

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210348

Behandling af progressiv fibrotisk interstitiel lungesygdom

Sajitha Sophia Sritharan¹, Line Kølner-Augustson^{1, 2}, Sissel Kronborg-White^{1, 3}, Thomas Skovhus Prior^{1, 4}, Janne Møller¹ & Elisabeth Bendstrup¹

1) Center for Sjældne Lungesygdomme, Lungesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Medicinsk Afdeling, Horsens Sygehus, 3) Medicinsk Afdeling, Viborg Sygehus, 4) Diagnostisk Center, Silkeborg Sygehus

Ugeskr Læger 2021;183:V04210348

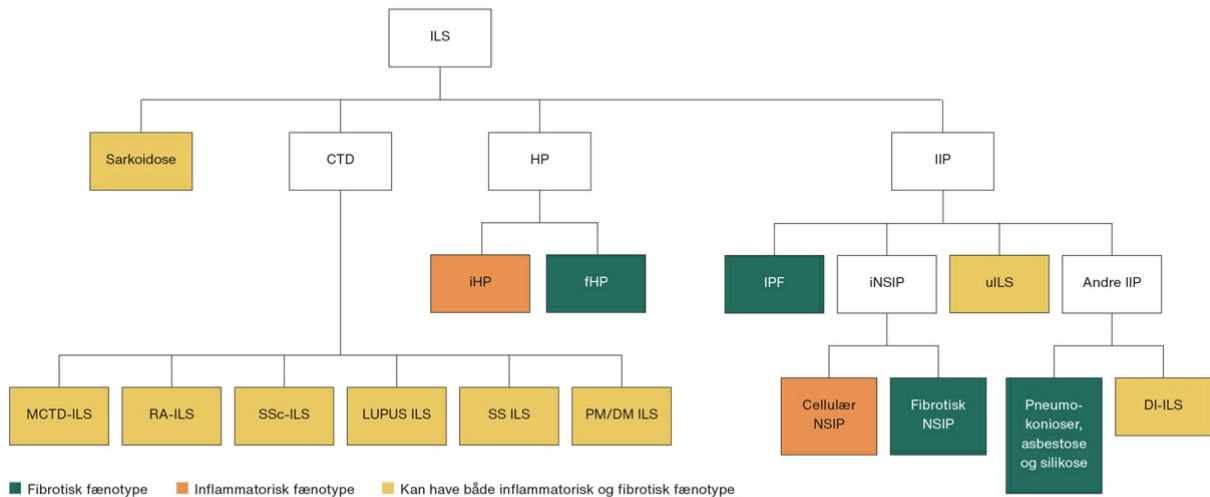
HOVEDBUDSKABER

- Progressiv fibrotisk interstitiel lungesygdom (PF-ILS) har samme patobiologiske mekanisme, sygdomsprogression og dårlige prognose som idiopatisk pulmonal fibrose.
- Der findes ikke en valideret definition af PF-ILS, men man benytter ekspertkonsensusbaserede kriterier.
- Behandling af PF-ILS har bestået af immunsuppression, men nyligt publicerede studier har vist effekt af antifibrotisk medicin.

Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en heterogen gruppe af sjældne lungesygdomme med mere end 150 undertyper. ILS er karakteriseret ved varierende grader af inflammation og/eller fibrose [1]. Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er den hyppigst forekommende og anses for at være arketyper på arvævsdannende ILS. IPF er en uafvendeligt progredierende, fibrotisk lungesygdom, som primært ses hos ældre mænd og er associeret til en stor symptombyrde og mange komorbiditeter. Ubehandlet er medianoverlevelsen 2-3 år [2, 3]. Evidensbaseret antifibrotisk behandling har i de senere år bedret prognosen og forlænget medianoverlevelsen til over fem år [3-6].

Andre ILS-typer er karakteriseret ved både inflammatorisk og fibrotisk præsentation, lavere alder ved diagnose, mere ligelig kønsfordeling og mindre sværhedsgrad end IPF [2]. Subgrupper af disse ILS-typer deler dog flere træk med IPF, herunder progredierende fibrosedannelse, stor symptombyrde og dårlig prognose. Denne gruppe kaldes progressive fibrotiske ILS (PF-ILS) og består af patienter med bl.a. ILS relateret til gigt- og bindevævssygdomme (CTD-ILS), fibrotisk hypersensitivitetspneumonitis (fHP), idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumoni (iNSIP), fibrotisk sarkoidose, pneumokoniose og uklassificerbare ILS (uILS) (**Figur 1**).

FIGUR 1 Inddeling af de forskellige typer af interstitielle lungesygdomme med fremhævelse af, hvilke typer der kan have både en fibrotisk og en inflammatorisk fænotype, og hvilke der overvejende har fibrotisk fænotype.



CTD = connective tissue diseases; DI-ILS = lægemiddeludløst ILS; fHP = fibrotisk HP; HP = hypersensitivitetspneumonitis; iHP = inflammatorisk HP; IIP = idiopatisk interstitiel pneumonitis; ILS = interstitiel lungesygdom; iNSIP = idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumoni; IPF = Idiopatisk pulmonal fibrose; MCTD = mixed connective tissue disease; NSIP = nonspecifik interstitiel pneumoni; PM/DM = polymyositis/dermatomyositis; RA = reumatoid arthritis; SS = Sjögrens syndrom; SSc = systemisk sklerodermi; uILS = uklassificerbar ILS.

Den samlede prævalens af ILS i Europa estimeres til ca. 76/100.000 og IPF til ca. 8,2/100.000 [7]. Det anslås, at 15-40% af patienterne med non-IPF-ILS udvikler PF-ILS [8-11]. Medianoverlevelsen for PF-ILS er 5-7 år fra symptomdebut [8]. Der findes flere forskellige definitioner af PF-ILS, men ingen af disse er validerede (Tabel 1).

TABEL 1 Forskellige kriterier for progressive fibrotiske interstitielle lungesygdomme.

Reference	Klinisk studie	Tidsramme, mdr.	Definition af PF-ILS
<i>Maier & Wuyts [12]</i>	Pirfenidon til uklassificerbar ILS	6	FVC > 5% fald: absolut Eller Forværring af symptomer
<i>Behr et al [13]</i>	Pirfenidon til PF-ILS	6-24	FVC ≥ 5% fald: absolut?
<i>Flaherty et al [14]</i>	Nintedanib til non-IPF PF-ILS: INBUILD-studiet	24	FVC ≥ 10% fald: relativt Eller ≥ 2 af flg.: FVC 5-10% fald: relativt Forværring af symptomer Tiltagende fibrose
<i>George et al [15]</i>	Foreslåede definitioner af PF-ILS i klinisk praksis	24	FVC ≥ 10% fald: relativt Eller FVC ≥ 5% fald: relativt og ≥ 15% fald i diffusionskapacitet Eller ≥ 2 af flg.: FVC ≥ 5% fald: relativt Forværring af symptomer Tiltagende fibrose

FVC = forceret vital kapacitet; ILS = interstitiel lungesygdom; IPF = idiopatisk pulmonal fibrose; PF = progressiv fibrotisk.

Patienter med PF-ILS har forskellige sværhedsgrader af fibrose, og tilstanden er karakteriseret ved dyspnø, faldende lungefunktion, aftagende fysisk formåen og forringet livskvalitet såvel som begrænset respons på immunmodulerende behandling og tidlig død [2]. Traditionelt behandles non-IPF-ILS med immunmodulerende stoffer, men evidensen herfor er beskedent. Nyere studier har vist, at antifibrotisk behandling af patienter med PF-ILS har samme effekt på faldet i lungefunktion som antifibrotisk behandling af patienter med IPF, formentlig fordi sygdommene deler patobiologisk mekanisme uanset årsagen til fibrose [7, 14].

I det følgende gennemgås forskellige typer af PF-ILS, risikofaktorer, diagnostik samt nuværende og fremtidige behandlingsmuligheder for patienter i denne sygdomsgruppe.

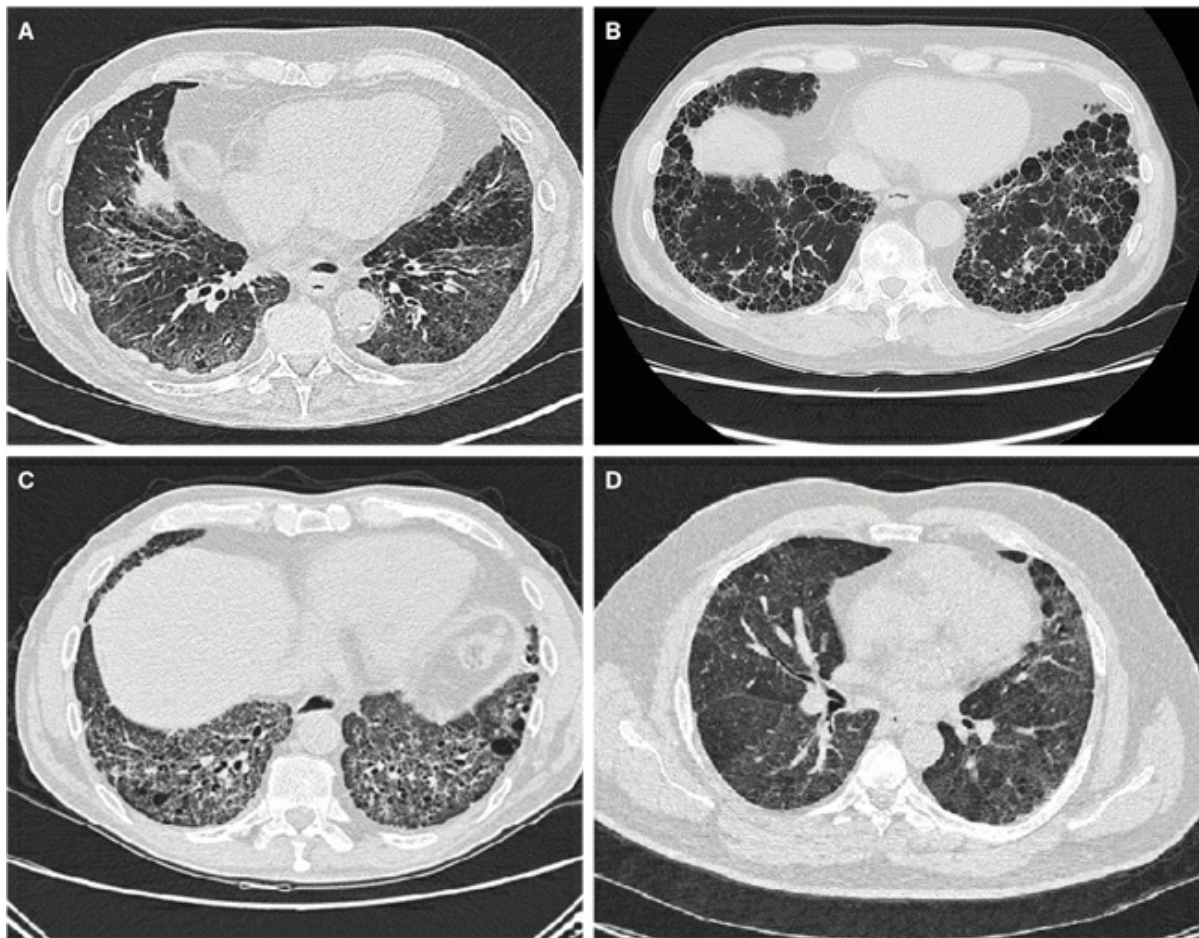
DIAGNOSTIK AF PROGRESSIVE FIBROTISKE INTERSTITIELLE LUNGESYGDOMME

PF-ILS-diagnosen opnås ved konsensus på en multidisciplinær team (MDT)-konference og hviler på en gennemgang af anamnese, kliniske undersøgelser, højopløseligheds-CT (HRCT) og evt. invasive undersøgelser med bronkoalveolær lavage (BAL) og lungebiopsi [1].

De hyppigste symptomer er dyspnø, tør hoste og begrænsning i fysisk aktivitet. Symptomerne kommer typisk gradvist og tillægges ofte andre mere almindelige forklaringer såsom dårlig kondition, alder eller astma/KOL, hjertesvigt m.m. Anamnesen bør omfatte erhvervs- og miljømæssig eksponering, medicinforbrug og symptomer på CTD. Ved stetoskopi er velcrokrepitation karakteristisk for fibrose. Led, hud, muskler, øjne m.m. undersøges for tegn på CTD. Ved svær sygdom viser lungefunktionsundersøgelser restriktivt nedsat lungevolumen og nedsat diffusionskapacitet, mens der ved tidlige ILS typisk ses normal ventilation, men påvirket diffusion.

Med HRCT kan man bekræfte ILS med fund af f.eks. subpleural retikulering, bikagetegning, traktionsbronkiektasier, matglastegning, noduli, cyster eller konsolidering. Skanning i både in- og eksspiration kan afsløre bestemte mønstre, der er kendetegnende for de forskellige PF-ILS-typer, f.eks. air trapping ved fHP [1]. **Figur 2** viser HRCT-snit af fire forskellige PF-ILS-typer.

FIGUR 2 Højopløseligheds-CT-mønstre for fire forskellige typer progressive fibrotiske interstitielle lungesygdomme. **A.** Retikulering, traktionsbronkiektasier og matglastegning ved fibrotisk nonspecifik interstitiel pneumoni. **B.** Det typiske mønster ved reumatoid arthritis-interstitiel lungesygdom med bikagetegning, retikulering og traktionsbronkiektasier. **C.** Matglastegning og traktionsbronkiektasier ved idiopatisk fibrotisk nonspecifik interstitiel pneumoni. **D.** Matglastegning, traktionsbronkiektasier og three densities sign, typisk for fibrotisk hypersensitivitetspneumonitis.



BAL med differentialtælling af leukocytter foretages ofte, f.eks. kan fund af lymfocytose indikere HP, iNSIP og sarkoidose. Ved evt. transbronkial kryobiopsi eller kirurgisk lungebiopsi udtages lungevæv til mikroskopi mhp. vurdering af histologisk arkitektur. BAL suppleres med biopsi fra bronkial mucosa og lymfeknuder, når der er mistanke om sarkoidose.

Alle relevante undersøgelser og klinisk information gennemgås på MDT med deltagelse af en lungemediciner, en thoraxradiolog, en patolog og evt. en reumatolog med erfaring i ILS. Ved MDT bestemmes diagnose, evt. behov for yderligere diagnostiske procedurer, behandling og opfølgning.

FORSKELLIGE TYPER AF PROGRESSIVE FIBROTISKE INTERSTITIELLE LUNGESYGDOMME

PF-ILS ses i relation til CTD og kan være første manifestation af systemsygdommen. Klinisk betydende ILS forekommer hos 2-10% af patienterne med reumatoid arthritis (RA) og hos 30% med systemisk sklerodermi (SSc) [16, 17], hvor lungeinvolvering bidrager væsentligt til morbiditet og mortalitet [16, 18]. ILS ses også ved mixed

connective tissue disease, systemisk lupus, dermatopolymyositis og Sjögrens sygdom. Det hyppigste radiologiske mønster er NSIP, mens usual interstitial pneumonia (UIP) ofte ses ved RA og Ssc [16, 19].

Hypersensitivitetspneumonitis

HP er forårsaget af et oftest organisk inhaleret antigen, som udløser en inflammatorisk reaktion i lungevævet og de små luftveje. De hyppigste antigener stammer fra fugle og skimmelsvampe, men multiple antigener er beskrevet [20]. Desværre er det umuligt at identificere et specifikt antigen i op mod 60% af tilfældene trods en grundig eksponeringsanamnese [20]. fHP er radiologisk kendetegnet ved retikulering, traktionsbronkiektasier og evt. bikagetegning; involvering af de små luftveje viser sig ved centrilobulære noduli, mosaikattenuation og air trapping. Forandringerne er typisk lokaliseret peribronkovaskulært i øvre eller midterste del af lungerne [20]. Der er risiko for progression ved vedvarende eksponering for antigenet, især når det ikke kan identificeres [21] og ved manglende straksrespons på immunmodulerende behandling [22].

Idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumonitis

INSIP forekommer oftest blandt midaldrende, ikkerygende kvinder. Det typiske radiologiske mønster ses basalt i lungerne som bilateral matglastegning, retikulering, traktionsbronkiektasier og subpleural sparring [23]. Det radiologiske mønster NSIP er det hyppigst rapporterede ved nonidiopatiske interstitielle pneumonier som CTD-ILS eller lægemiddeludløste (DI)-ILS, og den idiopatiske form er derfor en udelukkelsesdiagnose.

Sarkoidose

Sarkoidose er en kronisk, granulomatøs systemsygdom af ukendt ætiologi med involvering af lunger og torakale lymfeknuder hos mere end 90% af patienterne. Op mod 20% udvikler fibrotisk sarkoidose, som typisk er lokaliseret peribronkovaskulært og i overlapperne [24].

Uklassificerbare interstitielle lungesygdomme

uILS udgør 10-24% af tilfældene hos patienter med ILS, hvor man trods ekstensiv udredning og MDT-konference ikke sikkert kan subclassificere ILS-typen [23, 24]. Årsagen kan være modstridende eller uspecifikke radiologiske eller histopatologiske fund eller manglende histopatologi hos patienter, hvor lungebiopsi er kontraindiceret pga. lungesygdommens sværhedsgrad, komorbiditeter eller patientens præferencer [25, 26]. Prognosen for denne gruppe er dårlig, omend bedre end for patienter med IPF, med en femårsoverlevelse på 46-70% [25].

Andre interstitielle lungesygdomme

Andre ILS er pneumokonioser som asbestose og silikose. Desuden kan DI-ILS i nogle tilfælde progredierte med tiltagende fibrose trods ophør af eksponeringen [2].

RISIKOFAKTORER FOR PROGRESSION

Man har i forskellige studier identificeret risikofaktorer for PF-ILS, uanset hvilken undertype af ILS der er tale om. Mandligt køn, høj alder, lav forceret vitalkapacitet og diffusionskapacitet øger risikoen for fald i lungefunktion og dårlig prognose. Det samme gør sig gældende ved udtalte forandringer på HRCT f.eks. traktionsbronkiektasier, bikagetegning og UIP-mønster og/eller histologisk UIP-mønster i lungebiopsi [11, 25].

Genetiske varianter i telomerrelaterede gener er fundet at føre til hurtigere progression, ikke kun hos patienter med IPF, men også hos patienter med NSIP, fHP, CTD-ILS og uILS. Fald i lungefunktion og medianoverlevelse efter tre år hos disse patienter er sammenlignelig med det tilsvarende hos patienter med IPF [27, 28].

BEHANDLINGSMULIGHEDER

PF-ILS påvirker mange aspekter af patienternes liv. Tiltagende lungesympptomer og en usikker prognose påvirker livskvaliteten for både patienterne og deres pårørende. Behandlingen af PF-ILS sigter mod at forsinke sygdomsudviklingen og i nogle tilfælde forbedre tilstanden samtidig med fastholdelse eller forbedring af livskvaliteten.

PF-ILS behandles traditionelt med immunmodulerende midler, oftest kortikosteroid og/eller anden immunsuppression som førstevalg. **Tabel 2** viser en behandlingsoversigt for PF-ILS. Fraset Ssc-ILS er evidensen for behandlingseffekt dog begrænset og bygger på observationelle, retrospektive eller ikke-kontrollerede studier [12]. Til behandling af IPF findes to antifibrotiske medikamenter, pirfenidon og nintedanib, som bremser udviklingen af sygdommen [4, 5].

TABEL 2 Behandling af progressive fibrotiske interstitielle lungesygdomme.

Nonfarmakologisk behandling	PF-ILS-type	Farmakologisk behandling		
		kortikosteroid	øvrige antiinflammatorisk behandling ^a	antifibrotisk behandling
Rygeophør	RA-ILS	Prednisolon	MTX, RTX, MMF, TNF α -hæmmere mfl.	Nintedanib eller pirfenidon ^b
Rehabilitering	Ssc-ILS		Cyclophosphamid, MTX, MMF, AZA, RTX mfl.	Nintedanib eller pirfenidon ^b
Ittilskud				
Palliation, f.eks. morphin	Sarkoidose	Prednisolon	MTX, MMF, AZA, leflunomid, TNF α -hæmmere, cyclophosphamid m.fl.	Nintedanib eller pirfenidon ^b
Vaccinationer	iNSIP	Prednisolon	MMF, AZA mfl.	Nintedanib
	uILS	Prednisolon	MMF, AZA, cyclophosphamid mfl.	Nintedanib eller pirfenidon
+ ophør af antigeneksponering	fHP	Prednisolon	MMF, AZA mfl.	Nintedanib eller pirfenidon ^b
+ ophør af eksponering	Pneumokoniose		-	Nintedanib ^b eller pirfenidon ^b
+ seponering af lægemiddel	DI-ILS	Prednisolon	-	Nintedanib

AZA = azathioprin; DI = drug-induced; fHP = fibrotisk hypersensitivitetspneumonitis; iNSIP = idiopatisk nonspecifik interstitiel pneumoni; ILS = interstitiel lungesygdom; MMF = mycophenolatmofetil; MTX = methotrexat; PF = progressiv fibrotisk; RA = reumatoid arthritis; RTX = rituximab; Ssc = systemisk sklerodermi; TNF = tumornekrosefaktor; uILS = uklassificerbar ILS.

a) De nævnte medikamenter er de hyppigst anvendt, men flere har været forsøgt.

b) Studier pågår om effekten ved disse ILS-typer.

Nyligt publicerede, randomiserede, placebokontrollerede studier har vist, at antifibrotisk behandling også har effekt på non-IPF-PF-ILS, også hvis den immunmodulerende behandling svigter. Nintedanib kan halvere faldet i lungefunktion hos patienter med Ssc-ILS og PF-ILS sammenlignet med den relative effekt ved IPF [7, 14], mens pirfenidon nedsætter faldet i lungefunktion betydeligt hos patienter med uILS [13].

Patienter med CTD har ofte affektion af andre organer end lungerne, hvor samtidig immunmodulerende behandling kan være nødvendig. Ved Ssc-ILS har kombinationsbehandling med mycophenolatmofetil og nintedanib vist additiv effekt [7], og der har ikke i dette eller andre studier med kombinationsbehandling med mycophenolatmofetil og antifibrotika været observeret nye bivirkninger [7, 29]. Der er indtil videre ingen erfaring med kombination af antifibrotika og anden immunmodulerende behandling.

Et vigtigt aspekt af den nonfarmakologiske behandling er at fjerne udløsende årsager som f.eks. det udløsende antigen ved HP [20]. Rygestop anbefales til alle patienter, og fibrosefremkaldende medicin seponeres, hvis mistanken om medikamentel årsag bekræftes ved tidsmæssig relation til sygdomsudviklingen.

Patienterne anbefales vaccineret mod influenza, pneumokokker og coronavirus. Der tilbydes iltbehandling enten ved aktivitet eller kontinuert afhængigt af iltmætning og blodgasser. Lungerehabilitering øger livskvalitet og gangdistance, samtidig med at åndenød mindskes. Eventuelle komorbiditeter bør forebygges og behandles bedst muligt for at nedsætte den samlede sygdomsbyrde. I udvalgte tilfælde kan lungetransplantation blive aktuelt, mens palliative tiltag skal anvendes ved fremadskridende sygdom [2].

FREMTIDIGE PERSPEKTIVER

Lungefibrose er en patologisk proces, der kan igangsættes af mange forskellige årsager. Viden om de forskellige typer er under konstant udvikling, og monitorering af sygdomsprogression er fortsat udfordrende. Forskning i patogenese, årsagssammenhænge, behandling og potentielle biomarkører forventes at forbedre diagnostik og prognose for patienterne i de kommende år [2, 6, 7]. Biomarkører til monitorering af fibrotisk og inflammatorisk sygdomsaktivitet samt behandlingsrespons vil kunne resultere i en bedre og mere målrettet behandling, der på længere sigt kan forebygge og bremse udviklingen af lungefibrose. Antifibrotisk behandling med nintedanib og pirfenidon er p.t. kun godkendt til IPF, men flere studier har vist effekt af nintedanib til non-IPF-ILS. Man undersøger i flere igangværende studier effekten af pirfenidon til patienter med ILS ved dermatomyositis, RA, sarkoidose, fHP m.m. Det er derfor forventningen, at PF-ILS-diagnosen i fremtiden bygger på validerede kriterier [15], og at patienter med PF-ILS vil kunne tilbydes bredere evidensbaseret behandling.

Korrespondance *Sajitha Sophia Sritharan*. E-mail: sajisrit@rm.dk

Antaget 20. september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 6. december 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V04210348

SUMMARY

Antifibrotic therapy in other fibrotic interstitial lung diseases than idiopathic pulmonary fibrosis

Sajitha Sophia Sritharan, Line Kølner-Augustson, Sissel Kronborg-White, Thomas Skovhus Prior, Janne Møller & Elisabeth Bendstrup

Ugeskr Læger 2021;183:V04210348

This review summarises the knowledge of interstitial lung disease (ILD) which is a heterogenous group of diseases, characterised by inflammation and fibrosis of the lungs. The diagnosis is made by a multidisciplinary team of experts, relying on clinical presentation, high-resolution computed tomography and biopsies. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most severe and progressive form. Antifibrotics slow down progression in IPF. A subgroup of other types of ILD progress in an IPF-like manner. New studies show benefit of antifibrotic therapy in patients with progressive fibrotic non-IPF-ILD.

REFERENCER

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Resp Crit Care Med* 2013;188:733-48.
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020;383:958-68.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis – an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
5. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two

- randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
6. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X et al. Clinical effectiveness of antifibrotic medications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:168-74.
 7. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.
 8. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2015-24.
 9. Simpson T, Barratt SL, Beirne P et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. *Eur Respir J* 2021;58:2100221.
 10. Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur Respir J* 2021;57:2002718.
 11. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.
 12. Maher TM, Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases. *Adv Ther* 2019;36:1518-31.
 13. 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;9:476-86.
 14. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
 15. George PM, Spagnolo P, Kreuter M et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020;8:925-34.
 16. 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;76:1700-6.
 17. Fischer A, Streck 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* 2019;71:182-95.
 18. Elhai M, Meune C, Boubaya M et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1897-905.
 19. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians. *J Clin Med* 2019;8:2038.
 20. Raghu G, Wilson KC, Bargagli E et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:E36-E69.
 21. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018;73:391-2.
 22. Nunes H, Schubel K, Piver D et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J* 2015;45:746-55.
 23. Travis WD, Hunninghake G, King TE et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1338-47.
 24. Kouranos V, Jacob J, Wells AU. Severe sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015;36:715-26.
 25. Hyldgaard C, Bendstrup E, Wells AU et al. Unclassifiable interstitial lung diseases: clinical characteristics and survival. *Respirology* 2017;22:494-500.
 26. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750-7.
 27. Newton CA, Oldham JM, Ley B et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J* 2019;53:1801641.
 28. Newton CA, Batra K, Torrealba J et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J* 2016;48:1710-20.
 29. Khanna D, Albera C, Fischer A et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: The LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016;43:1672-9.