

# Nintedanib v léčbě intersticiálního plicního onemocnění asociovaného se systémovou sklerodermií

**Martina Šterclová**

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Postižení plicního intersticia provází systémovou sklerodermií často – manifestuje se až u poloviny nemocných a zároveň je nejčastější příčinou úmrtí nemocných se systémovou sklerodermií. Progresivním fenotypem by podle literárních údajů mělo trpět 8 % nemocných s intersticiálním plicním postižením při systémové sklerodermií. Poslední roky přinesly výsledky klinických studií SENSICIS a INBUILD, které prokázaly efekt nintedanibu na zpomalení poklesu usilovné vitální kapacity po roce léčby u nemocných s intersticiálním plicním postižením na podkladě systémové sklerodermie a u nemocných s progresujícím fenotypem fibrotizujících intersticiálních plicních procesů včetně těch na podkladě systémové sklerodermie. I když vedlejší účinky léčby nintedanibem (průjem) jsou obvykle zvládnutelné režimovými opatřeními a loperamidem, jsou pro pacienty nepříjemné a u nemocných se systémovou sklerodermií se vyskytují častěji než u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou. Proto je na místě u každého pacienta individuálně posoudit potenciální benefit a rizika léčby a dle toho volit vhodný terapeutický postup.

**Klíčová slova:** intersticiální plicní postižení, systémová sklerodermie, plicní fibróza, nežádoucí účinky.

## Nintedanib in treating interstitial lung disease associated with systemic scleroderma

Interstitial lung disease often accompanies systemic scleroderma and manifests itself in up to half of patients. It is also the most common cause of death in patients with systemic scleroderma. According to the literature, 8 % of patients with interstitial lung involvement due to systemic scleroderma should suffer from a progressive phenotype. Recent years have yielded the results of SENSICIS and INBUILD clinical trials, which demonstrated the effect of nintedanib in slowing the decline in forced vital capacity after one year of treatment in patients with interstitial lung disease due to systemic sclerosis and in patients with a progressive phenotype of fibrotic interstitial lung diseases including those based on systemic sclerosis. Although the side effects of nintedanib treatment (diarrhea) are usually manageable with regimens and loperamide, they are uncomfortable for patients and are more common in patients with systemic sclerosis than in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Therefore, it is appropriate to individually assess the potential benefits and risks of treatment for each patient and to choose the appropriate therapeutic approach accordingly.

**Key words:** interstitial lung disease, systemic scleroderma, pulmonary fibrosis, side effects.

## Plicní postižení u nemocných se systémovou sklerodermií

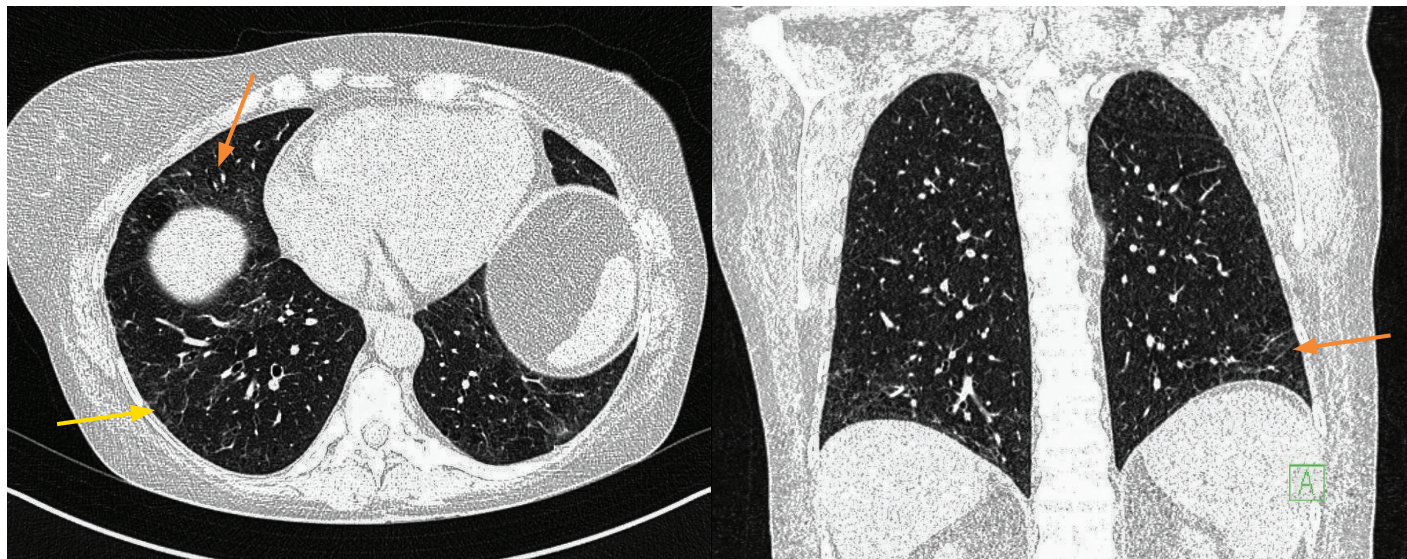
Postižení plicního intersticia provází systémovou sklerodermií (SSc) často – manifestuje se až u poloviny nemocných se SSc a zároveň je nejčastější příčinou úmrtí nemocných se SSc

(je příčinou 17–35 % úmrtí způsobených SSc). Nejčastějším radiologickým fenotypem intersticiálního plicního postižení (IPP) u nemocných se SSc je obraz nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) (obrázek 1, 2), následován obvyklou intersticiální pneumonií (UIP) (obrázek 3, 4), di-

fúzním alveolárním poškozením (obvykle na podkladě difúzní alveolární hemoragie při kapilaritidě), organizující se pneumonií nebo lymfocytární intersticiální pneumonií (1).

Proti svým idiopatickým protějškům (idiopatická NSIP a idiopatická plicní fibróza



**Obr. 1.** Fenotyp nespecifické intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií

Oranžová šipka – zesílení interlobulárních sept. Žlutá šipka – mlhovité opacity.

Nemocná má anamnézu systémové sklerodermie 28 let, plicní postižení je známo celkem 20 let. Před 11 a 2 lety prodělala exacerbaci plicního postižení, s výborným efektem cyklofosfamidů podávaného pulzně. Aktuální usilovná vitální kapacita je 70 % predikovaných hodnot, transferfaktor 54 % predikovaných hodnot, bez plicní hypertenze.

**Obr. 2.** Fenotyp nespecifické intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií

Nemocná se systémovou sklerodermií – limitovanou formou, s postižením jícnu a digitálními ulceracemi iniciálně. Diagnóza sklerodermie stanovena před 14 lety, plicní postižení známo 10 let. Plicní funkce po celou dobu stabilní, radiologický obraz posledních 8 let bez vývoje. Usilovná vitální kapacita 60 % predikovaných hodnot, transferfaktor 35 % predikovaných hodnot, středně těžká plicní hypertenze na léčbě sildenafilem a bosentanem.

(IPF), reprezentovaná právě radiologickým obrazem UIP) je chování intersticiálního plicního postižení (IPP) u SSc benignější. Je pravda, že dat o vývoji idiopatické NSIP příliš nemáme, protože tento fenotyp plicního postižení bývá spíše asociován se systémovými chorobami pojiva, a pokud je u nemocného diagnostikována NSIP, měl by být bedlivě monitorován,

protože u velké části těchto nemocných v čase k manifestaci systémové choroby pojiva dojde. Průměrné přežívání nemocných s IPF, nejsou-li léčeni antifibrotickou léčbou, je 2–5 let. U nemocných se SSc a fenotypem plicního postižení UIP je pětileté přežití udáváno 82 %, pro fenotyp plicního postižení NSIP dokonce 90 % (2).

Přesto, že podle výše uvedeného by se průběh IPP u nemocných se SSc jevil spíše jako indolentní, jsou nemocní, u kterých IPP progreduje rychleji. Podle databáze EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research) dochází k progresi plicního postižení v průběhu 1 roku u 27 % nemocných se SSc, ve 12 % případů se jednalo o významnou progresi (3). Významná progresse pro potřeby uvedené studie zahrnovala buď pokles usilovné vitální kapacity (FVC) větší než 10 % (příklad: u pacienta je hodnota FVC 58 % predikovaných hodnot; progresse je definována jako pokles o 10 % této hodnoty) a/nebo pokles FVC o 5–10 % a zároveň pokles difuzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLco) o více než 15 %.

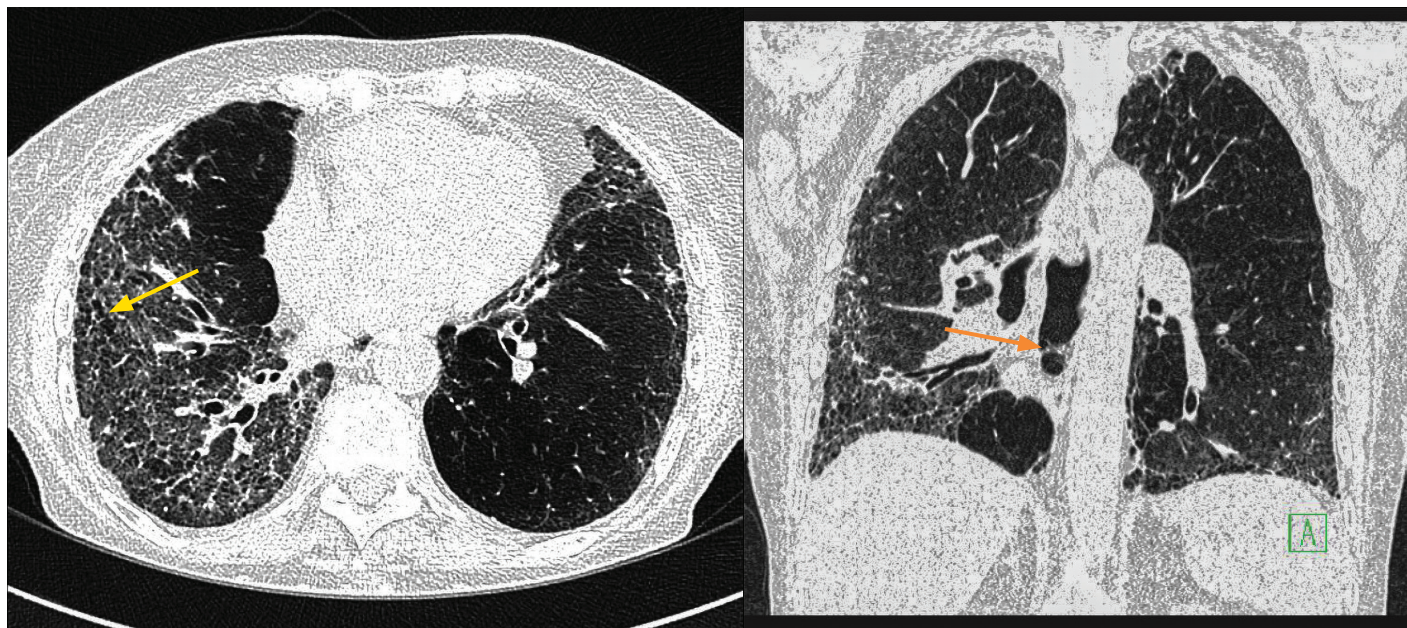
Rychlý pokles plicních funkcí během 5 let znamenal v databázi EUSTAR 8 % nemocných s IPP při SSc. Rychlý pokles plicních funkcí byl definován pro potřeby studie jako opakované epizody poklesu FVC, bez jakéhokoliv zlepšení nebo stability nemoci ve sledovaném období.

### Mechanismus účinku nintedanibu

Nintedanib je derivát indolinonu, který byl původně navržen jako kompetitivní inhibitor adenosintrifosfátu (ATP). Molekula brání vazbě ATP v intracelulární části receptoru růstového faktoru pro fibroblasty 1 (FGFR-1) a receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2). Inhibuje ještě další receptorovou tyrozin kinázu – receptor pro růstový faktor odvozený od destiček  $\alpha$ ,  $\beta$  (PDGFR- $\alpha$ ,  $\beta$ ). Nintedanib dále inhibuje



**Obr. 3.** Fenotyp obvyklé intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií



Žlutá šipka – voština. Oranžová šipka – výrazná dilatace jícnu.

Diagnóza systémové sklerodermie známá 9 let, iniciálně difúzní forma se středně těžkou plicní hypertenzí, postižením jícnu a intersticiálním plicním postižením. Radiologický obraz v čase neměnný. Usilovná vitální kapacita 65 % predikovaných hodnot, transferfaktor 24 % predikovaných hodnot, pro plicní hypertenzi bosentan a sildenafil.

**Ob. 4.** Fenotyp obvyklé intersticiální pneumonie u nemocné se systémovou sklerodermií



Žlutá šipka – voština. Oranžová šipka – trakční bronchiectázie.

Diagnóza systémové sklerodermie známá 2 roky, iniciálně s intersticiálním plicním postižením, plicní hypertenzí se systémovými tlaky v plicnici a dilatovanou dysfunkční pravou komorou, Raynaudovým fenoménem. Rok dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Usilovná vitální kapacita 64 % predikovaných hodnot, vyšetření transferfaktoru není nemocná schopna.

FMS – podobnou tyrosinkinázu-3 (Flt-3), která je exprimována na řadě hematopoetických buněk a hraje úlohu v hematopoezi, Src kinázu (podílí se na proliferaci, diferenciaci, motilitě a adhezi) a Lck kinázu (nezbytná pro aktivaci T-lymfocytů prostřednictvím T-lymfocytárního antigenního receptoru). Nintedanib dále ve studiích inhiboval transformaci primárních fibroblastů získaných od

nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) v myofibroblasty, indukovanou transformujícím růstovým faktorem- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) a snižoval TGF- $\beta$  stimulovanou produkci kolageny fibroblasty (4).

Mechanismus účinku nintedanibu byl ověřován na kulturách primárních lidských fibroblastů získaných od zdravých osob a od nemocných s IPF a následně na zvířecích mo-

delech plicní fibrózy indukované podáním bleomycinu a oxidu křemičitého. Výsledky studií TOMORROW a INPULSIS-1 a INPULSIS-2 pak vedly k registraci nintedanibu pro léčbu IPF, protože prokázaly signifikantní zpomalení poklesu FVC u nemocných léčených po dobu 52 týdnů nintedanibem v dávce  $2 \times 150$  mg ve srovnání s placebem.



**INZERCE**

**INZERCE**

## Nintedanib v léčbě systémové sklerodermie

Studie SENSIS, na jejímž základě byl nintedanib registrován pro léčbu IPP při SSc, použila jako zařazovací kritérium více než 10 % postižení plicního intersticia dle počítačové tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), FVC větší než 40 % predikovaných hodnot a DLco 30–89 % predikovaných hodnot (5). Charakter IPP na HRCT hrudníku nebyl protokolem specifikován, zařazení mohli být nemocní s jakýmkoliv typem IPP. Progrese IPP v čase, jakkoliv definovaná, nebyla inkluzním kritériem této studie. Studie prokázala signifikantní zpomalení poklesu FVC u nemocných užívajících nintedanib po dobu 52 týdnů, je třeba ale poznamenat, že roční pokles % predikovaných hodnot FVC v placebové větvi studie nepřesahoval v průměru 2,6 %.

Nemocní s IPP při SSc byli mimo studie SENSIS zařazení i do studie INBUILD, která prokázala signifikantní efekt na zpomalení poklesu plicních funkcí u nemocných s progresivním fenotypem intersticiálního plicního postižení (6). Design studie byl v tomto případě odlišný – pro zařazení nebylo postačující naplnit kritéria pro IPP (včetně více než 10 % rozsahu postižení dle HRCT hrudníku), bylo nutné naplnit i kritéria progrese. IPP musel být navíc prokazatelně fibrotizující. Nemocní se SSc tvořili 6,9 % studijní populace užívající nintedanib a 4,8 % populace v placebové větvi. Definice progrese využitá v této studii se hodně podobá definici progrese sloužící k analýze databáze EUSTAR, parametr poklesu DLco je ale nahrazen radiologickou progresí na HRCT hrudníku a/nebo subjektivně vnímaným zhoršením tolerance fyzické zátěže. Nemocní s významnou plicní hypertenzí do studie INBUILD zařazováni nebyli.

Je důležité si uvědomit, že studie zahrnovaly fenotypově odlišné skupiny nemocných s IPP při SSc a do studie INBUILD, která obsahovala nemocné s prognosticky nepříznivými IPP fenotypy, bylo zařazeno příliš málo pacientů s touto diagnózou. Data týkající se pacientů s progresivním fenotypem IPP při SSc máme od 23 osob z větve s nintedanibem a 16 osob z placebové větve (celková populace pacientů ve větvi s nintedanibem 332, ve větvi s placebem 331) a analyzovat tuto skupinu zvlášť by velmi pravděpodobně přineslo nevalná data.

## Vedlejší účinky a bezpečnost nintedanibu u nemocných se SSc

Populace nemocných s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi včetně IPF se od nemocných s IPP při SSc významně liší, a to nejen charakteristikami obou skupin nemocných (IPF typicky u mužů, bývalých kuřáků, kolem 70 let věku, SSc typicky u žen mezi 45–64 lety věku), ale i léčebným přístupem (7). Předchozí studie prokázaly, že imunosupresní léčba zahrnující systémové kortikosteroidy a azathioprin zhoršuje prognózu nemocných s IPF a negativně ovlivňuje jejich morbiditu i mortalitu (8). U pacientů se systémovou sklerodermií je situace odlišná a předchozí studie naopak prokázaly benefit některých imunosupresiv na průběh plicního postižení, byť se ve všech případech jedná o podání off-label, tedy mimo schválenou indikaci.

Ve studii INBUILD nebyla povolena imunosupresní léčba a systémová kortikoterapie v dávce > 20 mg/den 4 týdny před randomizací, ale v průběhu studie mohla být zahájena, pokud to stav pacienta vyžadoval. Ve studii SENSIS naopak mohl pacient v době zařazení i v průběhu studie užívat mykofenolát mofetil nebo metotrexát a systémovou kortikoterapii v dávce <10 mg/den.

Analýza studie SENSIS ukazuje, že kombinace nintedanibu a mykofenolátu u nemocných se systémovou sklerodermií je bezpečná a nemocní užívající tuto kombinaci léčiv neměli v rámci studie menší benefit z uvedené terapie proti nemocným, kteří byli léčeni pouze nintedanibem (9). Nejčastějšími vedlejšími účinky nintedanibu jsou jednoznačně průjem a nauzea. Průjem byl hlášen u 62,4 % nemocných zařazených do studií INPULSIS 1 a 2 a k ukončení účasti ve studii vedl v 4,5 % případů (10). U nemocných se SSc byly vedlejší účinky vycházející z postižení trávicího traktu častější – průjem hlásili investigátoři u 75,7 % nemocných. Nauzea byla reportována u čtvrtiny nemocných užívajících nintedanib ve studiích INPULSIS a u třetiny nemocných užívajících nintedanib ve studii SENSIS.

Zajímavé je v tomto ohledu ale i srovnání vedlejších účinků v placebové větvi, cca 18 % nemocných s IPF neléčených nintedanibem též udávalo průjem, u pacientů se SSc to bylo nepřekvapivě více – 31,6 %. Trávicí trakt má v určité míře postiženo 90 % pacientů se SSc, i když o klinicky významnou formu se jedná

u 8 % nemocných (11). Střevní dysmikrobie, která není u nemocných se SSc vzácná, může vedlejšími účinkům nintedanibu na trávicí trakt nahrávat (12).

## Postavení nintedanibu v doporučeních

Poslední mezinárodní doporučený postup týkající se léčby systémové sklerodermie, vydaný EULAR (European League Against Rheumatism), pochází z roku 2016 a nemůže tedy vyjádření ohledně postavení nintedanibu v léčbě IPP při SSc obsahovat (13). Stejně tak Britská společnost pro revmatologii (BSR) a Britští odborníci v revmatologii (BHPR) revidovali naposledy své doporučené postupy týkající se managementu pacientů se SSc naposledy v roce 2016 (14). Doporučený postup České revmatologické společnosti se datuje do roku 2017 (15). Poměrně recentně ale byla publikována nová francouzská doporučení týkající se jak managementu SSc obecně, tak léčby SSc. Dokument je definován jako Národní protokol pro diagnostiku a péči. Jako jednu z léčebných možností (a prakticky jediný lék registrovaný pro léčbu IPP při SSc) zmiňuje nintedanib, jeho postavení vůči ostatním chorobu modifikujícím lékům (DMARD) ale nespecifikuje (16). Kromě této novinky dokument obsahuje ještě jedno doporučení týkající se screeningu plicního postižení u nemocných se systémovou sklerodermií – u všech nemocných se SSc je jako iniciační vyšetření k vyloučení plicního postižení doporučeno provést HRCT hrudníku. S ohledem na vysokou prevalenci a závažnost plicního postižení při SSc se toto doporučení jeví jako velmi praktické a společně se vstupním vyšetřením plicních funkcí by se mělo stát standardem péče o nemocné se SSc.

Racionálním se zdá být postup doporučovaný kolektivem Khanna D. et al – autoři navrhuji zvážení léčby nintedanibem (ale třeba i cyklofosfamidem nebo mykofenolátem mofetilem) u nemocných s klinicky významným IPP nebo s progredujícím IPP, a to především tam, kde chybí zásadnější mimoplicní postižení.

U nemocných s mimoplicním postižením navrhuji použití nintedanibu zejména v těch případech, kdy dochází v čase k progresi IPP navzdory zavedené léčbě (17).

Ve světle dat studie INBUILD je na místě skutečně zvážit indikaci zejména u nemocných s progresivním fibrotizujícím fenotypem IPP při

SSc, i když na druhé straně konkrétně těchto nemocných bylo do studie zařazeno velmi málo. I když je nintedanib registrován pro léčbu jakéhokoliv IPP při SSc, je léčba zatížena rizikem vedlejších účinků a lék navíc v žádné ze studií neprokázal zlepšení kvality života pacientů. Možnost jeho použití v terapii progresivní inter-

sticiální plicní fibrózy na podkladě SSc zmiňuje i Poziční dokument Sekce pro intersticiální plicní procesy a doporučený postup Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby (18, 19).

Aktuálně (26. 9. 2021) není v ČR nintedanib hrazen ani pro léčbu IPP při SSc, ani pro léčbu

progredujících fibrotizujících IPP. U obou skupin nemocných je třeba zvážit podání žádosti o úhradu v souladu s paragrafem 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Žádost je smysluplná a odůvodnitelná zejména u nemocných, kteří splňují vstupní kritéria registračních studií SENSICIS a INBUILD (Tab. 1).

**Tab. 1.** Základní porovnání studií INBUILD a SENSICIS

	INBUILD	SENSICIS
<b>Počet zařazených pacientů celkem</b>	683	576
<b>Δ FVC (52 týdnů) ninte/placebo</b>	-80,8 ml / -187,8 ml	-52,4 ml / -93,3 ml
<b>AE průměr (% pacientů) ninte/placebo</b>	66,9 % / 23,9 %	75,7 % / 31,6 %
<b>Vstupní kritéria</b>	Fibrotizující IPP > 10 % objemu na HRCT FVC > 45 % p. h. DLco 30–80 % p. h. Naplnění kritéria progresu v uplynulých 24 měsících: ■ ↓ FVC o 10 % p. h. ■ ↓ FVC o 5–10 % p. h. + zhoršení symptomů/↑ rozsahu fibrózy na HRCT ■ ↑ symptomů + progresu fibrózy	Fibrotizující IPP > 10 % objemu na HRCT FVC > 40 % p. h. DLco 30–89 % p. h.
<b>Konkomitantní léčba</b>	Nepovolená medikace: azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil, takrolimus, rituximab, cyklofosfamid a SKS > 20 mg/den Mykofenolát mofetil baseline 0 %	Povolená medikace: mykofenolát mofetil, metotrexát, SKS < 10 mg/den Mykofenolát mofetil baseline 48,4 %

FVC – usilovná vitální kapacita, AE – nežádoucí událost, IPP – intersticiální plicní proces, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, FVC – usilovná vitální kapacita, DLco – difúzní kapacita pro oxid uhelnatý, p. h. – predikované hodnoty, SKS – systémové kortikosteroidy

## LITERATURA

- Bernstein EJ, Huggins JT, Hummers LK, Owens GM. Systemic sclerosis with associated interstitial lung disease: management considerations and future directions. *Am J Manag Care* 2021; 27(7 Suppl): S138–S146.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(12): 1581–1586.
- Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, Cziráj L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfrikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, Distler O. EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(2): 219–227.
- Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1434–1445.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beatty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2518–2528.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beatty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herzog R, Brown KK. INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381(18): 1718–1727.
- Vonk MC, Walker UA, Volkmann ER, Kreuter M, Johnson SR, Allanore Y. Natural variability in the disease course of SSc-ILD:

implications for treatment. *Eur Respir Rev* 2021; 30(159): 200340.

- McGrath EE, Millar AB. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis—hear the PANTHER roar. *Thorax* 2012; 67(2): 97–98.
- Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, Clerisme-Beatty E, Girard M, Stowasser S, Zoz D, Maher TM. SENSICIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(1): 96–106.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herzog R, Disse B, Collard HR. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071–2082.
- Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(9): 1441–1454.
- Volkmann ER, Hoffmann-Vold AM. Gastrointestinal tract microbiota modifications in systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol* 2020; 7(Suppl 3): S228–S236.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Cziráj L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Turner I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-

-Ladner U. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1327–1339.

- Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, Fligelstone K, Gompels LL, Griffiths B, Herrick AL, Pang J, Parker L, Redmond A, van Laar J, Warburton L, Ong VH. BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55(10): 1906–1910.
- Bečvář R, Soukup T, Tomčík M, Jansa P. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu systémové sklerodermie. DP\_sklerodermie\_2017.pdf (revmatologicka-spolecnost.cz) navštíveno 21. 8. 2021.
- Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, Berezne A, Bouthors AS, Condetto-Wojtasik G, Constans J, De Groote P, Diot E, Dumas F, Jegou P, Joly F, Launay D, Le Guern V, Le Quintec JS, Lescaille G, Meune C, Moulin B, Nguyen C, Omeish N, Pene F, Richard MA, Rochefort J, Roren A, Sitbon O, Sobanski V, Truchetet ME, Mouthon L. Collaborators. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(Suppl 2): 322.
- Khanna D, Lescoat A, Rooffe D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, Martinez F, Flaherty KR, Denton CP. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol* 2021 Jul 27. doi: 10.1002/art.41933.
- Šterclová M. Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému. *Guidelines | Pneumologie* navštíveno 20. 8. 2021.
- Doubková M. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby. *Guidelines | Pneumologie* navštíveno 20. 8. 2021.