000217
- [18] Cosgrove GP, Lasky JA. A New Piece to Help Solve the Interstitial Lung Disease Diagnostic Puzzle. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 158–160. doi:10.1164/rccm.202008-3189ED
- [19] Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 487–496. doi:10.1016/S2213-2600(19)30059-1
- [20] Lee JS, Lee EY, Ha Y-J et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 58. doi:10.1186/s13075-019-1835-9
- [21] Kreuter M, Ochmann U, Koschel D et al. Patientenfragebogen zur Erfassung der Ursachen interstieller und seltener Lungenerkrankungen – klinische Sektion der DGP. *Pneumologie* 2018; 72: 446–457. doi:10.1055/s-0044-100207
- [22] Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976–987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
- [23] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666. doi:10.1056/NEJMoa055120
- [24] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–719. doi:10.1016/S2213-2600(16)30152-7
- [25] A retrospective study on the predictive implications of clinical characteristics and therapeutic management in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *springermedizin.de*. Im Internet: <https://www.springermedizin.de/a-retrospective-study-on-the-predictive-implications-of-clinical/17672666>
- [26] Juge P-A, Lee JS, Lau J et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57: 2000337. doi:10.1183/13993003.00337-2020
- [27] Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatol Oxf Engl* 2021; 60: 346–352. doi:10.1093/rheumatology/keaa327
- [28] Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 2001–2009. doi:10.1007/s10067-019-04557-7
- [29] Sircar G, Goswami RP, Sircar D et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl* 2018; 57: 2106–2113. doi:10.1093/rheumatology/key213
- [30] Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 22–27. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.12.012
- [31] Khanna D, Denton CP, Jhreis A et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016; 387: 2630–2640. doi:10.1016/S0140-6736(16)00232-4
- [32] Khanna D, Lin CJF, Furst DE et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 963–974. doi:10.1016/S2213-2600(20)30318-0
- [33] Roofeh D, Lin CJF, Goldin J et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2021. doi:10.1002/art.41668
- [34] Huang Y, Lin W, Chen Z et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon?. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 2111–2125. doi:10.2147/DDDT.S204730
- [35] Kurasawa K, Arai S, Namiki Y et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl* 2018; 57: 2114–2119. doi:10.1093/rheumatology/key188
- [36] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 291–293. doi:10.1056/NEJMc1900045
- [37] Bejarano M, Tamborenea MN, Goñi MA et al. AB0418 INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH TOFACITINIB. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1672–1672. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.4896
- [38] George PM, Spagnolo P, Kreuter M et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 925–934. doi:10.1016/S2213-2600(20)30355-6
- [39] Highland KB, Distler O, Kuwana M et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSIS trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 96–106. doi:10.1016/S2213-2600(20)30330-1
- [40] Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019. doi:10.1056/NEJMoa1903076
- [41] Behr J, Prasse A, Kreuter M et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 476–486. doi:10.1016/S2213-2600(20)30554-3