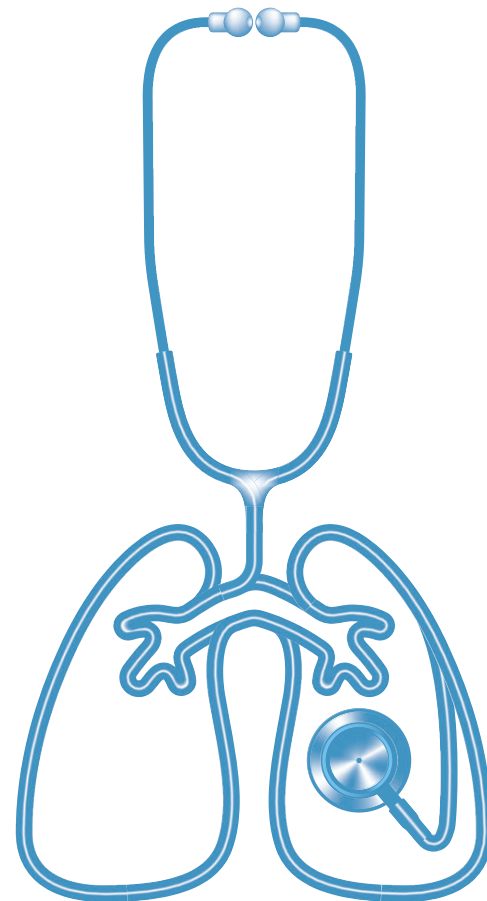


АНТИФИБРОТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА

Първа стъпка в правилната посока

Интерстициалните белодробни болести се характеризират с развитие на възпаление и фиброза в белодробния паренхим. Идиопатичните интерстициални пневмонии са обект на много съвременни проучвания по отношение на тяхната етиология, патогенеза, диагноза и специфично лечение. Въвеждането в практиката на антифибротичното лечение бележи нов етап в клиничното протичане и прогнозата на тези болести. Новите молекули pirfenidon и nintedanib се прилагат за лечение на идиопатична белодробна фиброза, но индикациите им в последните години се разширяват.



ИБФ е най-честата и най-агресивната форма на ИИП, ограничена изцяло в белите дробове и характеризираща се с хронична фиброзна трансформация на белодробната тъкан, водеща до прогресивен спад на белодробната функция, развитие на дихателна недостатъчност и висок леталитет^[4]. Заболеваемостта непрекъснато расте, отчасти и заради подобрените диагностични възможности и информираност сред медицинската общност^[5]. Прогресията на болестта е твърде разнообразна, като варира от бавен спад в белодробната функция в продължение на години до много бърза прогресия, като сериозен дял в този процес имат и острите екзацербации. Прогнозирането на хода на болестта е трудна задача при отделния пациент, тъй като изходната белодробна функция сама по себе си е твърде неточен индикатор. Счита се, че средната преживяемост от момента на поставяне на диа-



г-р Васил Шишков

Клиника по пневмология и фтизиатрия,
МБАЛ-София, ВМА

Интерстициалните белодробни болести (ИББ) са голяма и хетерогенна група нозологични единици, характеризиращи се със засягане на белодробния паренхим от възпалителен процес и фиброза, изразени в различна степен. При част от тях е възможно да се установи конкретен каузален екзогенен (медикамент, органичен прах) или ендогенен фактор (системна съединителнотъканна болест), докато при други (като идиопатичните интерстициални пневмонии – ИИП) липсва установима причина^[1]. Натрупаната научна информация в последното десетилетие доведе до сериозни промени в разбиранята за патогенезата, диагностичния подход и класификацията на тези болести^[2]. Лечението с антиинфла-

маторни и имunosупресиращи медикаменти почива на богат клиничен опит през годините, но истинският прогрес на терапевтичния фронт бе белязан от навлизането в клиничната практика на новите молекули с антифибротично действие. Първоначално прилагани единствено при пациентите с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), техните индикации в последните 1-2 години непрекъснато се разширяват, обхващайки все по-голяма част от пациентите, проявяващи характеристики на т.нар. хроничен прогресиращ фиброзиращ фенотип^[3]. Въпреки това основната цел (удължаване продължителността на живота на тези пациенти) все още представлява предизвикателство.

Ключови думи:

идиопатична
белодробна фиброза,
антифибротично
лечение

гнозата е 2-3 години^[6].

Клиничното подозрение са база на наличието на прогресираща диспнея при усилие, хронична суха кашлица и аускултаторна находка за двустранни гребни влажни пукания тип "velcro". В стандартите за поставяне на диагнозата изключително важно място е отредено на т.нар. мултидисциплинарна дискусия, включваща екип от опитен клиницист, специалист по образна диагностика и патологоанатом с експертиза в областта на ИББ^[4].

За поставяне на диагнозата са необходими:

- Изключване на известна причина за ИББ (прецизна анамнеза и имунологични изследвания).
- Данни за обикновена интерстициална пневмония (ОИП) от КТ с висока разделителна способност (HRCT) или от хирургична белодробна биопсия.

Радиологичните критерии за дефинитивна ОИП включват субплеврални, предимно базално разположени ретикуларни засенчания със или без тракционни бронхи- или бронхиолоекстазии и наличие на "пчелна пита", както и липса на несъвместими с ОИП белези като доминиращи зони на "матово стъкло", многобройни нодули, air trapping, мозаечен строеж. При наличие на дефинитивна ОИП от HRCT, белодробна биопсия не е необходимо да се провежда. Нещо повече, в последните години се възприема и поставянето на работна диагноза ИБФ по HRCT данни за "възможна" ОИП (всички критерии, посочени по-горе, без наличие на "пчелна пита") и корелация в клиничните данни. В тези случаи корелацията между КТ и патоморфологичната диагно-

за е много висока^[7,8]. В клиничната практика само малка част от пациентите са подходящи за провеждане на хирургична белодробна биопсия, следствие на повишен оперативен риск от фактори като възраст, напреднало белодробно ангажиране с дихателна недостатъчност, коморбидност^[9]. Алтернативен метод за получаване на хистологичен материал в такива случаи при несигурна диагноза е възможно на бъде белодробната криобиопсия, осъществявана ендоскопски^[10].

Патогенеза и терапевтични таргети при ИБФ

Новите разбирания за патогенезата на ИБФ стоят в основата на приложението на антифибротичната терапия. До неотдавна се считаше, че възпалението играе основна роля в патогенезата и съответно препоръките бяха насочени към противвъзпалителното лечение, но основните клинични проучвания показаха липса на ефект и дори вреда. На сегашния етап от развитието на науката е ясно, че развитието на ИБФ е следствие на абнормно протичащ възстановителен процес в белодробната тъкан, който се развива като отговор на увреждане, следствие взаимодействието на ендогенни и екзогенни фактори. При наличие на генетично предразположение и епигенетични фактори повтарящите се микроувреди на алвеоларния епител се разпознават като отключващ фактор за нарушения възстановителен процес, при което няколко типа клетки в белодробната тъкан променят своето обичайно поведение с краен резултат

развиваща се фиброза. Сравнително добре е проучена ролята на някои външни фактори в този процес, което поставя термина "идиопатична" под въпрос. Сред тях са тютюнопушенето, вкл. години след прекратяването му, чрез преживяване на самоподдържащо се белодробно увреждане, експозиция на метален прах, пясък и силициеви минерали и др., както и чести коморбидни състояния като гастроэзофагеалния рефлукс. Дисбалансът в локалния бактериален микробиом също се счита за възможен тригериращ механизъм на увреждането. Процесите на клетъчно стареене на алвеоларния епител индуцират белодробната фиброза главно чрез абнормен секреторен отговор на алвеоларните епителни клетки тип 2 (АЕК2) и резистентност на апоптозата^[11,12].

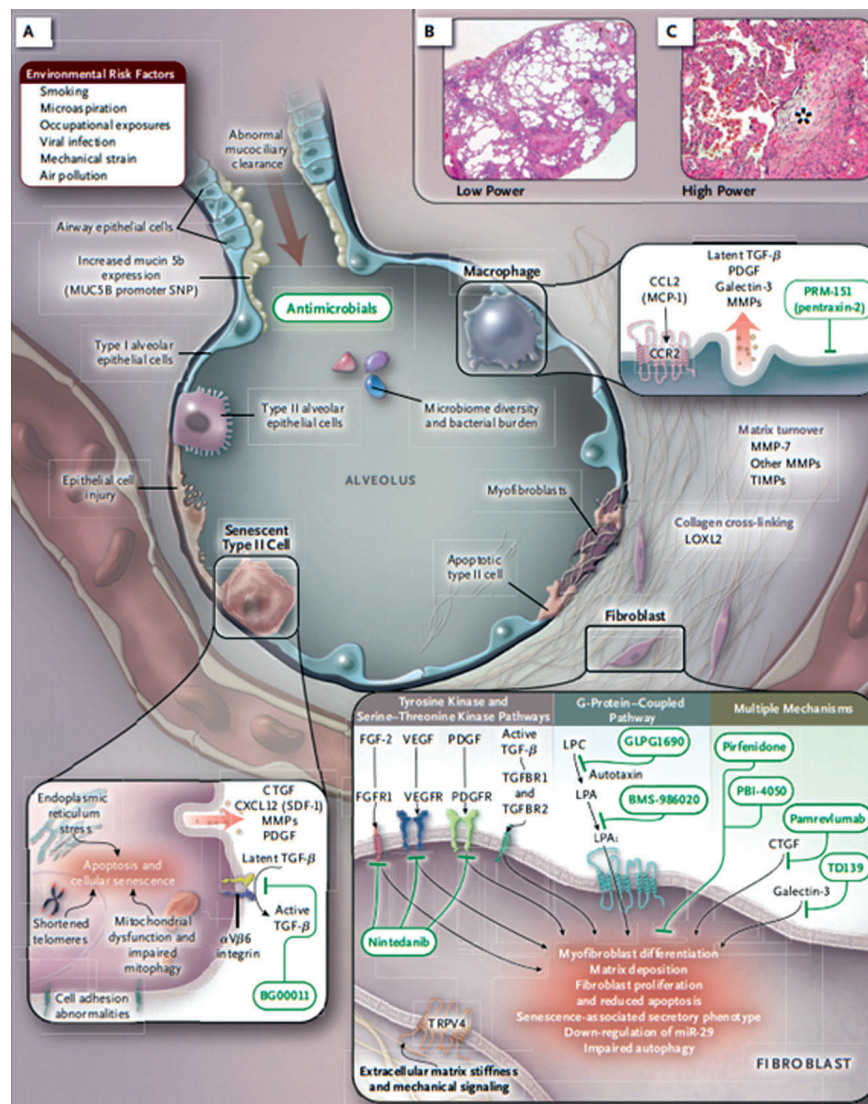
Счита се, че фиброзата се развива в продължителен период от време при пациентите с ИБФ, като в момента на поставяне на диагнозата белодробната структура е сериозно променена от патологичния процес, характеризиращ се с различна степен на епителна увреда, хиперплазия на АЕК2, плътна фиброза и пролиферация на мезенхимни клетки^[13]. В нормалните бели дробове загубата на алвеоларните епителни клетки тип 1 (АЕК1) следствие на увреда се последва от пролиферация и диференциация на АЕК2 и стволови клетки, които възстановяват епителната цялост посредством няколко механизма: коагулационна каскада, неоангиогенеза, активиране и миграция на фибробластите, синтеза на колаген и адекватно епителизиране. Този процес се реализира с участието на много хемокини като transforming growth factor beta (TGF-β), platelet-derived growth factor (PDGF),

vascular endothelial growth factor (VEGF) и fibroblast growth factor (FGF). При персистиране на увредата или абнормно възстановяване, възстановителният процес преминава към инфламаторна фаза с участието на IL-1 и TNF- β , създавайки се предпоставки за хронична непълноценна регенерация и тъканно ремоделиране^[14]. При пациентите с ИБФ АЕК2 са генетично предразположени към дисфункционален отговор на увреждане, който се проявява с абнормна транскрипция, трансляция и синтез на протеини, с краен резултат ув-

реждане на клетъчната микросреда, промяна на клетъчното поведение и ускоряване на стареенето. Клетъчното активиране води до стрес в ендоплазмения ретикулум вследствие дисбаланс между нуждите от протеинен синтез и неговия капацитет и активиране на протективни механизми, при което се осъществява и стимулиране на синтеза на профибротични медиатори, сред които с най-голямо значение е TGF- β ^[12].

Увреждането на епитела със засягане и разкъсване на базалната мем-

брана ангажира и алвеоларните съдове и повишава пермеабилитета. Възстановителният процес нормално се осъществява от ендотелните прогениторни клетки, които при пациентите с ИБФ са в намален брой, което води до неадекватно ендотелизиране, непълноценна алвеоло-капиллярна бариера и проинфламаторен отговор с участието и на VEGF. Активирането на коагулационната каскада в оздравителния процес води до прокоагулационно състояние с повишени нива на plasminogen activation inhibitors (PAI1 и PAI2) и инхибиторите на протеин С, при което се редуцира разграждането на екстрацелуларния матрикс и индуцира диференцирането на фибробластите в миофибробласти. Тяхното натрупване, активиране, пролиферация и диференциация е ключов момент в патогенезата на ИБФ. Типична находка, характеризираща ОИП, е формирането на фибробластни фокуси в близост до хиперпластичните АЕК2. Това вероятно обуславя абнормно епително-мезенхимно взаимодействие и усилва ефекта на профибротичните цитокини^[15] (Fig. 1).



фигура 1:
Детайли в основните клетъчни елементи и молекули, участващи в патогенезата и мястото на действие на лекарствените агенти (Lederer D и Martinez F)

Антифибротично лечение при ИБФ

Към началото на века обикновено терапевтичният режим при пациентите с ИБФ включваше имunosупресивно лечение с преднизон и азатиоприн, впоследствие с добавяне на N-ацетилцистеин като антиоксидант. Установи се обаче, че пациентите, приемащи тази тройна комбинация, са с повишен риск от смърт или хоспитализация спрямо приемащите плацебо^[16]. Натрупването на голямо количество данни за липса на ефективност и безопас-

ност от приложението на противовъзпалителни и имуносупресиращи медикаменти доведе до категорична препоръка срещу тяхното използване в последните международни документи (Табл. 1)^[17].

Навлизането в клиничната практика на новите молекули с антифибротични свойства представлява качествено ново равнище в грижата за пациентите с ИБФ. Към момента одобрени за клинична употреба у нас са pirfenidon и nintedanib.

Pirfenidon проявява антиинфламаторни, антиоксидантни и антифибротични свойства както in vitro, така и в експериментални модели на белодробна фиброза при опитни животни, регулирайки експресията на TGF-β и инхибирайки фибробластите и колагенната синтеза, като точните механизми на действието остават все още неизяснени^[18]. Ефектив-

ността на pirfenidon е потвърдена в четири плацебо-контролирани рандомизирани проучвания. CAPACITY, състоящ се от две отделни проучвания, първото с три рамена с две различни дози pirfenidon 1187 mg и 2403 mg и плацебо, второто с дозата от 2403 mg и плацебо и първична крайна цел промяната във ФВК (форсиран витален капацитет) на 72 седмици. Първичната крайна цел е постигната в едното прочуване със статистически значима редукция в средния спад на ФВК на 72 седмици -8.0% при доза 2403 mg и -12.4% при плацебо (p=0.001). Освен това се наблюдава редукция на пропорцията пациенти със спад на ФВК с поне 10% (20% и 35% съответно в двете групи, p=0.001)^[19]. Комбинираният анализ от двете проучвания разкрива и статистически значимо предимство по отношение на резултата от 6-минутния тест с ходене (6MWT) и по отноше-

ние на т.нар. свободен от прогресия период на болестта (времето до спад на ФВК с поне 10% от изходния или смърт), подобрение с 26% спрямо плацебо^[20]. В последващото фаза III рандомизирано проучване ASCEND са включени 555 пациенти, получаващи перорално pirfenidon 2403 mg дневно или плацебо. Първичните крайни цели са спад на ФВК или смърт от ИБФ към седмица 52, а вторичните – изминатото разстояние по време на 6MWT, свободен от прогресия период на болестта, диспнея и смърт от каквато и да е причина или ИБФ. В рамото с pirfenidon 2403 mg дневно се регистрира статистически значимо подобрение спрямо плацебо по отношение на: относителна редукция с 47.9% на пациентите, със спад на ФВК≥10% или смърт; 132.5% повече пациенти без спад на ФВК (p<0.001); редукция в намаляването на изминатото разстояние при 6MWT (p=0.04)

таблица 1

ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ИБФ СПОРЕД ATS/ERS/JRS/ALAT GUIDELINE 2015 Г. ^[17]								
Сила на препоръка	ПРОТИВ				ЗА			
	Категорична		Условна		Категорична		Условна	
Ниво на доказателство	Ниско	Високо	Ниско	Високо	Ниско	Високо	Ниско	Високо
антикоагуланти (варфарин)	x							
иматиниб	x							
преднизон+азатиоприн+N ацетилцистеин		x						
амбрисентан	x							
нинтеганиб								x
пирфенидон								x
антиацидни медикаменти							x	
N-ацетил цистеин			x					
силденафил				x				
бозентан или мацитентан			x					

и подобрение на свободния от прогресия период на болестта ($p < 0.001$). По отношение на общата и от ИБФ смъртност не са наблюдава статистически значима разлика между двете групи^[21]. Последващ pool анализ на цитираните по-горе проучвания и метаанализ с включване и на други две проучвания, проведени в Япония установява, че рискът от обща смъртност ($HR=0.52$, $CI_{95\%}$ 0.31-0.87; $p=0.0107$) и смъртност от ИБФ ($HR=0.35$, $CI_{95\%}$ 0.17-0.32; $p=0.0029$) е сигнификантно по-нисък в рамото с *pirfenidon*. Тези данни са обнадеждаващи, но би трябвало да бъдат потвърдени от рандомизирани проучвания с първична крайна цел смъртност^[22].

Като цяло употребата на *pirfenidon* в цитираните проучвания се свързва с добра поносимост и безопасност и повечето нежелани лекарствени реакции (НЛР) са с лек до умерен интензитет. Най-чести от тях са стомашно-чревни симптоми (30.4%) като гадене, повръщане, диспептични оплаквания и повишени чернодробни ензими, фоточувствителност и обрив (19.1%), умора (18.5%), загуба на тегло (10.1%). При умерени или по-изразени симптоми е възможна редукация с 1/3 на дневната доза, често с добър ефект, като 69% от тези пациенти продължават лечението. От лекуваните пациенти, изявили НЛР, около 20% в крайна сметка прекратяват лечението^[23].

Nintedanib представлява мултиплен инхибитор на тирозинкиназните рецептори (PDGF рецептори α и β , VEGF рецептори 1, 2 и 3 и рецептори 1, 2 и 3 за фибробластен растежен фактор (FGF), участващи в патогенезата на ИБФ, който е доказал своята ефективност чрез предотвратяване на развитие на блеомицин инду-

цирана белодробна фиброза в миши модели^[24,25]. Приеман в двукратна дневна доза от по 150 mg, *nintedanib* е ефективен по отношение забавяне на прогресията на ИБФ според резултатите от TOMORROW (12-месечно, рандомизирано, фаза II проучване за ефективност и безопасност на *nintedanib*, приложен в четири дозови режима спрямо плацебо) и IMPULSIS-1 и 2 (12-месечни, рандомизирани, фаза III проучвания за ефикасност и безопасност на *nintedanib* 150 mg двукратно дневно, спрямо плацебо) с първична крайна цел годишен спад на ФВК^[26,27]. Проследяването във времето на пациентите от първото проучване в неговата "отворена фаза" показва забавяне на годишния спад във ФВК (-125.4 mL/год. при *nintedanib* и -189.7 mL/год. при плацебо), както и по-нисък риск от остри екзацербации (12.9% с поне една екзацербация при *nintedanib* срещу 25.9% в контролната група). Тези резултати са съпоставими и с pool анализа на данните от 1 231 пациенти, включени в цитираните по-горе студии, годишен спад на ФВК с *nintedanib* 150 mg двукратно дневно от -112.4 ml и -223 ml с плацебо ($p < 0.0001$) и статистически значимо намален риск от екзацербации ($HR=0.53$, $p=0.0047$), както и тенденция към редуциране на общата смъртност ($HR=0.70$, $p=0.0954$)^[28,29]. Най-честите НЛР при употреба на наложилата се, като терапевтична доза от 150 mg, в двукратен прием, са диария (55-74%), гадене (23-27%), повръщане (12-18%), загуба на тегло (16%) и намален апетит (17%). 93-95% от тези симптоми са описани от пациентите като леки до умерени^[25,26]. При продължително проследяване диарията е най-честата причина за прекратяване на лечението (17% от случаите). Въпреки това не се отчи-

та статистически значима разлика при тежките и сериозните НЛР в двете групи^[30]. Редукацията на честотата на острите екзацербации се свързва с подобрено качество на живота, тъй като значителна част от пациентите, получавали дози от 150 mg или 100 mg двукратно дневно, са достигнали клинично значимо подобрение в резултата от SGRQ като важна вторична крайна цел^[29].

Времето за стартиране на антифибротичната терапия е първото предизвикателство пред клинициста при новодиагностицирани асимптоматични пациенти със съхранена или леко нарушена белодробна функция. Последни данни от post-hoc анализи на проучванията с *pirfenidon* и *nintedanib* сочат, че при пациенти със сравнително съхранена белодробна функция, получавали плацебо, болестта прогресира със същото темпо, както при пациенти с по-сериозни изходни функционални нарушения, докато лекуваните пациенти с леки нарушения имат същите ползи, както тези с по-тежки^[31,32]. Тези резултати показват, че ранният старт на терапията е от съществено значение независимо от функционалния статус на пациента. Разбира се, тази обща препоръка е добре да се съпоставя с липсата на надеждни прогностични биомаркери за прогресия на болестта, развитието на НЛР и високата цена на лечението като се подхожда индивидуално във всеки случай^[12]. Продължителността на лечението също е предмет на дебат и най-вече въпросът за неговото прекратяване при доказателство за прогресия на болестта. Анализ на субгрупи от лекуваните с *pirfenidon* пациенти, развили прогресия със спад на ФВК поне 10% в рамките на 6 месеца, демонстрира, че тези които продължават

лечението имат по-малък риск от последващо влошаване или смърт^[33]. По отношение на продължителността на лечението до момента е доказано, че ефектът на nintedanib по отношение забавяне на прогресията на болестта се запазва в продължение на минимум 3 години. Интересно е да се отбележи, че подобен ефект на nintedanib се наблюдава и при пациенти с тежко увредена белодробна функция (ФВК ≤50%), макар техният брой да е твърде малък за категорично заключение и на този етап те са изключени от терапевтичните режими^[34]. На този етап началният избор за стартова терапия между двата медикамента почива на данни от коморбидните състояния, комедикацията и предпочитанията на пациента. Преминаването от единия към другия медикамент се обсъжда при изразени НЛР, като е желателно антифибротичният медикамент да се запази максимално продължително в лечебната схема на пациента с ИБФ.

В последната година бяха публикувани някои данни за комбинираното приложение на pirfenidone, добавен към вече включен nintedanib спрямо nintedanib самостоятелно при 105 пациенти с ИБФ за период от 12 седмици, с акцент върху безопасността и поносимостта. Въпреки че честотата на гаденето и повръщането е сигнификантно по-висока при комбинацията, общият профил на безопасност се запазва спрямо отделните компоненти. Въпреки че дизайнът не е насочен към ефективност в рамките на 12 седмичния период, се установява забавяне на спада на белодробната функция при лекуваните с комбинация (~13.3 срещу -40.9 ml съответно). Тези резултати би трябвало да са база за последващи изпитвания^[35].

Проучването на някои нови молекули дава положителни начални резултати в ранните фази I и II, като сред тях са аналози на pentraxin 2, анти тяло срещу съединително-тъканния растежен фактор (ramrevlumab), инхибитори на autotaxin-LPA, аналози на средноверижни мастни киселини, както и редица други, които до момента не са дали обнадеждаващи резултати^[36].

Заклучение

Антифибротичната терапия представлява първото налично медикаментозно лечение, забавящо прогресиращия ход на болестта и даващо по-широк времеви прозорец до извършване на белодробна трансплантация при показаните пациенти. Ранното стартиране на терапията е свързано с по-висок шанс за съхраняване на белодробната функция във времето. Pirfenidone и nintedanib запазват своята ефективност във времето дори и при пациенти с данни за прогресия на болестта и имат сходен профил на ефективност и безопасност. При развитие на трудно поносими НЛР съществува възможност за корекция на дозата или преминаване от единия към другия медикамент. Все още липсват категорични данни за ефект върху смъртността от тяхното приложение. ■

Книгопис:

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 161, 646–664.
2. 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;188:733–4.
3. Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190109.
4. Raghu G et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, 183, 788–824
5. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality

- of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 2015, 46, 795–806.
6. Marshall, D.C.; Saliccioli, J.D.; Shea, B.S. et al. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: An observational study of the WHO mortality database from 2001–2013. *Eur. Respir. J.* 2018, 51.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J. 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, 44–68.
8. Lynch, D.A.; Sverzellati, N.; Travis, W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 138–153.
9. Hutchinson, J.P.; McKeever, T.M.; Fogarty, A.W. et al. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease in England: 1997–2008. *Eur. Respir. J.* 2016, 48, 1453–1461.
10. Tomassetti S, Ravaglia C., Wells A. et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med* 2020, 8, 786–94.
11. Lederer, D.J.; Martinez, F.J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1811–1823
12. Spalla, G.; Iovene, B.; Calvello, M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respir. Res.* 2018, 19, 32.
13. Liu Y-M, Nepali K, Liou J-P. Idiopathic pulmonary fibrosis: current status, recent progress, and emerging targets. *J Med Chem.* 2017;60:527–53.
14. Belensley A, Sharif R, Karamichos D. A systematic review of the role of dysfunctional wound healing in the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med.* 2016;6:2.
15. Malli F, Koutsokera A, Paraskeva E, et al. Endothelial progenitor cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving concept. *PLoS One.* 2013;8:1–8.
16. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1968–1977.
17. Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(2):e3–e19.
18. Oku, H.; Shimizu, T.; Kawabata, T. et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 590, 400–408.
19. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760–9.
20. Noble P.W.; Albera, C.; Bradford, W.Z. et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur. Respir. J.* 2016, 47, 243–253
21. King, T.E., Jr.; Bradford, W.Z.; Castro-Bernardini, S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 2083–2092.
22. Nathan, S.D.; Albera, C.; Bradford, W.Z. et al. Effect of pirfenidone on mortality: Pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2017, 5, 33–41.
23. Ottmanns U, Kahn N, Palmowski K, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: real-life experience from a german tertiary referral center for interstitial lung diseases. *Respiration.* 2014, 88:199–207.
24. Hilberg, F.; Roth, G.J.; Krsak, M. et al. BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008, 68, 4774–4782.
25. Wollin, L.; Maillet, I.; Quesniaux, V.; Holweg, A.; Ryffel, B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014, 349, 209–220.
26. Richeldi, L.; Costabel, U.; Selman, M., et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 1079–1087.
27. Richeldi, L.; du Bois, R.M.; Raghu, G., et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, 2071–2082.
28. Richeldi, L.; Cottin, V.; Bois, R.M.; Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(R) trials. *Respir. Med.* 2016, 113, 74–79.
29. Collard, H.R.; Richeldi, L.; Kim, D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017, 49.
30. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its openlabel extension. *Thorax* 2018;73:581–583.
31. Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48:843–51.
32. Kolb, M.; Richeldi, L.; Behr, J., et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017, 72, 340–346.
33. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016;71:429–35.
34. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, et al. First data on efficacy and safety of Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ of predicted value. *Lung. Springer.* 2016;194:739–43.
35. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Results of the INJOURNEY trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 356–363.
36. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev* 2019; 28.