

# แนวทางมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

เผยแพร่ มิถุนายน พ.ศ. 2564

คณะผู้จัดทำ คณะอนุกรรมการโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลและโรคปอดจากการทำงานและสิ่งแวดล้อม  
สมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

## บทนำ

โรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic Pulmonary fibrosis, IPF) เป็นโรคปอด  
อินเตอร์สตีเชียล (interstitial lung disease, ILD) ที่มีการดำเนินโรคแบบลุกลาม (progressive) และมี  
ระยะเวลาเฉลี่ยของการรอดชีวิตประมาณ 3-5 ปี และผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากภาวะการหายใจล้มเหลวเรื้อรัง  
และภาวะการกำเริบของโรค (acute exacerbations) จากข้อมูลการศึกษาที่ยังไม่มียาใดที่สามารถลดอัตรา  
การเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ ยาในกลุ่ม antifibrotics ซึ่งได้แก่ nintedanib และ pirfenidone มีข้อมูลการศึกษา  
ว่าสามารถชะลออัตราการลดลงของ forced vital capacity (FVC) ของผู้ป่วย IPF ได้อย่างมีนัยสำคัญทาง  
สถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ในปัจจุบันมีการใช้ยาดังกล่าวในเวชปฏิบัติมากขึ้น และมีรายงานการศึกษาถึง  
ประโยชน์ในผู้ป่วย IPF ที่มีลักษณะต่าง ๆ มากขึ้น ทางคณะผู้จัดทำจึงพิจารณาปรับปรุงคำแนะนำในการใช้ยา  
กลุ่ม antifibrotics ในผู้ป่วย IPF เพื่อเป็นแนวทางแก่แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป โดยแนวทางการ  
วินิจฉัยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากแนวทางมาตรฐานการดูแลรักษา  
ผู้ป่วยโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุฉบับเพื่อการประชาสัมพันธ์ กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562  
(<https://cutt.ly/Tmt0eGT>)

## สารบัญ

แนวทางการรักษาโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ	2
ข้อมูลพื้นฐานของยา antifibrotics	3
คำแนะนำในการใช้ยา antifibrotics	4
เกณฑ์การพิจารณาการเริ่มยา	4
ข้อห้ามของการใช้ยา	5
การตรวจติดตามหลังการเริ่มยา	5
เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา antifibrotics	5
ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยา antifibrotics และการดูแลรักษา	5
เอกสารอ้างอิง	7

## แนวทางการรักษาโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ

การรักษาโรค IPF ประกอบด้วย<sup>(1, 2)</sup>

1. การรักษาโดยการให้ยา antifibrotics ได้แก่ nintedanib และ pirfenidone
2. การผ่าตัดเปลี่ยนปอดหรือการปลูกถ่ายปอด (lung transplantation) การศึกษาพบว่า การผ่าตัดเปลี่ยนปอดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 5 ปี แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมที่จะเริ่มส่งผู้ป่วยไปพบผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นอาจพิจารณาเริ่มส่งผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยหรือเริ่มพบว่าโรคลุกลามมากขึ้น และผลของการผ่าตัดยังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความรุนแรงของโรคและทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้นจึงควรต้องอาศัยทีมสหสาขาวิชาชีพพิจารณาเป็นราย ๆ ไป เกณฑ์ทั่วไปในการพิจารณาการผ่าตัดเปลี่ยนปอดในผู้ป่วยโรค IPF ได้แก่ DLCO < 39%, FVC %predicted ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 10% ใน 6 เดือน, 6-minute walk test พบว่า oxygen saturation ลดลงต่ำกว่า 88% และ high-resolution computed tomography (HRCT) มีคะแนนของ honeycombing มากกว่า 2<sup>(3)</sup>
3. การรักษาอื่น ๆ ได้แก่
  - แนะนำให้เลิกบุหรี่ทุกรายเนื่องจากทำให้สมรรถภาพปอดแย่ลง และหากผู้ป่วยกินยา nintedanib หรือ pirfenidone การสูบบุหรี่จะทำให้ระดับยาในเลือดลดลงด้วย
  - การรักษาโรคร่วม<sup>(4)</sup> เช่น gastroesophageal reflux disease, pulmonary hypertension และโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น
  - การให้วัคซีน ได้แก่ influenza vaccine และ pneumococcal vaccine ยังไม่มีการศึกษาจำเพาะสำหรับโรค IPF ปัจจุบันมีคำแนะนำการให้วัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้เหมือนกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรังอื่น ๆ
  - การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด (pulmonary rehabilitation) ประกอบด้วย การให้ความรู้, aerobic conditioning, strength and flexibility training และควรทำร่วมไปกับการรักษาภาวะทุพโภชนาการและการดูแลสภาพจิตใจและสังคม โดยการศึกษาพบว่า การฟื้นฟูสมรรถภาพปอดมีผลเพิ่ม exercise capacity และคุณภาพชีวิตในระยะสั้น (short-term benefit) ได้ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการของโรคแต่อาจมีข้อจำกัดหากโรคเป็นรุนแรงหรือผู้ป่วยมีอาการมากจนไม่สามารถทำได้<sup>(5)</sup>
  - การปรับภาวะโภชนาการ
  - การให้ออกซิเจนระยะยาว (long-term oxygen therapy) กรณีที่มีข้อบ่งชี้ โดยใช้เกณฑ์เดียวกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
  - การรักษาแบบประคับประคอง (palliative and end-of-life care) แนะนำให้ทำทุกราย และควรเริ่มให้ความรู้และคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติถึงการดำเนินโรคตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย

## ข้อมูลพื้นฐานของยา antifibrotics

ข้อมูลพื้นฐานของยา nintedanib และ pirfenidone และปฏิกริยาระหว่างยาแสดงดังตารางที่ 1 และ 2

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานของยา nintedanib และ pirfenidone

ข้อมูลยา	Nintedanib	Pirfenidone
ชนิดของยา	Tyrosine kinase inhibitor	Pyridone derivative
กลไก	ยับยั้ง receptor หลายชนิด คือ PDGFR $\alpha$ และ $\beta$ , VEGFR-1, -2 และ -3 และ FGFR-1 ซึ่งมีผลยับยั้งการเกิด fibroblast proliferation และ fibroblast-myofibroblast transformation และลดการสะสมของ inflammatory cells และ collagen ด้วย	ลดการเกิด fibroblast proliferation, ยับยั้ง profibrotic cytokines เช่น TGF- $\beta$ , PDGF และยับยั้ง pro-inflammatory cytokines เช่น TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$
รูปแบบและขนาดยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>รูปแบบแคปซูล</li> <li>เม็ดละ 100 และ 150 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>รูปแบบเม็ด</li> <li>เม็ดละ 267 และ 801 mg</li> </ul>
การบริหารยา	<ul style="list-style-type: none"> <li>วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> <li>150 mg วันละสองครั้ง หลังอาหาร โดยไม่จำเป็นต้องค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา แต่อาจพิจารณาเริ่มขนาดน้อยก่อนเพื่อติดตามผลข้างเคียงของยา ทั้งนี้ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารหรือพร้อมอาหาร</li> <li>แนะนำให้ค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา ดังนี้</li> <li>สัปดาห์แรก: เม็ดละ 267 mg, 1 เม็ด วันละสามครั้ง</li> <li>สัปดาห์ที่ 2: เม็ดละ 267 mg, 2 เม็ด วันละสามครั้ง</li> <li>สัปดาห์ที่ 3: เม็ดละ 267 mg, 3 เม็ด วันละสามครั้งหรือเม็ดละ 801 mg, 1 เม็ด วันละสามครั้ง (ขนาดยารวมเท่ากับ 2,403 mg/day)</li> <li>หากขนาดยาเกิน 14 วัน ให้เริ่มยาใหม่โดยการค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาเหมือนตอนเริ่มยา</li> </ul>

PDGFR, platelet-derived growth factor receptors; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptors; FGFR, fibroblast growth factor receptor 1; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin

**ตารางที่ 2** ปฏิกริยาระหว่างยา antifibrotics กับยาชนิดอื่น ๆ

Nintedanib*		Pirfenidone*	
ทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น	ทำให้ระดับยาลดลง	ทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น	ทำให้ระดับยาลดลง
Potent P-glycoprotein inhibitor เช่น ketoconazole, erythromycin	การสูบบุหรี่, potent P-glycoprotein inducer เช่น carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's Wort	CYP1A2 inhibitors เช่น fluvoxamine, enoxacin, ciprofloxacin	การสูบบุหรี่

\* ข้อมูลอ้างอิงจากเอกสารกำกับยา nintedanib (Ofev<sup>®</sup>, available from <https://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Ofev/ofev.pdf>) และ pirfenidone (Esbriet<sup>®</sup>, available from [https://www.gene.com/download/pdf/esbriet\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/esbriet_prescribing.pdf))

## คำแนะนำในการใช้ยา antifibrotics

- เกณฑ์การพิจารณาเริ่มยา antifibrotics ในผู้ป่วย IPF <sup>(6-9)</sup> ต้องมีเกณฑ์ข้อ 1-3 **ทุกข้อ** ต่อไปนี้
  1. ยืนยันการวินิจฉัย IPF โดยมีเกณฑ์ข้อ 1.1-1.3 **ทุกข้อ** ต่อไปนี้ <sup>(10-12)</sup>
    - 1.1 ลักษณะ HRCT เข้าได้กับ typical usual interstitial pneumonia (UIP) หรือ probable UIP
    - 1.2 หากลักษณะ HRCT ไม่เข้ากับ typical UIP และ probable UIP ให้พิจารณาการวินิจฉัยโรค IPF จากหลักฐานอื่น ๆ เช่น ลักษณะทางพยาธิวิทยา และความเห็นของทิมแพทย์สหสาขา
    - 1.3 ไม่พบสาเหตุอื่นของ UIP **ทุกข้อ** ได้แก่
      - ไม่มีอาการและอาการแสดงของ connective tissue disease (CTD) ร่วมกับ ไม่มีผลการสืบค้นที่เข้าได้ตามเกณฑ์การวินิจฉัย (classification criteria) ของ CTD
      - ไม่มีอาการ อาการแสดงและผลการสืบค้นที่สงสัยภาวะ interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) <sup>(13)</sup>
      - ไม่มีประวัติอาชีพ การใช้ยา หรือสัมผัสสัตว์หรือสารเคมีที่เป็นสาเหตุของ UIP
  2. พิจารณาตามความรุนแรงของโรค โดยมีเกณฑ์ข้อ 2.1-2.2 **ทุกข้อ** ต่อไปนี้ <sup>(6-9, 14-18)</sup>
    - 2.1 ค่า FVC %predicted  $\geq 50\%$  predicted
    - 2.2 ระหว่างการดำเนินโรคหรือการตรวจติดตาม มีลักษณะ **ข้อใดข้อหนึ่ง** ต่อไปนี้
      - 2.2.1 มีการลดลง (absolute decline) ของ FVC % predicted  $\geq 10\%$  ภายในเวลา 12 เดือน
      - 2.2.2 มีการลดลง (absolute decline) ของ DLCO % predicted  $\geq 15\%$  ภายในเวลา 12 เดือน
      - 2.2.3 มีลักษณะทางคลินิกแย่ง โดยมีหลักฐาน **ข้อใดข้อหนึ่ง** ต่อไปนี้ โดยที่สาเหตุของอาการที่แย่งไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น pneumonia, pneumothorax, pulmonary edema และ pulmonary embolism เป็นต้น และให้มีการบันทึกรายละเอียดเป็นลายลักษณ์อักษรในเวชระเบียน
        - แบบประเมินอาการเหนื่อย เช่น Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale, Modified Borg Scale และ Baseline Dyspnea index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) เป็นต้น
        - มี resting desaturation หรือ 6MWT มี exertional desaturation คือ มีการลดลงของ oxygen saturation  $\leq 88\%$  หรือหลังเดินมีการเปลี่ยนแปลงลดลง  $\geq 3\%$
      - 2.2.4 HRCT พบปริมาณของ fibrosis มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ traction bronchiectasis, reticulations และ honeycombing โดยมีความเห็นพ้องของทิมแพทย์สหสาขาที่เกี่ยวข้อง และมีการบันทึกรายละเอียดเป็นลายลักษณ์อักษรในเวชระเบียน
  3. ผู้ป่วยต้องหยุดสูบบุหรี่แล้วอย่างน้อย 6 เดือน

- ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ของการใช้ยา antifibrotics ในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยที่มีภาวะ acute exacerbation และการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน (combination therapy)

- **ข้อห้ามของการใช้ยา**

1. ค่า liver enzymes (AST และ ALT) หรือ total bilirubin สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่า upper normal limit
2. หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยไตวายที่มีค่า creatinine clearance < 30 mL/min
4. กรณียา nintedanib ระบุข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติแบบปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe liver impairment) ได้แก่ โรคตับแข็ง Child Pugh B หรือ C ส่วนยา pirfenidone ระบุข้อห้ามเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติแบบรุนแรง ได้แก่ โรคตับแข็ง Child Pugh C
5. กรณียา nintedanib ระบุข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ ได้แก่ myocardial infarction ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือมีอาการของ unstable angina ภายในระยะเวลา 1 เดือน ส่วนยา pirfenidone ไม่มีข้อห้ามดังกล่าว
6. ห้ามให้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรือแพ้อาหารบางชนิด ได้แก่ ถั่ว peanut และ ถั่วเหลือง (soy)

- **การตรวจติดตามหลังการเริ่มยา antifibrotics**

1. ตรวจ liver enzymes (AST และ ALT) และ total bilirubin ทุกเดือน นาน 3 เดือน หลังจากนั้น ติดตามทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปี
2. ทดสอบสมรรถภาพปอดทุก 6 เดือน ได้แก่
  - 2.1 Spirometry และ/หรือ DLCO
  - 2.2 6-minute walk test

- **เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา antifibrotics**

1. มีอาการข้างเคียงจากยารุนแรงหรือทนอาการข้างเคียงจากยาไม่ได้
2. โรครุนแรงมากขึ้นหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ข้อใดข้อหนึ่ง ต่อไปนี้
  - 2.1 มี absolute decline ของ FVC % predicted  $\geq 10\%$  ในระยะเวลา 12 เดือน
  - 2.2 มี absolute decline ของ DLCO % predicted  $\geq 15\%$  ในระยะเวลา 12 เดือน
3. ระหว่างการติดตามการรักษามีโรคหรือภาวะที่เป็นข้อห้ามในการใช้ยาเกิดขึ้น

- **ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยา antifibrotics และการดูแลรักษา** <sup>(19-22)</sup>

1. ผลข้างเคียงที่เกิดได้ทั้งจากยา nintedanib และ pirfenidone

### 1.1 คลื่นไส้ อาเจียน มีแนวทางการดูแลรักษาดังนี้

- กินยารักษาตามอาการ เช่น domperidone เป็นต้น
- หากอาการรุนแรง ให้หยุดยาและเมื่ออาการดีขึ้นให้เริ่มยาใหม่ด้วยขนาดเท่าเดิมหรือให้ขนาดยาลดลงแล้วค่อยเพิ่มเป็นขนาดเท่ากับขนาดยาเดิมก่อนหยุดยา และให้กินพร้อมอาหาร
- หากอาการไม่ดีขึ้น ควรหยุดยา

### 1.2 มีความผิดปกติของ liver enzyme มีแนวทางการดูแลรักษาดังนี้

1.2.1 ถ้าค่า liver enzyme เพิ่มขึ้น  $\geq 5$  เท่าหรือไม่ถึง 5 เท่าแต่ผู้ป่วยมีอาการของ liver injury เช่น ตัวเหลืองตาเหลือง ควรหยุดยาและไม่ให้ยาอีก

1.2.2 ถ้าค่า liver enzyme เพิ่มขึ้น  $\geq 3$  เท่าแต่ไม่ถึง 5 เท่าของค่า upper normal limit แต่ไม่มีอาการของ liver injury ควรหยุดยาและติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อผลเลือดกลับเป็นปกติจึงเริ่มให้ยาใหม่ในขนาดยาที่ต่ำกว่าก่อนที่จะหยุดยาและค่อยปรับเพิ่ม

## 2. ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาแต่ละชนิด

2.1 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา nintedanib ได้แก่ ท้องเสีย มีแนวทางการดูแลรักษาดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการบริหารยากรณีมีท้องเสียจากการใช้ยา nintedanib

ความรุนแรง	การปรับยา	การรักษาตามอาการ
เล็กน้อย (< 4 ครั้งต่อวัน)	ขนาดเดิม	Anti-diarrheal drug เช่น loperamide
ปานกลาง (4-6 ครั้งต่อวัน)	<ul style="list-style-type: none"><li>● หยุดยา</li><li>● เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 mg วันละสองครั้ง</li><li>● เมื่ออาการดีขึ้น ให้ยาตามขนาดปกติ</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Anti-diarrheal drug เช่น loperamide</li><li>● การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ</li></ul>
รุนแรง ( $\geq 7$ ครั้งต่อวัน) หรือรุนแรงมาก เช่น มีสัญญาณชีพผิดปกติ	<ul style="list-style-type: none"><li>● หยุดยา</li><li>● เมื่ออาการดีขึ้น ลดขนาดยาเป็น 100 mg วันละสองครั้ง</li><li>● เมื่ออาการดีขึ้น ให้ยาตามขนาดปกติ</li><li>● ถ้ามีอาการกลับเป็นซ้ำ ควรหยุดยาลาวร</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Anti-diarrheal drug เช่น loperamide</li><li>● การรักษาประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำ</li><li>● สืบค้นหาสาเหตุเพิ่มเติม</li></ul>

2.2 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยา pirfenidone ได้แก่ ผื่นแพ้แสง (photosensitivity rash) ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยาและประเมินอาการอีกครั้งว่าสามารถให้ยาต่อได้หรือไม่ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา pirfenidone ทุกคนแนะนำให้สวมเสื้อผ้ามิดชิดเพื่อป้องกันแสงแดดและใช้ครีมกันแดดที่มี SPF (sun protection factor) อย่างน้อย 50 และหลีกเลี่ยงกินยาอื่นที่มีผลข้างเคียงเกิดผื่นแพ้แสงเช่นเดียวกัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824.
2. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, 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):e3-19.
3. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745-55.
4. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwiler J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151425.
5. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-64.
6. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87.
7. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82.
8. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92.
9. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-9.
10. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68.
11. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-53.

12. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, Keir GJ, Nguyen M, Sahhar J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med*. 2017;6(5).
13. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87.
14. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax*. 2017;72(4):340-6.
15. 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.
16. Jo HE, Glaspole I, Moodley Y, Chapman S, Ellis S, Goh N, et al. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis with mild physiological impairment: analysis from the Australian IPF registry. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):19.
17. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016;48(3):843-51.
18. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöepe I, Stowasser S, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):178-85.
19. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146).
20. Cottin V. The safety and tolerability of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(7):857-65.
21. Nathan SD, Lancaster LH, Albera C, Glassberg MK, Swigris JJ, Gilberg F, et al. Dose modification and dose intensity during treatment with pirfenidone: analysis of pooled data from three multinational phase III trials. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000323.
22. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2015;16:116.