

# แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและติดตามผู้ป่วย systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD)

## คณะผู้จัดทำ

1. สมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
2. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
3. สมาคมโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก
4. ชมรมโรคข้อและรูมาติสซั่มในเด็ก

เผยแพร่ กรกฎาคม พ.ศ. 2564

## วัตถุประสงค์

แนวทางนี้เป็นคำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัย รักษาและติดตามผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีโรคปอดอินเตอร์สติเชียล (systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, SSc-ILD) โดยการนำคำแนะนำนี้ไปใช้ให้พิจารณาขึ้นกับบริบทของสถานที่ปฏิบัติงาน แพทย์ผู้รักษา ทีมแพทย์สหสาขา และผู้ป่วยแต่ละราย

## สารบัญ

	หน้า
1. แนวทางการประเมินโรคปอดอินเตอร์สติเชียลในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง	2
2. แนวทางการวินิจฉัย systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	5
3. แนวทางการรักษาและติดตาม systemic sclerosis-associated interstitial lung disease	6
การพิจารณาเริ่มรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs)	6
การเลือกชนิดของยา immunosuppressive drugs	8
การตรวจติดตามผู้ป่วย SSc-ILD หลังเริ่มการรักษาด้วย immunosuppressive drugs	10
ยากลุ่ม antifibrotics	12
การรักษาอื่น ๆ	13
4. แนวทางการติดตามเพื่อประเมินโรคปอดอินเตอร์สติเชียลในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง	14
5. เอกสารอ้างอิง	15

## แนวทางการประเมินโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

โรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (interstitial lung disease, ILD) หรือโรคปอดอักเสบอินเตอร์สตีเชียล (interstitial pneumonia) พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis, SSc) และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญ<sup>(1, 2)</sup> ประมาณร้อยละ 45-55 ของผู้ป่วยที่มี ILD ร่วมด้วยมีโอกาสเกิดการลุกลามของ ILD ได้เร็วในช่วง 3-5 ปีแรกของโรค ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการประเมินเพื่อสืบค้นหา ILD ตั้งแต่เริ่มได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง และมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ILD หรือเสี่ยงต่อการลุกลามของโรค (ตารางที่ 1) การตรวจพบตั้งแต่ในระยะแรกของโรคจะทำให้เริ่มการรักษาได้เร็วและอาจทำให้การดำเนินโรคดีขึ้น ดังนั้นหากพบความผิดปกติดังแสดงในตารางที่ 2 จะทำให้นักถึง ILD เพื่อทำการสืบค้นหาต่อไป

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ILD ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการลุกลามของ ILD<sup>(3-7)</sup>

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ILD	ปัจจัยเสี่ยงต่อการลุกลามของ ILD
<ul style="list-style-type: none"><li>• เพศชาย</li><li>• เชื้อชาติ African American</li><li>• Diffuse systemic sclerosis</li><li>• Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibody ให้ผลบวก</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ความรุนแรงของโรค<ul style="list-style-type: none"><li>- ปริมาณความผิดปกติของรอยโรคในปอดจาก HRCT &gt; 20%</li><li>- FVC &lt; 70% predicted</li></ul></li><li>• ระดับออกซิเจนปลายนิ้วลดลงต่ำกว่า 94% หลังออกกำลังกาย (exertional desaturation)</li><li>• มีการลดลงของ FVC % predicted <math>\geq</math> 10%</li><li>• มีการลดลงของ DL<sub>CO</sub> % predicted <math>\geq</math> 15%</li></ul>

DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD, interstitial lung disease

### การตรวจหรือการสืบค้นหา ILD (รูปที่ 1 และตารางที่ 2)

#### 1. ลักษณะทางคลินิก

- 1.1 อาการ ได้แก่ เหนื่อยและไอแห้ง
- 1.2 อาการแสดง ได้แก่ velcro-like crackles โดยเฉพาะบริเวณปอดส่วนล่าง (แนะนำให้ตรวจปอดบริเวณด้านหลังและด้านข้างด้วย)
- 1.3 การวัดระดับออกซิเจนปลายนิ้ว (oxygen saturation) แต่อาจมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มี Raynaud's phenomenon

#### 2. การตรวจภาพรังสีทรวงอก (chest X-ray) พิจารณาตรวจทั้งท่า PA upright และ lateral view เนื่องจากจะทำให้เห็นพยาธิสภาพที่ส่วนล่างของปอดได้ชัดเจนขึ้นโดยเฉพาะส่วนที่อยู่หลังหัวใจและกะบังลม

### 3. การทดสอบสมรรถภาพปอด (pulmonary function tests)

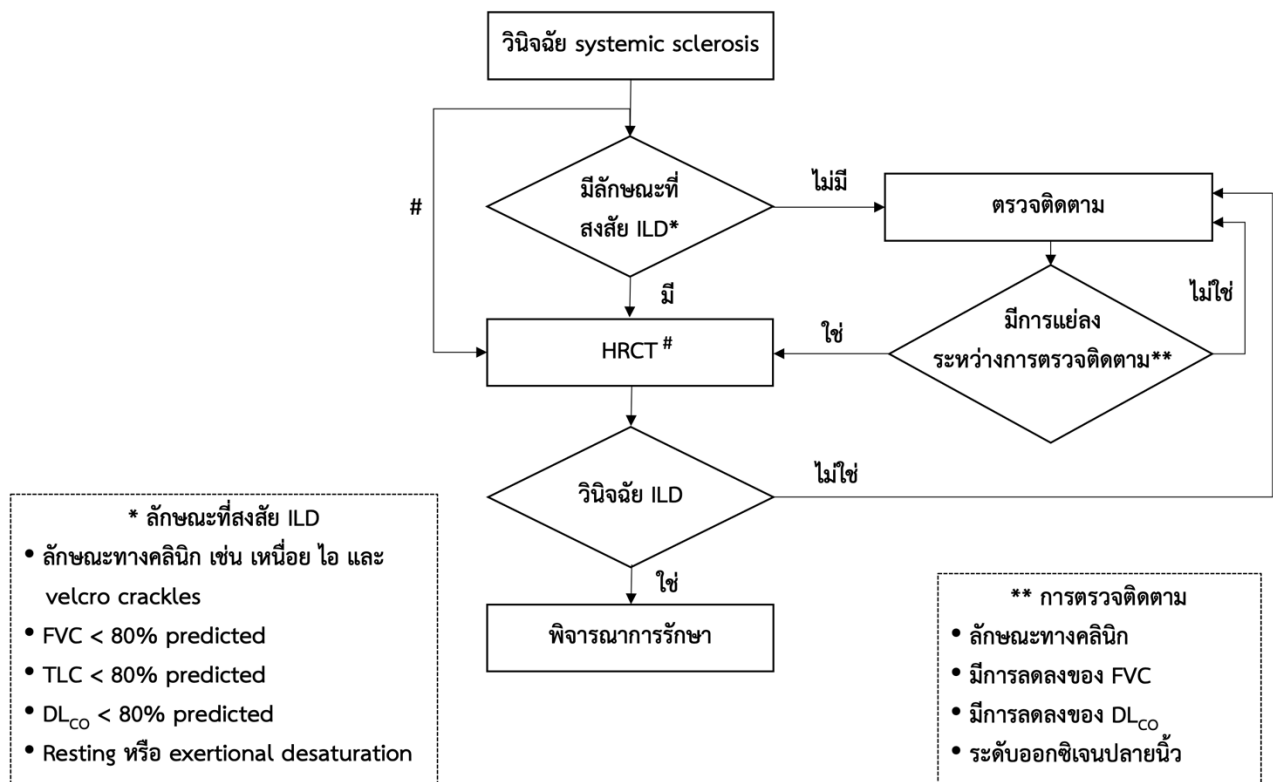
- 3.1 Spirometry โดยหาค่า forced vital capacity (FVC) < 80% predicted ถือว่ามีความผิดปกติแบบ restrictive ventilatory defect ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ ความผิดปกติของเนื้อปอด ผนังทรวงอกและกล้ามเนื้อผนังทรวงอก จึงควรตรวจ lung volume study เพื่อยืนยันสาเหตุจากเนื้อปอด
- 3.2 Lung volume study ได้แก่ total lung capacity (TLC), residual volume (RV) และ RV/TLC
- 3.3 Diffusing capacity for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>) ในกลุ่มโรค ILD ค่า DL<sub>CO</sub> จะลดลงเนื่องจากมีอัตราการซึมผ่านของก๊าซบริเวณ alveolar-capillary membrane ลดลง แต่ควรวินิจฉัยแยกโรคกับสาเหตุอื่นที่ทำให้ DL<sub>CO</sub> ลดลงได้ด้วย เช่น pulmonary hypertension, anemia และ pulmonary edema เป็นต้น
- 3.4 6-minute walk test (6MWT) จะมีข้อจำกัดในการแปลผลด้วยระยะทางการเดินเพียงอย่างเดียว เนื่องจากอาจมีตัวแปรอื่นที่มีผลต่อการเดินได้มาก จึงแนะนำให้ใช้การเปลี่ยนแปลงของระดับออกซิเจนปลายนิ้วหลังการทดสอบร่วมด้วย ซึ่งหากมีระดับออกซิเจนปลายนิ้วลดลง  $\leq 88\%$  หรือลดลง  $\geq 3\%$  แสดงถึงการมี exertional desaturation <sup>(8, 9)</sup>

### 4. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกความละเอียดสูง (high-resolution computed tomography, HRCT) เป็นวิธีที่มีความไวสูงกว่าวิธีอื่น ๆ บางคำแนะนำพิจารณาให้ทำ HRCT ทุกรายเมื่อวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ILD (ตารางที่ 1) แต่ให้พิจารณาขึ้นกับแพทย์ผู้ดูแล ทีมแพทย์สหสาขา และบริบทของแต่ละโรงพยาบาล กรณีที่เป็นผู้ป่วยเด็กให้พึงระวังเรื่อง radiation exposure ด้วย จึงควรพิจารณาปรึกษารังสีแพทย์เพื่อพัฒนา protocol ในการตรวจให้เหมาะสม

ตารางที่ 2 ความผิดปกติที่พบจากการตรวจหรือการสืบค้นต่าง ๆ

การตรวจ	ความผิดปกติ
ลักษณะทางคลินิก	เหนื่อย/ไอ/crackles/desaturation
Chest X-ray (PA และ lateral view)	Interstitial opacities, low lung volume
Spirometry	FVC < 80% predicted
Lung volume study	TLC < 80% predicted
DL <sub>CO</sub>	DL <sub>CO</sub> < 80% predicted
6MWT	มี resting หรือ exertional desaturation (หลังทดสอบมีระดับออกซิเจนปลายนิ้วลดลง $\leq 88\%$ หรือลดลง $\geq 3\%$ )
HRCT	พบลักษณะของ interstitial pneumonia

6MWT, 6-minute walk test; DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; TLC, total lung capacity



### รูปที่ 1 แนวทางการสืบค้นเพื่อหา ILD ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

# อาจพิจารณาทำ HRCT ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งทุกรายโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ILD ทั้งนี้ ขึ้นกับแพทย์ผู้ดูแล ทีมแพทย์สหสาขา และบริบทของแต่ละโรงพยาบาล

DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD; interstitial lung disease; SSc, systemic sclerosis; TLC, total lung capacity

## แนวทางการวินิจฉัย systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

การวินิจฉัย ILD ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งอาศัยลักษณะความผิดปกติจาก HRCT เป็นสำคัญ<sup>(10)</sup> โดยลักษณะของ interstitial pneumonia ที่พบได้บ่อยในโรคหนังแข็ง ได้แก่ non-specific interstitial pneumonia (NSIP), usual interstitial pneumonia (UIP) และ organizing pneumonia (OP) ซึ่งจะมีลักษณะของ HRCT ดังแสดงในตารางที่ 3 บางครั้งอาจพบหลายรูปแบบรวมกันได้ เช่น NSIP ร่วมกับ OP

**ตารางที่ 3** ลักษณะความผิดปกติของ HRCT ใน interstitial pneumonia ชนิดต่าง ๆ<sup>(10-12)</sup>

ชนิด	ความผิดปกติที่พบ	ตำแหน่งและการกระจายของความผิดปกติ
NSIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ground-glass opacities (GGO)</li> <li>● Reticulations</li> <li>● Traction bronchiectasis</li> <li>● อาจพบร่วมกับ honeycombing ได้แต่ปริมาณต้องไม่มาก</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subpleural area และ basal lungs</li> <li>● อาจพบลักษณะของ immediate subpleural sparing* ได้ประมาณ 20%</li> <li>● กรณีเห็น GGO ปริมาณเล็กน้อยที่ subpleural area และไม่แน่ใจว่าเป็นผลจาก dependent lung atelectasis หรือมีความผิดปกติจริงแนะนำให้ตรวจ HRCT ทำนองกว่าเพื่อยืนยันความผิดปกติ</li> </ul>
UIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Honeycombing</li> <li>● Reticulations</li> <li>● Traction bronchiectasis</li> <li>● อาจพบร่วมกับ GGO ได้แต่ปริมาณต้องไม่มาก โดย GGO ที่พบนี้จะเป็นลักษณะของ fibrotic change ซึ่งอาจจำเป็นต้องแยกกับ GGO ที่มีสาเหตุจาก inflammation โดยหากเป็น fibrosis บริเวณ GGO นั้นจะมีลักษณะอื่นของ fibrosis ร่วมด้วย เช่น reticulations และ traction bronchiectasis เป็นต้น</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Subpleural area และ basal lungs</li> </ul>
OP	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Consolidation (focal หรือ multifocal)</li> <li>● Reverse halo sign (atoll sign)**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Peripheral, subpleural หรือ peribronchial distribution</li> </ul>

NSIP, non-specific interstitial pneumonia; OP, organizing pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia

\* Immediate subpleural sparing คือ บริเวณรอยโรคใน HRCT ที่เนื้อปอดส่วนที่อยู่ชิดกับเยื่อหุ้มปอดนั้นมีลักษณะปกติ<sup>(11)</sup>

\*\* Reverse halo sign คือ ตรงกลางของรอยโรคมีลักษณะเป็น GGO และล้อมรอบด้วยบริเวณที่เป็น consolidation<sup>(12)</sup>

## แนวทางการรักษาและติดตาม systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

การพิจารณาเริ่มการรักษา SSc-ILD ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความรุนแรงของโรค ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละคน รวมถึงบริบทของโรงพยาบาลและแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยสรุปคำแนะนำดังนี้ (รูปที่ 2)

### 1. การพิจารณาเริ่มรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs)

ปัจจัยพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยา immunosuppressive drugs มีดังต่อไปนี้

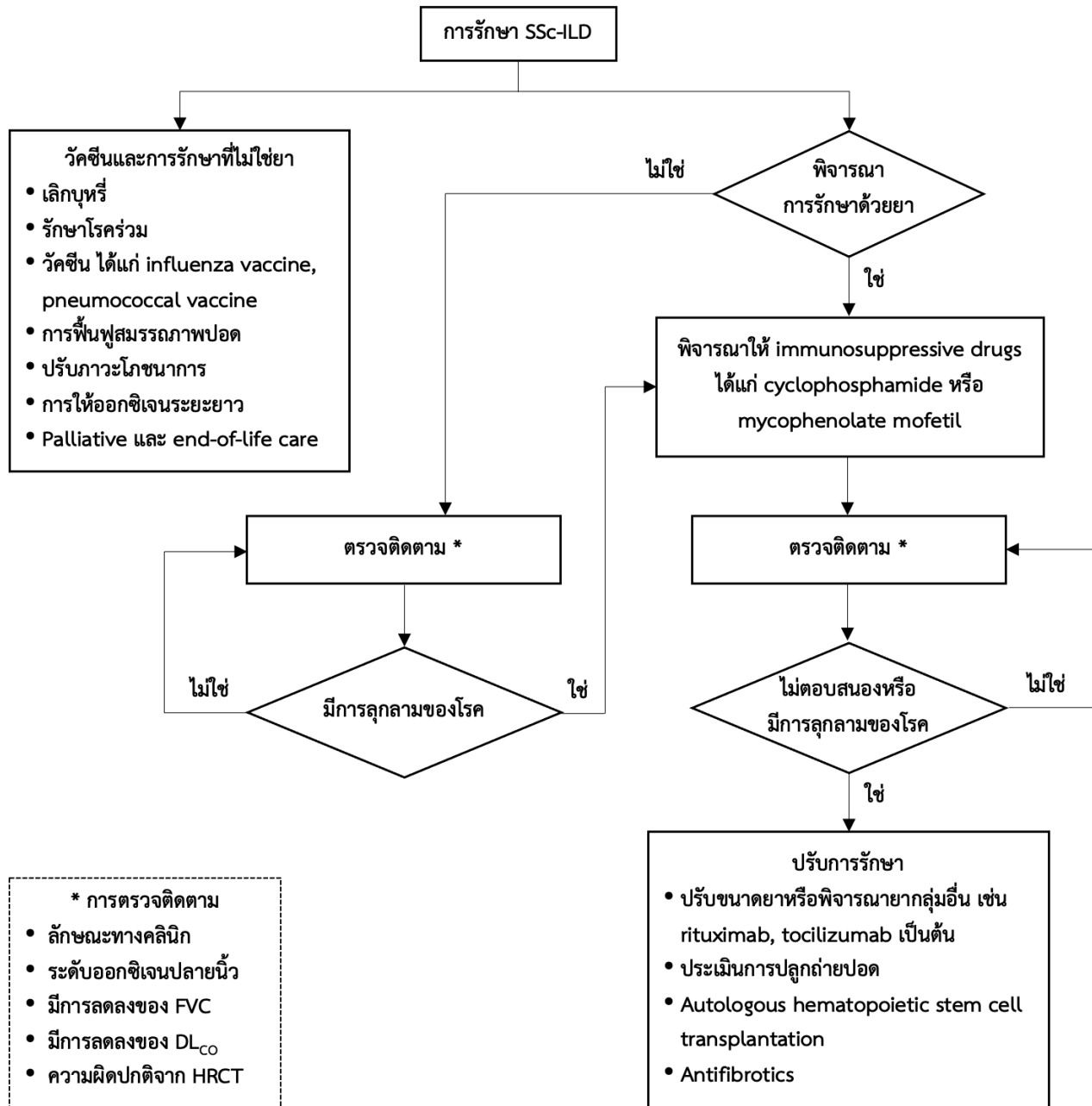
1.1 ประเมินความรุนแรงของโรค โดยพิจารณาจากค่า FVC และปริมาณความผิดปกติจาก HRCT โดยใช้เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้<sup>(3, 5, 13)</sup>

- FVC < 70% predicted
- ปริมาณความผิดปกติจาก HRCT > 20%

กรณีที่มีปริมาณความผิดปกติจาก HRCT > 20% และมี FVC < 70% predicted จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นเกือบ 4 เท่า<sup>(3)</sup> อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีวิธีมาตรฐานในการประเมินปริมาณความผิดปกติจาก HRCT โดยการประเมินนี้ขึ้นอยู่กับแพทย์ซึ่งอาจใช้วิธีประเมินที่แตกต่างกันไป<sup>(14, 15)</sup> หรือมีการใช้โปรแกรมปัญญาประดิษฐ์ร่วมด้วย

1.2 กรณีไม่เข้าเกณฑ์ข้อ 1.1 หรือไม่สามารถตรวจ pulmonary function tests ได้ ให้พิจารณาเริ่มการรักษาจากลักษณะต่อไปนี้

- ลักษณะทางคลินิกแย่งโดยไม่มีสาเหตุมาจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น anemia, pneumonia, right-sided heart failure, pulmonary edema, pulmonary embolism, pneumothorax และ proximal muscle weakness เป็นต้น โดยมีหลักฐานสนับสนุนได้แก่
  - แบบประเมินอาการเหนื่อย เช่น Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale และ Modified Borg Scale เป็นต้น
  - มี resting desaturation หรือทดสอบ 6MWT พบ exertional desaturation คือ หลังการทดสอบมีระดับออกซิเจนปลายนิ้วลดลง  $\leq 88\%$  หรือมีการเปลี่ยนแปลงลดลง  $\geq 3\%$
- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการลุกลามของโรค ดังแสดงในตารางที่ 1
- HRCT มีลักษณะที่เข้าได้กับ organizing pneumonia ร่วมด้วย (ตารางที่ 3) โดยไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้มี HRCT เป็นแบบนี้ เช่น infection เป็นต้น
- มีข้อบ่งชี้ในการรักษาตามความผิดปกติในระบบอวัยวะอื่น



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วย SSc-ILD

DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; SSc-ILD, systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

## 2. การเลือกชนิดของยา immunosuppressive drugs

### 2.1 ยาที่ใช้บ่อยและมีหลักฐานในการรักษาผู้ป่วย SSc-ILD (ตารางที่ 4)

- ไม่ควรให้ corticosteroids เป็นยาเดี่ยวในการรักษา SSc-ILD และควรหลีกเลี่ยงการให้ prednisolone ขนาดมากกว่า 10 mg/day หรือในเด็กไม่ควรเกิน 0.5 mg/kg/day เนื่องจากมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด scleroderma renal crisis
- Cyclophosphamide และ mycophenolate mofetil ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ FVC ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก<sup>(14, 16-18)</sup> การเลือกใช้ยาชนิดใดควรพิจารณาถึงปัจจัยหลายอย่าง เช่น การบริหารยา, ความผิดปกติในระบบอวัยวะอื่นและผลข้างเคียงของยา เป็นต้น โดยผลข้างเคียงของยาที่พบได้บ่อยและควรระวังแสดงดังตารางที่ 4
- การให้ cyclophosphamide ในขนาดสูง เช่น การให้โดยใช้ pulse regimen อาจพิจารณาให้ mesna ร่วมกับการให้สารน้ำให้เพียงพอเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด hemorrhagic cystitis และ bladder cancer โดยการบริหารยา mesna และขนาดยา (ตารางที่ 5) อาจมีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาและประสบการณ์ของแพทย์ผู้รักษา<sup>(19-21)</sup>
- ไม่ควรใช้ azathioprine เป็นยารักษาชักนำให้โรคสงบ (induction treatment) ใน SSc-ILD เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการใช้ azathioprine เป็นยารักษาชักนำให้โรคสงบจะทำให้สมรรถภาพปอดแย่ลง แต่สามารถให้เป็น maintenance treatment ได้<sup>(22, 23)</sup>
- นอกจากยาดังกล่าวข้างต้น ยังมีการศึกษาการใช้ยาชนิดอื่น ๆ เช่น rituximab และ tocilizumab เป็นต้น รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) และ การผ่าตัดเปลี่ยนปอด (lung transplantation) ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในแนวทางการรักษาฉบับนี้

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยและควรระวังของยา cyclophosphamide และ mycophenolate mofetil

Cyclophosphamide	Mycophenolate mofetil
<ul style="list-style-type: none"> <li>● อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และเบื่ออาหาร เป็นต้น</li> <li>● กดไขกระดูก</li> <li>● การติดเชื้อ</li> <li>● มีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์</li> <li>● ภาวะแพ้ปัสสาวะอักเสบ (hemorrhagic cystitis)</li> <li>● เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในอนาคต เช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย และเบื่ออาหาร เป็นต้น</li> <li>● กดไขกระดูก</li> <li>● การติดเชื้อ</li> <li>● ตับอักเสบโดยเฉพาะการใช้ยาขนาดสูง</li> </ul>



ตารางที่ 5 ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้บ่อยในการรักษา SSc-ILD (14, 16-21)

ยา	ขนาดและการบริหารยา	รายละเอียด	การติดตามหลังให้ยา
Prednisolone	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยาไม่เกิน 10 mg/day</li> <li>ขนาดยาในเด็ก ไม่เกิน 0.5 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดียวในการรักษา SSc-ILD</li> <li>การพิจารณาให้ prednisolone ขึ้นกับแพทย์ผู้รักษา</li> <li>เฝ้าระวังภาวะ scleroderma renal crisis</li> </ul>	
Cyclophosphamide (CYC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>การบริหารยาทางปาก (oral daily) 1-2 mg/kg/day นาน 1 ปี</li> <li>การบริหารยาแบบ pulse regimen                             <ol style="list-style-type: none"> <li>การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (intravenous pulse regimen) ให้ขนาด 600 mg/m<sup>2</sup> เดือนละครั้ง นาน 6 เดือน</li> <li>การบริหารยาทางปาก (oral pulse regimen) อาจพิจารณาในกรณีที่ไม่สามารถบริหารยาทางหลอดเลือดดำได้ โดยให้ขนาด 400 mg เดือนละ 2 ครั้ง (เช่น วันที่ 1 และ 16 เป็นต้น) นาน 1 ปี</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>สามารถเลือกเป็นยาเริ่มการรักษา SSc-ILD ได้</li> <li>ระวัง drug toxicity โดยเฉพาะการเจริญพันธุ์และโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ โดยในเด็กก็มี maximum cumulative dose เท่ากับ 168 mg/kg</li> <li>อาจพิจารณาให้ mesna เพื่อลดโอกาสเกิด urothelial toxicity ในผู้ป่วยที่บริหารยาแบบ pulse regimen                             <ol style="list-style-type: none"> <li>Intravenous pulse regimen ให้ ยา intravenous mesna ขนาดเท่ากับ 80 - 100% ของขนาดยา CYC หยดใน 2 ชั่วโมง โดยสามารถให้พร้อมกับยา CYC ได้</li> <li>Oral pulse regimen ให้ mesna ชนิดกินขนาด 20% ของขนาดยา CYC กินพร้อมกับยา CYC และ 40% ของขนาดยา CYC ที่เวลา 2 และ 6 ชั่วโมงหลังกินยา CYC (รวมเป็น 100% ของขนาดยา CYC)</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ติดตาม 2-4 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา จากนั้นทุก 8-12 สัปดาห์</li> <li>แนะนำตรวจติดตาม CBC, creatinine, urinalysis และเฝ้าระวังการเกิดมะเร็ง เช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ</li> </ul>
Mycophenolate Mofetil (MMF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 2,000-3,000 mg/day (ค่อย ๆ ปรับเพิ่ม ในระยะเวลา 3 เดือน) นาน 2 ปี</li> <li>ขนาดยาในเด็ก 600 mg/m<sup>2</sup> (ค่อย ๆ ปรับเพิ่มแต่ไม่เกิน 2,000 mg/day) นาน 2 ปี</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>สามารถเลือกเป็นยาเริ่มการรักษา SSc-ILD ได้ โดยมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก CYC แต่มีผลข้างเคียงของยาน้อยกว่า</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ติดตาม 2-4 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา จากนั้นทุก 8-12 สัปดาห์</li> <li>แนะนำตรวจติดตาม CBC, creatinine และ liver function tests</li> </ul>
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยา 1-2 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>เลือกใช้เป็น maintenance treatment (ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาชักนำให้โรคสงบในผู้ป่วย SSc-ILD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ติดตาม 2-4 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา จากนั้นทุก 8-12 สัปดาห์</li> <li>แนะนำตรวจติดตาม CBC, creatinine และ liver function tests</li> </ul>

CBC, complete blood count; CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; SSc-ILD, systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

2.2 พิจารณาให้ยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide โดยยาตัวแรกที่แนะนำ คือ co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole, TMP/SMZ) โดยใช้ double-strength oral tablet (160/800) 1 เม็ดสัปดาห์ละ 3 วัน หรือ single-strength oral tablet (80/400) 1 เม็ดวันละครั้ง<sup>(24)</sup>

2.3 การตรวจเพิ่มเติมก่อนการให้ยากลุ่ม immunosuppressive drugs ได้แก่

- ตรวจพันธุกรรม
- ภาพรังสีทรวงอก
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count (CBC), serum creatinine, liver function tests, hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (anti-HBc), anti-hepatitis C virus antibody (anti-HCV), fasting blood sugar, urinalysis และ stool concentration for parasite

### 3. การตรวจติดตามผู้ป่วย SSc-ILD หลังเริ่มการรักษาด้วย immunosuppressive drugs

การตรวจติดตามผู้ป่วย SSc-ILD มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามการดำเนินโรค การตอบสนองต่อการรักษา ติดตามผลข้างเคียงของการรักษา อาการกำเริบที่อวัยวะอื่น ๆ และภาวะแทรกซ้อนของโรคหนึ่งแข็ง คำแนะนำการสืบค้นและระยะเวลาแสดงดังตารางที่ 6 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหรือการเปลี่ยนแปลงที่สงสัยการแย่งของโรค การกำเริบของโรค หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ และผลข้างเคียงจากการรักษา ให้พิจารณาสืบค้นเพิ่มเติมทันทีตามข้อบ่งชี้ของการวินิจฉัยแยกโรค

#### 3.1 การตรวจติดตามการดำเนินโรค

การเปลี่ยนแปลงแย่งหรือมีการลุกลามของโรค จะมีลักษณะเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้<sup>(14, 25-27)</sup>

- 1) FVC % predicted ลดลง  $\geq 10\%$  (relative decline) ใน 12 เดือน
- 2) FVC % predicted ลดลง 5-10% (relative decline) ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
  - DLCO % predicted ลดลง  $\geq 15\%$  (relative decline)
  - ลักษณะทางคลินิกแย่ง โดยไม่มีสาเหตุมาจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น anemia, pneumonia, right-sided heart failure, pulmonary edema, pulmonary embolism, pneumothorax และ proximal muscle weakness เป็นต้น และมีหลักฐานสนับสนุน ได้แก่ แบบประเมินอาการเหนื่อย หรือมีระดับออกซิเจนปลายนิ้วที่แย่งกว่าเดิม (resting desaturation หรือ exertional desaturation)
  - HRCT มีความผิดปกติมากขึ้น
- 3) ลักษณะทางคลินิกแย่ง ร่วมกับ HRCT มีความผิดปกติมากขึ้น

## ตารางที่ 6 การตรวจและสืบค้นเพื่อติดตามผู้ป่วย SSc-ILD (3, 25, 28-30)

การตรวจ	ระยะเวลา
ลักษณะทางคลินิก	ทุก visit
Chest X-ray	ทุก 6-12 เดือน
Spirometry (FVC)	ทุก 3-6 เดือน
Lung volume study	ทุก 6-12 เดือน
DL <sub>CO</sub>	ทุก 6-12 เดือน
6MWT	ทุก 6-12 เดือน
HRCT	ทุก 1-2 ปี*

\* การติดตาม HRCT ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับลักษณะทางคลินิก การตอบสนองต่อการรักษา การดำเนินโรค แพทย์ผู้รักษา และบริบทของโรงพยาบาล

6MWT, 6-minute walk test; DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography

### 3.2 การปรับการรักษาด้วยยากรณีไม่ตอบสนองหรือมีการลุกลามของโรค

กรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเดิมหรือมีการลุกลามของโรค โดยประเมินตามเกณฑ์ในข้อ 3.1 ควรพิจารณาปรับการรักษาด้วยยาหรือเลือกการรักษาโดยวิธีอื่น การปรับการรักษาด้วยยาสรุปได้ดังนี้

#### 1. พิจารณาหยุด/ปรับ/เพิ่ม/เปลี่ยนยา

- 1) ระยะเวลาในการประเมินการตอบสนองต่อยาคือภายใน 12 เดือน<sup>(26)</sup> แต่ในกรณีที่ HRCT มีลักษณะของ typical UIP pattern ร่วมกับไม่เห็นลักษณะที่บ่งถึง inflammation เช่น GGO หรือ consolidation และคิดว่าผู้ป่วยอาจไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา immunosuppressive หรือ immunomodulatory drugs ให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือปรึกษาร่วมกันระหว่างทีมแพทย์สหสาขา
- 2) แนวทางการปรับยา
  - พิจารณาเลือกหรือปรับยาตามความผิดปกติในระบบอวัยวะอื่นร่วมด้วย
  - หากเป็นจากการลุกลามของ ILD พิจารณาเพิ่มหรือเปลี่ยนยาเป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้รับมาก่อน
  - พิจารณาตาม HRCT pattern ที่ผิดปกติเพิ่มขึ้น เช่น GGO, consolidation หรือ fibrosis เป็นต้น
  - ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือปรึกษาร่วมกันระหว่างทีมแพทย์สหสาขา

#### 2. พิจารณาการใช้ยากลุ่ม antifibrotics พิจารณาตามเกณฑ์ในข้อ 4

#### 4. ยากลุ่ม antifibrotics

- ยากลุ่ม antifibrotics ที่มีการศึกษาในระยะที่ 3 (phase III) ในผู้ป่วย SSc-ILD ได้แก่ nintedanib (ตารางที่ 7) โดยพบว่าการใช้ยา nintedanib เป็นเวลา 52 สัปดาห์ในผู้ป่วย SSc-ILD ที่มีปริมาณความผิดปกติของ fibrosis จาก HRCT  $\geq 10\%$  และในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการลุกลามของโรคอย่างรวดเร็ว (progressive fibrosing interstitial lung disease, PF-ILD) สามารถลดอัตราการลดลงของ FVC ได้<sup>(27, 31, 32)</sup> แต่ไม่มีผลต่อความแข็งแรงของผิวหนัง และปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา antifibrotics ในผู้ป่วยเด็ก
- เกณฑ์พิจารณาการเริ่มยา antifibrotics ได้แก่
  1. ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม antifibrotics เป็นยาตัวแรกในการเริ่มการรักษา SSc-ILD
  2. แนะนำให้ใช้ร่วมกับ immunosuppressive drugs ยกเว้นเมื่อมีผลข้างเคียงหรือมีข้อห้ามของการใช้ยา หรือพิจารณาแล้วว่าอาจไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา immunosuppressive drugs
  3. ใช้เกณฑ์พิจารณา **ทุกข้อ** ต่อไปนี้<sup>(27, 31, 33)</sup>
    - 1) ได้รับการรักษาด้วย immunosuppressive drugs แล้วไม่ตอบสนองหรือแย่ลง โดยประเมินตามเกณฑ์ในข้อ 3.1 และพบว่าไม่มีสาเหตุมาจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น anemia, pneumonia, right-sided heart failure, pulmonary edema, pulmonary embolism, pneumothorax และ proximal muscle weakness เป็นต้น
    - 2) ปริมาณของรอยโรคที่เป็น fibrosis ใน HRCT  $\geq 10\%$  ได้แก่ reticulations และ traction bronchiectasis โดยอาจมีหรือไม่มี honeycombing ก็ได้
    - 3) มีค่า FVC  $\geq 40\%$  predicted และ DL<sub>CO</sub>  $\geq 30\%$  predicted
    - 4) มีลักษณะที่บ่งถึงการลุกลามของโรค ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
      - FVC % predicted ลดลง  $\geq 10\%$  (relative decline) ใน 12 เดือน
      - FVC % predicted ลดลง 5-10% (relative decline) ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
        - ลักษณะทางคลินิกแย่ลง โดยไม่มีสาเหตุมาจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น anemia, pneumonia, right-sided heart failure, pulmonary edema, pulmonary embolism, pneumothorax และ proximal muscle weakness เป็นต้น และมีหลักฐานสนับสนุน ได้แก่ แบบประเมินอาการเหนื่อยหรือมีระดับออกซิเจนปลายนิ้วที่แย่ลงกว่าเดิม (resting desaturation หรือ exertional desaturation)
        - HRCT มีลักษณะของ fibrosis มากขึ้น
      - ลักษณะทางคลินิกแย่ลง ร่วมกับ HRCT มีลักษณะของ fibrosis มากขึ้น โดยมีความเห็นพ้องของแพทย์เฉพาะทางอย่างน้อย 2 สาขาที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 7 รายละเอียดการใช้ยา nintedanib (27, 31, 32)

ยา	ขนาดยา	รายละเอียด	ผลข้างเคียงของยา ที่พบบ่อย	การติดตามหลังให้ยา
Nintedanib	300 mg/day	- สามารถลดอัตราการลดลง ของ FVC ได้ - ไม่มีผลต่อความแข็งแรงของ ผิวหนัง คุณภาพชีวิตและ อัตราการเสียชีวิต	- ท้องเสีย - คลื่นไส้ อาเจียน - เบื่ออาหาร น้ำหนักลด - ตับอักเสบ - เลือดออกง่ายผิดปกติ	- ติดตามทุก 1 เดือนหลังจาก เริ่มยา อย่างน้อย 3 เดือน - แนะนำตรวจติดตาม CBC, creatinine, liver enzymes และ bilirubin

CBC, complete blood count; FVC, forced vital capacity

● เกณฑ์การพิจารณาหยุดยา antifibrotics ได้แก่

- 1) มีอาการข้างเคียงจากรุนแรงหรือทนอาการข้างเคียงจากยาไม่ได้
- 2) ไม่ตอบสนองต่อยาหรือมีการลุกลามของโรคมากขึ้นโดยประเมินตามเกณฑ์ในข้อ 3.1
  - กรณีโรคลุกลามมากขึ้นมีสาเหตุมาจากการเพิ่มขึ้นของ fibrosis โดยประเมินจาก  
ลักษณะของ HRCT ควรพิจารณาหยุดยา antifibrotics
  - กรณีโรคลุกลามมากขึ้นจากสาเหตุอื่น เช่น inflammation หรือ alveolitis, acute  
exacerbations และ infection ให้พิจารณารักษาตามการวินิจฉัยแยกโรคนั้น เช่น  
ปรับยา immunosuppressive drugs หรือให้ antibiotics เป็นต้น โดยอาจพิจารณา  
ให้ยา antifibrotics ต่อไปร่วมด้วยหรือหยุดยาขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา
  - แนะนำให้ปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือปรึกษาร่วมกันระหว่างทีมแพทย์สหสาขา

5. การรักษาอื่น ๆ ได้แก่

- การผ่าตัดเปลี่ยนปอดหรือการปลูกถ่ายปอด (lung transplantation) <sup>(34)</sup>
- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) <sup>(35, 36)</sup>
- เลิกบุหรี่
- การรักษาโรคร่วม เช่น pulmonary hypertension และ gastroesophageal reflux disease เป็นต้น
- การให้วัคซีน ได้แก่ influenza vaccine และ pneumococcal vaccine
- การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (pulmonary rehabilitation)
- การปรับภาวะโภชนาการ
- การให้ออกซิเจนระยะยาว (long-term oxygen therapy) กรณีที่มีข้อบ่งชี้
- การรักษาประคับประคอง (palliative care) และการดูแลผู้ป่วยระยะท้าย (end-of-life care)

## แนวทางการติดตามเพื่อประเมินโรคปอดอินเตอร์สติเชียลในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

กรณียังตรวจไม่พบ ILD แนวทางการตรวจและสืบค้นเพื่อติดตามว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งจะมี ILD หรือไม่ โดยทั่วไปจะเหมือนกับการประเมินเบื้องต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยควรติดตามอย่างใกล้ชิดในช่วง 3-5 ปีแรกของโรค<sup>(37)</sup> โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด ILD (ตารางที่ 1) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหรือการเปลี่ยนแปลงที่สงสัยการแย่งของโรค การกำเริบของโรค หรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ และผลข้างเคียงจากการรักษา ให้พิจารณาสืบค้นเพิ่มเติมทันทีตามข้อบ่งชี้ของการวินิจฉัยแยกโรค

**ตารางที่ 7** การตรวจและสืบค้นเพื่อติดตามผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่มี ILD<sup>(8, 9, 28, 29)</sup>

การตรวจ	ระยะเวลา	ความผิดปกติ
ลักษณะทางคลินิก	ทุก visit	เหนื่อย/ไอ/crackles/desaturation
Chest X-ray (PA และ lateral view)	ทุก 6-12 เดือน	Interstitial opacities, low lung volume
Spirometry	ทุก 6 เดือนใน 5 ปีแรก หลังจากนั้นทำทุก 12 เดือน	FVC < 80% predicted
Lung volume study	ทุก 6-12 เดือน	TLC < 80% predicted
DL <sub>CO</sub>	ทุก 6-12 เดือน	DL <sub>CO</sub> < 80% predicted
6MWT	ทุก 6-12 เดือน	มี resting หรือ exertional desaturation (หลังทดสอบมีระดับออกซิเจนปลายนิ้วลดลง ≤ 88% หรือลดลง ≥ 3%)
HRCT	1-3 ปี*	พบลักษณะของ interstitial pneumonia

\* การติดตามด้วย HRCT ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับลักษณะทางคลินิก แพทย์ผู้รักษา และบริบทของโรงพยาบาล  
6MWT, 6-minute walk test; DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; TLC, total lung capacity

## เอกสารอ้างอิง

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283-9.
2. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):349-54.
3. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1248-54.
4. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol.* 2018;33(3):322-7.
5. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1670-8.
6. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902026.
7. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):588-93.
8. Khor YH, Goh NS, Glaspole I, Holland AE, McDonald CF. Exertional Desaturation and Prescription of Ambulatory Oxygen Therapy in Interstitial Lung Disease. *Respir Care.* 2019;64(3):299-306.
9. Gupta R, Ruppel GL, Espiritu JRD. Exercise-Induced Oxygen Desaturation during the 6-Minute Walk Test. *Med Sci (Basel).* 2020;8(1):8.
10. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics.* 2002;22 Spec No:S151-65.
11. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics.* 2009;29(1):73-87.
12. Baque-Juston M, Pellegrin A, Leroy S, Marquette CH, Padovani B. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(9):771-7.
13. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019;20(1):13.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66.

15. Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358-67.
16. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962-70.
17. Arunsurat I, Mahakkanukrauh A, Foocharoen C, Suwannaroj S, Nanagara R, scleroderma research g. Outcome of pulse oral cyclophosphamide therapy in scleroderma interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):205-11.
18. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.
19. Teles KA, Medeiros-Souza P, Lima FAC, Araujo BG, Lima RAC. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(6):596-604.
20. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):9-21.
21. Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. *Support Care Cancer*. 1998;6(2):144-54.
22. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):205-12.
23. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol*. 2008;35(6):1064-72.
24. Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487-98.
25. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2168-71.



26. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, 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):1026-34.
27. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-27.
28. Hoffmann-Vold AM, Molberg O. Detection, screening, and classification of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):497-504.
29. Koo SM, Kim SY, Choi SM, Lee HK, Korean Interstitial Lung Diseases Study G. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 5. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019;82(4):285-97.
30. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N. Correlation of delta high-resolution computed tomography (HRCT) score with delta clinical variables in early systemic sclerosis (SSc) patients. *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(4):381-90.
31. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
32. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, 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):453-60.
33. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al. 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.
34. Minalyan A, Gabrielyan L, Khanal S, Basyal B, Derk C. Systemic Sclerosis: Current State and Survival After Lung Transplantation. *Cureus.* 2021;13(1):e12797.
35. Walker UA, Saketkoo LA, Distler O. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *RMD Open.* 2018;4(1):e000533.
36. 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.
37. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304-20.