

Magdalena M. Martusewicz-Boros¹, Wojciech J. Piotrowski²

¹III Klinika Chorób Płuc i Onkologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

²Klinika Pneumonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Postępujące włóknienie w śródmiąższowych chorobach płuc — proponowana definicja i postępowanie

Praca jest tłumaczeniem artykułu:

Martusewicz-Boros MM, Piotrowski WJ. Progressive fibrosis in interstitial lung diseases — proposed definition and management. *Adv Res Med.* 2021; 89(5): 505–510, doi: 10.5603/ARM.a2021.0103, indexed in Pubmed: 34725808.

Należy cytować wersję oryginalną.

Streszczenie

Choroby śródmiąższowe płuc mogą mieć nieprzewidywalny, postępujący przebieg, który objawia się nasileniem włóknienia płuc, powodującym narastające upośledzenie czynności układu oddechowego, wpływającym niekorzystnie na rokowanie. Możliwość skutecznego leczenia antyfibrotycznego jest szansą dla pacjentów na spowolnienie postępu choroby, a może nawet na wydłużenie życia. Z tego powodu standaryzacja definicji, jak również kryteriów identyfikacji postępującego włóknienia w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc, jest kluczową metodą na optymalizację postępowania w tej grupie pacjentów.

Słowa kluczowe: śródmiąższowa choroba płuc, postępujące włóknienie, leczenie antyfibrotyczne

Pneumologia Polska 2021; 3–4: 149–154

Wprowadzenie

Śródmiąższowe choroby płuc (ILDs, *interstitial lung diseases*) to heterogenna grupa chorób o różnorodnej etiopatogenezie, przebiegu klinicznym oraz rokowaniu [1]. Wspólną cechą części z nich jest możliwy postępujący charakter zmian, prowadzący do zaawansowanego włóknienia niepoddającego się (na pewnym etapie) leczeniu przyczynowemu, przeciwzapalnemu, czy immunomodulującemu [2]. Sztandarowym przykładem śródmiąższowej choroby płuc z postępującym włóknieniem (PF-ILD, *progressive fibrosing interstitial lung disease*) jest idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*). IPF jest chorobą o nieznanym etiologii (mimo identyfikacji potencjalnych czynników ryzyka), przebiegającej ze zmianami o morfologii zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*), której rozpoznanie

wymaga wykluczenia innych przyczyn obserwowanych zmian [3, 4].

IPF ma postępujący w nieprzewidywalnym tempie charakter, co przejawia się jako progresja włóknienia płuc, powoduje narastającą degradację czynności płuc i nieuchronnie prowadzi do śmierci [3–6]. Naturalny przebieg choroby wiąże się z medianą przeżycia (3–5 lat) niższą niż w przebiegu wielu chorób nowotworowych [7, 8]. Postępujące włóknienie płuc jest cechą spotykaną również w przebiegu innych rodzajów ILDs. Dotyczy chorych na zapalenie płuc z nadwrażliwości (HP, *hypersensitivity pneumonitis*), ze zmianami w przebiegu chorób tkanki łącznej (CTD, *connective tissue disease*) (w tym twardej uogólnionej, reumatoidalnego zapalenia stawów, układowych zapaleń mięśni i innych), z idiopatycznym nieswoistym zapaleniem płuc (NSIP, *non specific interstitial pneumonia*), sarkoidozą, czy niesklasyfikowaną chorobą śródmiąż-

Adres do korespondencji: Magdalena Maria Martusewicz-Boros, III Klinika Chorób Płuc i Onkologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa; e-mail: m.martusewicz@gmail.com

Otrzymano: 14.07.2021

Copyright © 2021 PTChP

ISSN 2719–2881, e-ISSN 2719–9002

szową (uILD, *unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia*). Badania ostatnich lat pokazały, że identyfikacja fenotypu PF-ILD i adekwatne postępowanie terapeutyczne może poprawić rokowanie w tej grupie chorych [9, 10].

Definicja PF-ILD

Wstępna próba zdefiniowania PF-ILD, określenia kryteriów diagnostycznych została podjęta na etapie badań klinicznych w celu wyodrębnienia chorych, u których podjęto się oceny efektu leczenia antyfibrotycznego [9, 11]. W oparciu o te doświadczenia międzynarodowa grupa ekspertów opublikowała propozycję rekomendacji dotyczących zarówno identyfikacji, jak i postępowania u chorych z tego typu fenotypem śródmiąższowego włóknienia płuc [2].

Do roku 2019 efekt antyfibrotyczny dotyczący innych niż IPF chorób śródmiąższowych w przebiegu których dochodzi do włóknienia płuc, był jedynie hipotezą (domniemaniem) [12, 13]. Trwają nadal liczne badania, ale wśród tych zakończonych wykazano dowody na skuteczność nintedanibu w hamowaniu postępu zmian śródmiąższowych u chorych na sklerodermię (badanie SENSICIS), jak również inneILDs, w których obserwowano postęp choroby pomimo dotychczas stosowanej terapii (badanie INBUILD) [9, 10]. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia antyfibrotycznego przyjęto różne kryteria kwalifikacji chorych ze śródmiąższowym postępującym włókieniem płuc. Na obecnym etapie, w oparciu o istniejące już dowody uważa się, że postępujące włóknienie w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc to sytuacja (fenotyp), w której zmiany w płucach nadal postępują pomimo konwencjonalnego leczenia. Definicja PF-ILD powinna uwzględniać kombinację nasilających się zmian w obrazie radiologicznym (CT), pogorszenie czynności płuc, jak i odczuwanych przez pacjenta dolegliwości (objawy kliniczne) (tab. 1). Podkreślana jest rola zespołu wielospecjalistycznego zarówno na etapie diagnostyki, ustalania właściwego, precyzyjnego rozpoznaniaILD, jak i oceny postępu choroby, czy braku skuteczności zastosowanego leczenia pierwszego rzutu, dedykowanego danemu rozpoznaniu. W przypadku PF-ILD, innych niż IPF, terapia antyfibrotyczna powinna stanowić rodzaj drugiej linii leczenia, po wykazaniu postępu włóknienia pomimo konwencjonalnej terapii [2].

Rozpoznanie PF-ILD wymaga potwierdzenia postępu choroby, do którego dochodzi pomimo stosowania adekwatnego leczenia w czasie

24-miesięcznej poprzedzającej obserwacji. Warto jednak zaznaczyć, że okres obserwacji dla rozpoznania PF-ILD nie jest ostatecznie ustalony, a w badaniach klinicznych przyjmowano różny czas obserwacji (6–24 miesięcy).

Postęp choroby został określony jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów:

1. ↓ FVC $\geq$ 10% wartości należnej lub
2. ↓ FVC $\geq$ 5 % wartości należnej ze ↓ Tlco $\geq$ 15 % należnej lub
3. ↓ FVC $\geq$ 5 % wartości należnej ze ↑ objawów oddechowych lub
4. ↓ FVC $\geq$ 5 % wartości należnej ze ↑ rozległości włóknienia w HRCT lub
5. nasilenie objawów oddechowych i ↑ rozległości włóknienia w HRCT [2].

Skala problemu

Pytanie o to, jak wielu chorych w praktyce klinicznej dotyczy fenotyp postępującego włóknienia nurtuje badaczy zajmujących się tym problemem.

Częstość PF-ILD jest oceną szacunkową, wynikającą z retrospektywnych analiz grup chorych ze zmianami śródmiąższowymi płuc, u których doszło do takiego przebiegu choroby. Wyniki różnią się między sobą, co nie jest zaskoczeniem wobec różnych kryteriów doboru grup, jaki i różnych kryteriów oceny postępu włóknienia [14–17].

W obszernej, międzynarodowej analizie ankietowej, w której wzięło udział 486 specjalistów (243 pneumonologów, 203 reumatologów oraz 40 internistów) estymowana częstość PF-ILD wyniosła 18–32% pacjentów zILD [18]. Z uzyskanych danych wynika, że od 25–50% chorych z cechami PF-ILD nie otrzymuje leczenia farmakologicznego, a czas od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu został oceniony na 61–80 miesięcy [18]. Brak podjęcia interwencji terapeutycznej był tłumaczony różnorodnymi kwestiami wynikającymi z zaawansowania choroby (zarówno łagodnego, jak i zbyt ciężkiego przebiegu), nietolerancji leków, jak również braku skuteczności terapii [18].

W ostatnio opublikowanym przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym tego zagadnienia częstość PF-ILD oceniono na 2,2–20,0 na 100 000 w Europie i 28,0 na 100 000 w USA, z szacunkowym odsetkiem od 13–40% przypadków wśródILDs [19].

Przebieg kliniczny, tempo utraty funkcji płuc w PF-ILDs, innych niż IPF jest zbliżone do IPF, co wskazuje na niekorzystne rokowanie w tej grupie chorób [20]. W badaniu INBUILD w przypadku chorych na PF-ILD ze zmianami w płucach

o wzorcu UIP odsetek zgonów w ramieniu placebo był identyczny z tym, który stwierdzono u pacjentów z IPF w ramieniu placebo w badaniach INPULSIS (7,8% w obserwacji rocznej) [20].

Zasadniczym problemem, co zauważano przy wielu okazjach, jest brak ogólnie przyjętego standardu postępowania (zarówno diagnostycznego, jak i terapeutycznego) u chorych z PF-ILD.

Skuteczność leczenia PF-ILDs, innych niż IPF, lekami antyfibrotycznymi

W randomizowanych badaniach klinicznych z placebo wykazano skuteczność nintedanibu (TOMMOROW, INPULSIS-1, INPULSIS-2), oraz pirfenidonu (CAPACITY-004, CAPACITY-006, ASCEND) w istotnym zmniejszeniu spadku natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*), co przekłada się na spowolnienie postępu IPF [21–24]. Oba leki uzyskały rejestrację do leczenia IPF, a pozytywne efekty w praktyce klinicznej, łącznie z przesłankami do korzystnego wpływu na wydłużenie przeżycia u leczonych przy akceptowalnej tolerancji leczenia, stały się powodem do dalszych badań w rozszerzonych do innych chorób śródmiąższowych przebiegających z włóknieniem wskazaniach [25–29].

Do chwili obecnej, w oparciu o dotychczasowe wyniki badań klinicznych jedynie nintedanib uzyskał rozszerzenie rejestracji obejmujące również leczenie chorych we wskazaniu, jakim jestILD w przebiegu sklerodermii (badanie SENSICIS) oraz u chorych z innymi niż IPF chorobami śródmiąższowymi, w przebiegu których dochodzi do postępującego włóknienia płuc (badanie INBUILD) [9, 10].

Nintedanib to doustny inhibitor kinazy tyrozynowej o wielopunktowym mechanizmie działania, poprzez hamujący wpływ na receptory czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGFR 1-3, *vascular endothelial growth factor receptors*), receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR α i β , *platelet-derived growth factor receptors*) oraz receptory czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3, *fibroblast growth factor receptors*), biorących udział w procesie patogenezy włóknienia [21].

Analizy post-hoc bazy danych uzyskanych w badaniach rejestracyjnych i porejestracyjnych nintedanibu w odniesieniu do chorych na IPF wykazały, że korzystny efekt leczenia utrzymuje się długofalowo i ma miejsce bez względu na stopień zaawansowania choroby, wpływa na redukcję ryzyka nagłych zaostrzeń i prawdopodobnie wydłużenie przeżycia chorych [25, 26, 30–35].

Przez analogię, zbliżonych efektów spodziewano się w stosunku do innych PF-ILD.

Drugi lek antyfibrotyczny — pirfenidon — jest również badany wILDs innych niż IPF, ale jak dotąd nie został zarejestrowany do leczenia w tym wskazaniu.

Skuteczność leczenia nintedanibemILD w przebiegu twardziny układowej

Twardzina układowa (SSc, *systemic sclerosis*) jest rzadką wielonarządową chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się uszkodzeniem naczyń krwionośnych, obecnością autoprzeciwciał oraz postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych. Przebieg kliniczny bywa zróżnicowany, zależny od tempa rozwoju powikłań narządowych u poszczególnych chorych [36]. Zajęcie płuc, które niestety dotyczy większości chorych, ma istotny wpływ na rokowanie. Włóknienie płuc i nadciśnienie płucne są głównymi przyczynami zgonu związanego z postępowaniem choroby [37]. Niestety, dotychczasowe leczenie przeciwzapalne, immunomodulujące bywa toksyczne, a nie jest wystarczająco efektywne, nie zatrzymuje długofalowo postępu zmian śródmiąższowych płuc [38–40].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu SENSICIS, przeprowadzonym w grupie 576 chorych wykazano, że leczenie nintedanibem (w obserwacji 52-tygodniowej) w istotny sposób zmniejsza tempo spadku czynności płuc [10]. Niestety, nie stwierdzono korzystnego wpływu na zmiany skórne, które były przedmiotem drugorzędowej oceny. Pomimo że spadek czynności płuc w grupie, która otrzymywała placebo był przeszło połowę niższy, niż w grupie placebo chorych na IPF, leczonych nintedanibem w badaniach INPULSIS (–93,3 ml vs –223 ml) to relatywny efekt na zmniejszenie spadku FVC był zbliżony (odpowiednio — 44% vs 49%). Różnica w wartościach absolutnych (liczbowych) odnośnie spadku FVC może wydawać się niewielka (41 ml na korzyść grupy leczonej nintedanibem), jednak należy wziąć również pod uwagę to, że w badanej grupie dozwolone było leczenie immunosupresyjne i blisko połowa chorych przyjmowała mykofenolan mofetylu (MMF). Widoczna była roczna różnica w spadku FVC w grupie placebo przyjmującej bądź nie MMF (–66,5 ml vs –119,3 ml) [10].

Leczenie antyfibrotyczne stało się nadzieją dla chorych na SSc na spowolnienie postępuILD [41].

Skuteczność leczenia nintedanibemILD w przebiegu innych niż IPF PF-ILD

W kolejnym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3 o akronimie INBUILD wzięli udział 663 chorzy z 15 ośrodków na świecie, z różnymiILD, nie będącymi IPF, w przebiegu których doszło do postępu włóknienia płuc [9].

Kryteria kwalifikacji do badania stały się podstawą do zaproponowanej później definicji PF-ILD [2]. Wśród rozpoznania podstawowego badanej grupy dominowało HP, następnie choroby o podłożu autoimmunizacyjnym, idiopatyczne NSIP, uIP, oraz inneILDs (np. sarkoidoza). Również w tym przypadku wykazano istotną korzyść dla leczonych nintedanibem w zmniejszeniu spadku FVC w 52-tygodniowej obserwacji (–80,8 ml vs –187,8 ml w grupie placebo). Różnica pomiędzy grupami wyniosła 107 ml/rok (95% *confidence interval* [CI], 65,4 do 148,5; $p < 0,001$). W przypadku chorych z morfologicznym wzorcem zmian w płucach odpowiadających UIP w obrazie HRCT różnica była nawet większa niż w całej grupie i wyniosła 128,2 ml (95% CI, 70,8 do 185,6; $p < 0,001$) [9]. Dalsza analiza wykazała, że bez względu na rozpoznanie, czyli bez względu na to czy leczony był pacjent zILD w przebiegu CTD, czy z HP, czy z inną postacią PF-ILD, wszyscy odnieśli zbliżone korzyści z leczenia nintedanibem [42].

Wydaje się zasadnym aby u wszystkich chorych z PF-ILD, u których leczenie konwencjonalne, zgodne ze standardem postępowania dedykowanym chorobie leżącej u podłoża zmian nie jest skuteczne lub zaistnieją przeciwwskazania do zastosowania takiego leczenia, rozważyć leczenie antyfibrotyczne nintedanibem.

Proponowany schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przedstawia rycina 1.

Bezpieczeństwo leczenia nintedanibem PF-ILD

Leczenie antyfibrotyczne nintedanibem wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, które mimo wszystko nie uniemożliwiają terapii u większości leczonych, co wiadome już było po wcześniejszych przeprowadzonych badaniach w grupach chorych na IPF [22, 26, 43–45].

Profil działań niepożądanych w badaniach nad innymi niż IPF PF-ILD był tożsamy z wcześniejszymi obserwacjami. Najczęstszym objawem niepożądanym była biegunka, którą obserwowano u 66,9–75,7% [9, 10]. Podwyższenie transaminaz dotyczyło 4,9% wśród chorych z rozpoznaniem SSc w badaniu SENSICS i 13% pacjentów w badaniu INBUILD leczonych nintedanibem, u większo-

ści o przemijającym, odwracalnym charakterze [9, 10]. Nie obserwowano różnic w nasileniu objawów niepożądanych pomiędzy chorym ze zmianami w płucach o wzorcu UIP w porównaniu do tych o innej morfologii zmian [9].

Przy kwalifikacji i monitorowaniu przebiegu leczenia obowiązują ogólnie przyjęte zasady, ustalone w trakcie badań/obserwacji u chorych na IPF. Należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania do leczenia, występowanie współchorobowości i potencjalnych interakcji z innymi lekami. Standardowe dawki terapeutyczne i sposoby radzenia sobie z ewentualnymi działaniami niepożądanymi są analogiczne, jak w leczeniu IPF (300 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, a w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się leczenie objawowe a w razie potrzeby redukcję dawki leku do 200 mg na dobę lub czasowe wstrzymanie terapii).

Wnioski

Dotychczasowe obserwacje wskazują na to, że PF-ILD może dotyczyć istotnego odsetka chorych naILDs. Potrzeba zdefiniowania tej grupy pacjentów wynika głównie z praktycznych przesłanek wskazujących na skuteczność leczenia antyfibrotycznego (w tym momencie udowodnionego w odniesieniu do nintedanibu) chorych na inne niż IPFILDs przebiegające z postępującym włóknieniem płuc.

Standaryzacja kryteriów diagnostycznych PF-ILD umożliwiłaby łatwiejszą identyfikację i kwalifikację do leczenia antyfibrotycznego adekwatnej grupy chorych.

Piśmiennictwo:

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 Respir Crit Care Med*. 2013; 188(6): 733–748, doi: [10.1164/rccm.201308-1483ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST), indexed in Pubmed: [24032382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24032382/).
2. 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(9): 925–934, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6), indexed in Pubmed: [32890499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890499/).
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(5): e44–e68, doi: [10.1164/rccm.201807-1255ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST), indexed in Pubmed: [30168753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168753/).
4. Piotrowski WJ, Bestry I, Białas AJ, et al. Guidelines of the Polish Respiratory Society for diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Respir Med*. 2020; 88(1): 41–93, doi: [10.5603/ARM.2020.0081](https://doi.org/10.5603/ARM.2020.0081), indexed in Pubmed: [32153010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153010/).
5. Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, et al. The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry. *Respir Res*. 2019; 20(1): 59, doi: [10.1186/s12931-019-1020-3](https://doi.org/10.1186/s12931-019-1020-3), indexed in Pubmed: [30876420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30876420/).

21. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(12): 1079–1087, doi: [10.1056/NEJMoa1103690](#), indexed in Pubmed: [21992121](#).
22. Richeldi L, Bois Rdu, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Eng J Med*. 2014; 370(22): 2071–2082, doi: [10.1056/nejmoa1402584](#).
23. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779): 1760–1769, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](#), indexed in Pubmed: [21571362](#).
24. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(7): 825–831, doi: [10.1164/rccm.201311-1951OC](#), indexed in Pubmed: [24476390](#).
25. Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019; 6(1): e000397, doi: [10.1136/bmjresp-2018-000397](#), indexed in Pubmed: [31179001](#).
26. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(1): 60–68, doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](#), indexed in Pubmed: [30224318](#).
27. Cottin V, Koschel D, Günther A, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res*. 2018; 4(4), doi: [10.1183/23120541.00084-2018](#), indexed in Pubmed: [30364407](#).
28. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017; 23(3-b Suppl): S17–S24, doi: [10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s17](#), indexed in Pubmed: [28287347](#).
29. Martusewicz-Boros M, Górska K. Nintedanib — efficacy, safety and practical aspects of treatment for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Respir Med*. 2020; 88(6): 599–607, doi: [10.5603/ARM.a2020.0190](#), indexed in Pubmed: [33393653](#).
30. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1): 78–85, doi: [10.1164/rccm.201602-0402OC](#), indexed in Pubmed: [27331880](#).
31. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax*. 2017; 72(4): 340–346, doi: [10.1136/thoraxjnl-2016-208710](#), indexed in Pubmed: [27672117](#).
32. Brown KK, Flaherty KR, Cottin V, et al. Lung function outcomes in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2019; 146: 42–48, doi: [10.1016/j.rmed.2018.11.012](#), indexed in Pubmed: [30665517](#).
33. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(18): 1722–1731, doi: [10.1056/NEJMoa1811737](#), indexed in Pubmed: [30220235](#).
34. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1): 3, doi: [10.1186/s12890-019-1030-4](#), indexed in Pubmed: [31914963](#).
35. Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018; 19(1): 141, doi: [10.1186/s12931-018-0845-5](#), indexed in Pubmed: [30055613](#).
36. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8): 1327–1339, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209909](#), indexed in Pubmed: [27941129](#).
37. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(6): 1017–1026, doi: [10.1093/rheumatology/ker269](#), indexed in Pubmed: [21900368](#).
38. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(10): 1026–1034, doi: [10.1164/rccm.200702-326OC](#), indexed in Pubmed: [17717203](#).
39. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 354(25): 2655–2666, doi: [10.1056/NEJMoa055120](#), indexed in Pubmed: [16790698](#).
40. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006; 354(25): 2707–2709, doi: [10.1056/NEJMe068095](#), indexed in Pubmed: [16790705](#).
41. Fischer A, Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(10): 2673–2681, doi: [10.1007/s10067-019-04720-0](#), indexed in Pubmed: [31423560](#).
42. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 453–460, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](#), indexed in Pubmed: [32145830](#).
43. Hughes G, Toellner H, Morris H, et al. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016; 5(9), doi: [10.3390/jcm5090078](#), indexed in Pubmed: [27598213](#).
44. Antoniou K, Markopoulou K, Tzouveleakis A, et al. Efficacy and safety of nintedanib in a Greek multicentre idiopathic pulmonary fibrosis registry: a retrospective, observational, cohort study. *ERJ Open Res*. 2020; 6(1), doi: [10.1183/23120541.00172-2019](#), indexed in Pubmed: [32010718](#).
45. Brunnemer E, Wälscher J, Tenenbaum S, et al. Real-World Experience with Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2018; 95(5): 301–309, doi: [10.1159/000485933](#), indexed in Pubmed: [29490307](#).