

Terapijske mogućnosti liječenja intersticijskih bolesti pluća u sklopu sistemskih reumatskih bolesti – primjer sistemske skleroze

Therapeutic options for the treatment of interstitial lung diseases in systemic rheumatic diseases – systemic sclerosis as an example

Marko Barešić¹ , Branimir Anić¹

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb

Deskriptori

INTERSTICIJSKA BOLEST PLUĆA – etiologija, farmakoterapija; SISTEMSKA SKLEROZA – farmakoterapija, komplikacije; IMUNOSUPRESIVNI – terapijska uporaba; CIKLOFOSFAMID – terapijska uporaba; MIKOFENOLNA KISELINA – terapijska uporaba; RITUKSIMAB – terapijska uporaba; HUMANIZIRANA MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba; INDOLI – terapijska uporaba; PIRIDONI – terapijska uporaba; TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA; AUTOLOGNA TRANSPLANTACIJA

Descriptors

LUNG DISEASES, INTERSTITIAL – drug therapy, etiology; SCLERODERMA, SYSTEMIC – complications, drug therapy; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – therapeutic use; CYCLOPHOSPHAMIDE – therapeutic use; MYCOPHENOLIC ACID – therapeutic use; RITUXIMAB – therapeutic use; ANTIBODIES, MONOCLONAL, HUMANIZED – therapeutic use; INDOLLES – therapeutic use; PYRIDONES – therapeutic use; HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION; TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS

SAŽETAK. Sistemska skleroza je sustavna bolest vezivnog tkiva autoimunosne etiologije karakterizirana stvaranjem fibroze, prvenstveno kože, ali i plućnog parenhima. Intersticijska bolest pluća jedna je od najtežih manifestacija bolesti te ujedno i vodeći uzrok smrti oboljelih od sistemske skleroze. Prikazan je kratak pregled terapijskih mogućnosti liječenja intersticijske bolesti pluća kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i srodnim autoimunskim bolestima. Terapijske mogućnosti prvenstveno uključuju imunosupresive i biološke lijekove (ciklofosfamid, miko-fenolat mofetil te rituksimab i tocilizumab), a potom i lijekove koji djeluju na patogenezu remodeliranja fibroznog tkiva (antifibrotici). Sve je više dokaza da bi kombinacija imunosupresivne i antifibrotske terapije mogla imati povoljan učinak na plućnu komponentu bolesti. U zadnje se vrijeme transplantacija autolognih krvotvornih matičnih stanica nudi kao terapijski izbor za skupinu bolesnika s progresivnim tijekom bolesti, no metoda je ograničena na centre koji imaju iskustva s transplantacijom.

SUMMARY. Systemic sclerosis is a multisystem autoimmune disorder characterized by widespread fibrosis, primarily of the skin but also of the lung parenchyma. Interstitial lung disease is one of the most severe manifestations of the disease and a leading cause of death among patients with systemic sclerosis. This article presents and summarizes therapeutic options for interstitial lung disease – predominantly immunosuppressives and biologics (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, rituximab and tocilizumab) and the drugs which remodel fibrotic tissue (antifibrotics). There is increasing evidence for a beneficial effect of combination therapy (immunosuppressive + antifibrotic) on the lung parenchyma. Recently, autologous hematopoietic stem cell transplantation seems to be a therapeutic method reserved for the treatment of progressive forms of systemic sclerosis and should be performed in medical centers with experience in transplantation medicine.

Sistemska skleroza (SScl) je kronična i neizlječiva sustavna autoimunosna bolest u čijoj se patogenezi isprepliću vaskularne promjene, imunosne abnormalnosti te sklonost razvoju fibroze kože i visceralnih organa.¹ Učestalost i pojavnost bolesti kao i klinička očitovanja bolesti (tj. zahvaćanje različitih organskih sustava) variraju ovisno o geografskoj regiji.^{2,3} Žene obolijevaju češće, a prvo je očitovanje bolesti najčešće Raynaudov sindrom. Pojam „skleroderma“, koji se nerijetko susreće, treba koristiti samo za kožno očitovanje bolesti, a nikako ne kao sinonim za sustavnu bolest. Naziv „sistemska skleroza“ podrazumijeva dva oblika bolesti – ograničeni i prošireni kožni oblik (engl. *limited cutaneous systemic sclerosis* – lcSScl, *diffuse cutaneous systemic sclerosis* – dcSScl). Ograničeni kožni oblik (lcSScl) obilježen je pojavom podbuhlih šaka (engl. *puffy hands*), fibrozom kože distalnih dijelova okrajina uz poštedu trupa i proksimalnih dijelova udova te vaskularnim komplikacijama (izraženiji Raynaudov sindrom, teleangiektazije i plućna arterijska hipertenzija). Kod proširenog kožnog oblika (dcSScl) bolesnici uz podbuhle šake imaju zahvaćene

veće površine kože uz sklonost razvoju intersticijske bolesti pluća, bubrežnih kriza i afekcije srca.¹

Zahvaćenost pluća, odnosno intersticijska bolest pluća (skr. ILD, prema engl. *interstitial lung disease*) česta je manifestacija sistemske skleroze čija učestalost također pokazuje znatne geografske razlike. Među bolesnicima u Europi intersticijska se bolest pluća nalazi u oko trećine, dok se kod američkih bolesnika nađe u oko polovice oboljelih. Bolest se najčešće dijagnosticira u prve tri godine trajanja sistemske skleroze.⁴

SScl se ubraja u reprezentativne bolesti za proučavanje i ispitivanje intersticijskih manifestacija te u ovoj indikaciji ima najviše objavljenih podataka za terapijske postupke. No, isto tako i neke druge sustavne bolesti vezivnog tkiva (primjerice reumatoidni artritis,

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. Marko Barešić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-6281-5705>
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: markobaresic@gmail.com

Primljeno 20. prosinca 2021., prihvaćeno 25. veljače 2022.

sistemske eritemski lupus, Sjögrenov sindrom, miješana bolest vezivnog tkiva, upalne idiopatske miopatije i sl.) također imaju plućne manifestacije u intersticiju.⁵

Standardna je metoda za potvrdu dijagnozeILD-a kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (engl. *high resolution computerized tomography* – skr. HRCT). Procjena plućnih funkcija forsiranim vitalnim kapacitetom (engl. *forced vital capacity* – skr. FVC), forsiranim ekspiratornim volumenom u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume during the first second* – skr. FEV1) i difuzijskim kapacitetom za ugljikov monoksid (engl. *diffusing capacity for carbon monoxide* – skr. DLCO) bitna je za utvrđivanje težineILD-a.ILD se najčešće prezentira kao nespecifična intersticijska pneumonija (skr. NSIP) – bazalno prisutne retikulacije i zadebljanje zidova alveola. No, mogući su i drugi uzorci na HRCT-u kao što su uobičajena intersticijska pneumonija (skr. UIP) i organizirajuća pneumonija (skr. OP).

Intersticijska bolest pluća u bolesnika sa sistemskom sklerozom vodeći je uzrok smrti (oko 35% slučajeva).⁶ Upravo stoga se inzistira na što ranijem prepoznavanju i dokazivanju zahvaćenosti pluća te u konačnici i ranijem započinjanju specifičnog liječenja diferentnim terapijskim sredstvima.⁷ U liječenju se koriste brojni klasični immunosupresivni lijekovi, a u posljednje vrijeme biološki lijekovi (monoklonska protutijela) te antifibrotici.^{8,9} Primjena „klasičnih“ immunosupresivnih/immunomodulatornih lijekova (poput azatioprina ili metotreksata) te primjena pripravaka intavenskih imunoglobulina u posljednje je vrijeme uglavnom napuštena te oni nisu prikazani u nastavku teksta.

„Klasični“ immunosupresivni lijekovi

a. Ciklofosfamid

Ciklofosfamid je antineoplastički i imunomodulatorni citostatik koji djelovanje ostvaruje putem alkilacije DNA uz inhibitorno djelovanje na limfocite T i B.

U studiji *Scleroderma Lung Study 1* (skr. SLS 1) u skupini od 158 bolesnika s aktivnim alevolitisom tijekom 12 mjeseci uspoređivan je učinak oralno primijenjenog ciklofosfamida (2 mg/kg dnevno) u odnosu na placebo. Bolesnici koji su primali ciklofosfamid ostvarili su primarni cilj studije, odnosno zabilježeno je blaže poboljšanje FVC-a u odnosu na skupinu koja je primala placebo u kojoj se FVC pogoršava. Dodatno je utvrđeno i poboljšanje kvalitete života, smanjenje dispneje i postizanje ostalih sekundarnih ciljeva studije. Ipak, u bolesnika liječenih ciklofosfamidom zabilježeno je puno više nuspojava u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prvenstveno se to odnosi na leukopeniju i neutropeniju). Nakon prekida ciklofosfamida i dodatne godine dana praćenja došlo je do pada FVC-a u oba rukavca studije, što upućuje na po-

trebu dugotrajnije primjene ciklofosfamida i prolaznog (reverzibilnog) učinka njegove primjene.¹⁰ Ciklofosfamid se uglavnom primjenjuje parenteralno u dozi 500 mg/m² svaka 4 tjedna, a danas se puno rjeđe primjenjuje oralnim putem u dozi 1,8 – 2,3 mg/kg dnevno.

b. Mofetil mikofenolat

Mofetil mikofenolat (MMF) je immunosupresivni lijek koji citostatski učinak ostvaruje blokirajući sintezu purina *de novo* te tako zaustavlja proliferaciju limfocita T i B.

U studiji *Scleroderma Lung Study 2* (skr. SLS 2) je u skupini od 142 bolesnika ispitivana učinkovitost i sigurnost oralno primijenjenog MMF-a tijekom 24 mjeseca uzimanja u odnosu na oralno primijenjen ciklofosfamid tijekom 12 mjeseci uzimanja, nakon čega su bolesnici još 12 mjeseci primali placebo. Ishod studije bio je povoljan i za MMF i ciklofosfamid što se tiče učinkovitosti. Zabilježeno je kliničko poboljšanje bolesnika te se pratilo poboljšanje FVC-a, statusa kože, dispneje i radiološkog nalaza. Jedina veća zabilježena razlika odnosila se na veću sigurnost i bolje podnošljivost MMF-a u odnosu na ciklofosfamid¹¹ što je i razlog sve češćeg propisivanja MMF (u odnosu na ciklofosfamid) u bolesnika s progresivnimILD-om.

MMF se primjenjuje isključivo u oralnom obliku – počinje se s dozom od 2 puta dnevno po 500 mg do maksimalne dnevne doze od 2 puta dnevno po 1500 mg.

Biološki lijekovi

a. Rituksimab

Rituksimab (RTX) je monoklonsko protutijelo koje (citostatski) učinak ostvaruje vezivanjem na antigen CD20 na površini limfocita B te time dovodi do deplecije tih limfocita. Povoljan učinak deplecijske terapije RTX-om zabilježen je i kod ostalih bolesti kod kojih su limfociti B ključni u patogenezi (primjerice limfoma, reumatoidnog artritisa, ANCA-vaskulitisa, SLE).^{12–15}

Povoljan učinak RTX-a na testove plućne funkcije uz poboljšanje kožnog statusa zabilježen je u otvorenoj studiji iz 2010. godine.¹⁶ Ispitivanje iz 2018. godine u kojem se uspoređivala intravenska primjena ciklofosfamida i RTX-a pokazala je bolji učinak RTX-a na plućne manifestacije oboljelih od sistemske skleroze, ali i na druga klinička očitovanja bolesti (primarno na kožni status).¹⁷ Studija RECITAL je istraživanje koje uspoređuje učinkovitost RTX-a u odnosu na učinkovitost ciklofosfamida u bolesnika s autoimunskim bolestima s pridruženom intersticijskom bolesti pluća (sistemska skleroza, upalne miopatije i miješana bolest vezivnog tkiva). Rezultati ispitivanja se očekuju krajem 2021. godine.

Rituksimab se primjenjuje isključivo u parenteralnom obliku. U literaturi se najčešće opisuju dva režima primjene. U prvom se RTX primjenjuje u početnoj dozi od 375 mg/m² i.v. u četiri aplikacije s razmakom od 7 dana koju slijede doze održavanja za 6 mjeseci. Druga najčešća opcija jest primjena 1000 mg i.v. u dvije aplikacije s razmakom od 14 dana koju slijede doze održavanja za 6 mjeseci.

b. Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) je monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za topljive i za membranske receptore za interleukin-6 (IL-6) te blokira učinak pleomorfna proupalnog citokina IL-6. Povoljni učinci TCZ-a zabilježeni su u studiji faze 2 – *faSScinate*¹⁸, a dodatno su razrađeni u studiji *focuSSced*, randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 u 212 bolesnika sa sistemskom sklerozom. Unatoč tomu što ispitivanje *focuSSced* nije zadovoljilo primarni cilj (utjecaj TCZ-a na status kože), zabilježen je povoljan učinak na testove plućne funkcije i utvrđen manji pad FVC-a u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Najbolji rezultati zabilježeni su kod bolesnika s upalnim fenotipom bolesti (povišen CRP) i s prisutnim artritisom.¹⁹

Tocilizumab se primjenjuje isključivo parenteralnim putem u dozi od 162 mg s.c. svakih 7 dana.

Antifibrotici

a. Nintedanib

Nintedanib je inhibitor tirozin-kinaze koji utječe na patogenezu remodeliranja fibroznog tkiva. Učinkovitost nintedaniba dokazana je u liječenju bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (skr. IPF). Pozitivni rezultati zabilježeni su u studiji INBUILD (dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3) u kojoj je četvrtina bolesnika imala progresivnu fibrozirajuću intersticijsku bolest pluća udruženu sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva.²⁰ Nadalje, zabilježeni su povoljni učinci kod liječenja bolesnika s progresivnom fibrozirajućom intersticijskom bolesti pluća u sklopu sistemske skleroze u studiji SENSICIS. Utvrđeno je statistički značajno manje godišnje sniženje FVC-a u bolesnika koji su primali nintedanib u odnosu na bolesnike koji su primali placebo, pri čemu je sigurnosni profil ostao povoljan.²¹

Nintedanib se primjenjuje oralnim putem u dozi od 2 puta po 150 mg dnevno.

b. Pirfenidon

Pirfenidon je imunosupresiv/antifibrotik čiji mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, no čini se da utječe na proces proliferacije putem inhibicije čimbenika rasta i određenih citokina. U otvorenom

ispitivanju faze 2 (LOTUSS) bolesnici su primali ili placebo ili pirfenidon (uz titraciju doze prema višoj). Bolesnici su dobro podnosili lijek, no jasni zaključci o učinkovitosti nisu doneseni.²² Ispitivanje LOTUSS prethodilo je studiji *Scleroderma Lung Study 3* koja je u tijeku i u kojoj se ispituje učinak pirfenidona u kombinaciji s MMF-om.

Pirfenidon se propisuje u oralnom obliku. Počinje se dozom od 3 puta 267 mg dnevno s tendencijom povećavanja do maksimalne doze od 3 puta 801 mg dnevno.

Ostale metode liječenja

a. Transplantacija autolognih krvotvornih matičnih stanica

Sve je više dostupnih podataka da je transplantacija autolognih krvotvornih matičnih stanica učinkovitija od konvencionalne imunosupresivne terapije te da može dovesti do dužeg preživljenja i poboljšanja statusa kože i zahvaćenih unutrašnjih organa, pa tako i intersticijske bolesti pluća. Najpogodniji su kandidati za postupak bolesnici koji imaju progresivno zahvaćanje kože, visoku aktivnost bolesti i tek blaže zahvaćanje unutrašnjih organa.²³ Transplantacija autolognih krvotvornih matičnih stanica trebala bi se izvoditi u centru koji imaju iskustva s postupkom te mogu zbrinuti moguće akutne i kronične komplikacije s kojima se bolesnici mogu susresti. U Republici Hrvatskoj su u KBC-u Zagreb učinjene dvije transplantacije u bolesnika sa SScl-om (2017. i 2021. godine) s povoljnim učinkom na klinički tijek sistemske skleroze uz napomenu da još uvijek nema podataka o dugoročnom ishodu.^{24,25}

b. Transplantacija pluća

Transplantacija pluća (ili istodobna transplantacija srca i pluća) jedna je od mogućnosti liječenja intersticijskih bolesti pluća kod oboljelih od sistemske skleroze. Zbog multisistemskog karaktera bolesti transplantacija se rijetko provodi i to samo u visokospecijaliziranim centrima. U međunarodnoj, multicentričnoj kohorti od 90 bolesnika sa SScl-om posttransplantacijsko preživljenje bez odbacivanja presatka bilo je slično onome kod transplantacija koje su provedene zbog drugog razloga. Lošiji je ishod ipak zabilježen u žena te u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom.²⁶

Lijekovi u ispitivanju

Uz već nabrojene lijekove u istraživačkom postupku učinka na intersticijsku bolest pluća kod sistemske skleroze ispituju preparati ACE-1334 (šifra ispitivanja: NCT04948554) i iksazomib (šifra ispitivanja: NCT04837131).²⁷

Trenutačno je od svih spomenutih lijekova Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and drug administration*, skr. FDA) u rujnu 2019. registrirala nintedanib za liječenje intersticijske bolesti pluća u sklopu sistemske skleroze, dok je Europska agencija za lijekove (engl. *European medicine agency*, skr. EMA) to učinila u veljači 2020. godine. U ožujku 2021. FDA je registrirao tocilizumab za liječenje intersticijske bolesti pluća u sklopu sistemske skleroze. Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a objavilo je na svojoj stranici mišljenje o primjeni nintedaniba u liječenju progresivnoga fibrozirajućeg ILD-a u sklopu sustavnih autoimunskih bolesti,²⁸ a preporuke za standardizirani algoritam dijagnostike ILD-a i za liječenje bolesnika s ILD-om su u pripremi.

Zaključak

Intersticijske bolesti pluća u bolesnika sa sistemskom sklerozom, ali i ostalim sustavnim bolestima vezivnog tkiva (RA, SLE, SSjō, MCTD, upalne idiopatske mioopatije i sl.) predstavljaju terapijski izazov. Zahaćanje plućnog intersticija (ILD) općenito se smatra lošim prognostičkim znakom i glavni je uzrok smrti kod tih bolesnika. Upravo stoga se inzistira na ranom prepoznavanju i stupnjevanju težine intersticijske bolesti pluća te što ranijem započinjanju diferentne medikamentozne terapije. Izbor terapijskih opcija znatno je proširen u posljednjih nekoliko godina. Na temelju rezultata iz do sada provedenih studija može se pretpostaviti da će bolesnike trebati liječiti kombiniranom terapijom, tj. primijeniti imunosupresiv i antifibrotik te redovito pratiti testove plućne funkcije i dinamiku radioloških promjena na plućima (HRCT). Uz navedene lijekove postoje preparati koji su trenutačno u ranim fazama ispitivanja, a oni su svakako potrebni zbog brojnih nezadovoljenih terapijskih potreba.

LITERATURA

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
2. Radić M, Martinović Kaliterna D, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split-Dalmatia county in Southern Croatia. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):419–21. doi: 10.1007/s10067-009-1341-6.
3. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2096–2107. doi: 10.1111/1756-185X.13716.
4. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257–273. doi: 10.2147/CLEP.S191418.
5. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012;380(9842):689–98. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4. *Erratum u: Lancet*. 2012;380(9848):1148.
6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M i sur. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809–15. doi: 10.1136/ard.2009.114264.
7. Fischer A, Patel NM, Volkman ER. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Focus on Early Detection and Intervention. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:283–307. doi: 10.2147/OARRR.S226695.
8. Campochiaro C, Allanore Y. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):155. doi: 10.1186/s13075-021-02536-5.
9. Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Salton F, Confalonieri P, Santagiuliana M i sur. The Treatment of Lung Involvement in Systemic Sclerosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2):154. doi: 10.3390/ph14020154.
10. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM i sur. Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1641–7. doi: 10.1136/ard.2007.069518.
11. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC i sur; Scleroderma Lung Study II Investigators. 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(9):708–719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
12. Shouse G, Herrera AF. Advances in Immunotherapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma. *BioDrugs*. 2021;35(5):517–528. doi: 10.1007/s40259-021-00491-w.
13. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Dara-bi-Monadi S, Akhlaghdoust M, Elikaei Behjati S, Jafarieh A. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):2977–2994. doi: 10.1007/s10067-019-04699-8.
14. Raffray L, Guillevin L. Rituximab treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):899–910. doi: 10.1080/14712598.2020.1748597.
15. Parodis I, Stockfelt M, Sjöwall C. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)*. 2020 9;7:316. doi: 10.3389/fmed.2020.00316.
16. Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzzi A, Sirinian C i sur. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271–80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093.
17. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2106–2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213.
18. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME i sur. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630–2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. *Erratum u: Lancet*. 2018;391(10128):1356.

19. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP i sur; *focuSSced Investigators*. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb 3. doi: 10.1002/art.41668. Epub ahead of print.
20. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y i sur; *INBUILD Trial Investigators*. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–27.
21. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD i sur; *SENSCIS Trial Investigators*. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–28.
22. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L i sur. 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(9):1672–9. doi: 10.3899/jrheum.151322.
23. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:2390. doi: 10.3389/fimmu.2018.02390.
24. Cerovec M, Rukavina K, Padjen I, Rončević P, Lovrić D, Anić B. Liječenje terapijski refraktorne sistemske skleroze transplantacijom autolognih krvotvornih matičnih stanica – prikaz slučaja. *Reumatizam*. 2017;64(Suppl1):82.
25. Barešić M, Smiljanić Tomičević Lj, Karanović B, Čubelić D, Anić B. Bolesnica s progresivnom difuznom kožnom sistemskom sklerozom liječena transplantacijom autolognih matičnih stanica. *Reumatizam*. 2021;68(suppl1):42.
26. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiére O, Douvry B i sur; *Working Group on Heart/Lung Transplantation in Systemic Sclerosis*. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(7):903–911. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.003.
27. *ClinicalTrials.gov*. Registar kliničkih ispitivanja. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov>. Pristupljeno 1. 12. 2021.
28. *Hrvatsko reumatološko društvo*. Mišljenje Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a o primjeni nintedaniba u liječenju bolesnika s progresivnim fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća uz sustavne bolesti vezivnog tkiva. Dostupno na: http://www.reumatologija.org/Preporuke_list.aspx. Pristupljeno 7. 12. 2021.