



Πνευμονικές Εκδηλώσεις στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Ελένη Καμπυλαυκά, MD, PhD

Ρευματολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Ιατρικού Αθηνών

Respiratory disease in rheumatoid arthritis ➤Επίπτωση 20-80% (σε μεγάλο ποσοστό ασυμπτωματικοί)

Interstitial	
Interstitial pneumonitis/fibrosis (RA-ILD)	30%
Usual interstitial pneumonitis (UIP)	
Organizing pneumonia (OP)	
Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP)	
Lymphoid interstitial pneumonitis (LIP)	
Desquamative interstitial pneumonitis (DIP)	
Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)	
Mixed morphology	
Rheumatoid nodules	1-30%
Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome)	
Apical fibrobullous disease	
Airway	
Cricoarytenoid arthritis/central airway obstruction	
Obliterative bronchiolitis	
Bronchiectasis	
Follicular bronchiolitis	
Chronic small airway obstruction	

Pleural	5-20%
Pleuritis	
Pleural effusion	
Pleural thickening	
Cholesterol (chyliform) effusions	
Lung entrapment and trapped lung	
Chest wall	
Thoracic cage immobility	
Pulmonary vascular	
Pulmonary hypertension	
Vasculitis	
Other	
Infection	
Drug-related	
Venous thromboembolic disease	

➤80-98% μετά την εμφάνιση των αρθρικών συμπτωμάτων

➤Η πλειονότητα των ασθενών (~ 88%) είναι RF, ACPA θετικοί

OPEN

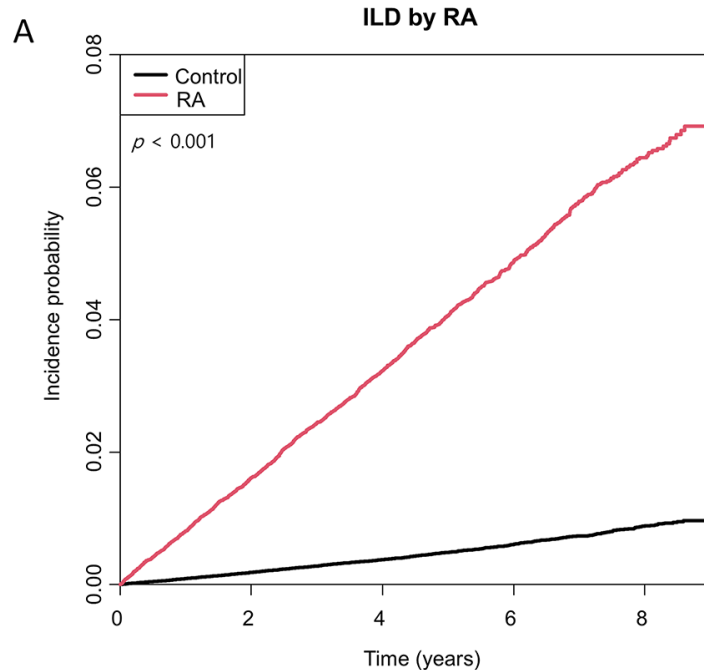
Association between rheumatoid arthritis and interstitial lung disease and impact of serologic status: a large-scale longitudinal study

Bo-Guen Kim^{1,2,11}, Hyun Lee^{2,11}, Yeonghee Eun³, Kyungdo Han⁴, Jin-Hyung Jung⁵, Hayoung Choi⁶, Hyungjin Kim^{7,8,12} & Dong Wook Shin^{9,10,12}

Check for updates

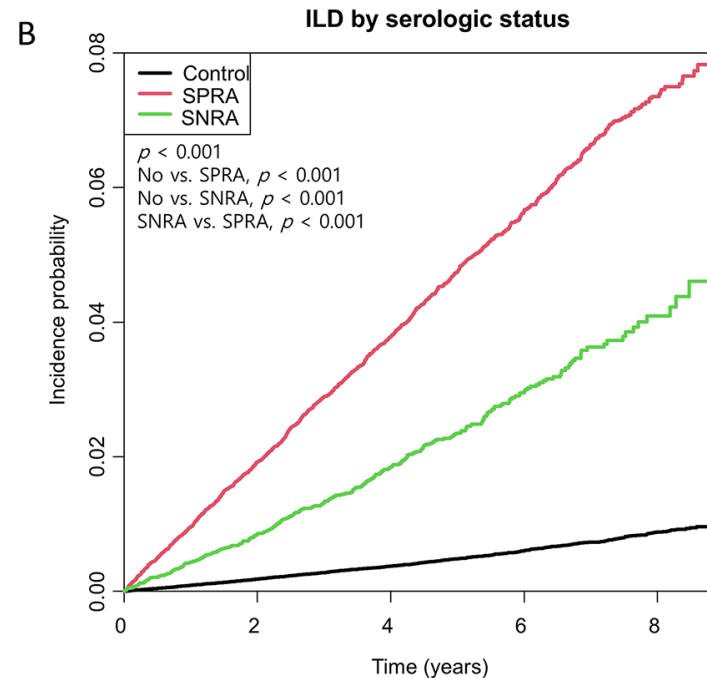
Διάμεση Πνευμονοπάθεια

- Korean National Health Insurance Service Data 2010 - 2017 (median FU 4.4 years)
- 52,325 RA vs. 261,625 non- RA
- 3.7% RA vs. 0.5% non-RA ανέπτυξαν ILD → επίπτωση 8.30 vs. 1.01 per 1,000 person-years.



No. at risk
RA
No
Yes

	0	2	4	6	8
No	261,625	220,126	142,990	76,695	20,206
Yes	52,325	43,137	27,524	14,553	3,760



No. at risk
RA
No
SPRA
SNRA

	0	2	4	6	8
No	261625	220126	142990	76695	20206
SPRA	37231	30752	19465	10542	2852
SNRA	15094	12385	8059	4011	908

✓ RA HR → 7.84 [7.29–8.44])

✓ Seropositive RA → HR → 9.00 (8.34–9.72)

✓ Seronegative RA → HR → 4.81 (4.25–5.44)

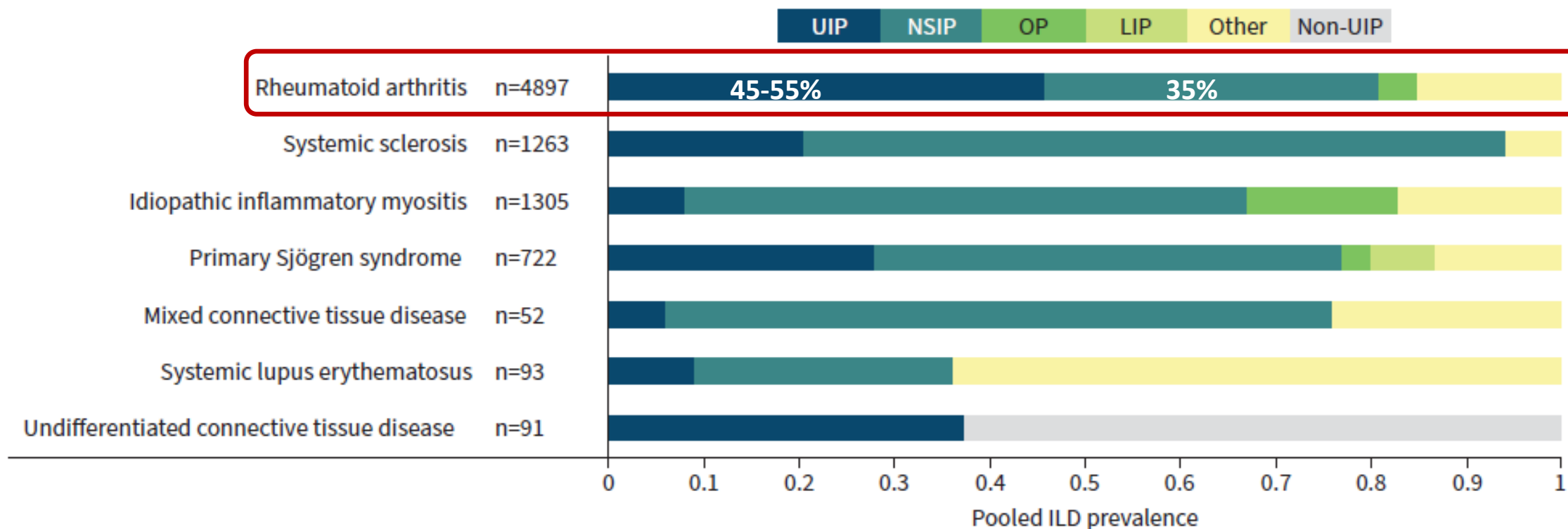


FIGURE 4 Pooled prevalence of interstitial lung disease patterns by connective tissue disease. Insufficient data were available to support subdivision of non-usual interstitial pneumonia (UIP) patterns in undifferentiated connective tissue disease. LIP: lymphocytic interstitial pneumonia; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; other: other and undifferentiated; OP: organising pneumonia.

➤ Συμπτωματική RA-ILD → 10-15% των RA ασθενών

➤ Άνδρες > Γυναίκες



Contents lists available at ScienceDirect

Annals of the Rheumatic Diseases

journal homepage: <https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-the-rheumatic-diseases>



Practice Guideline

ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)
Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)

**BSR guidelines on screening,
monitoring and management of
ILD in systemic auto-immune
rheumatic diseases (SARDs)**

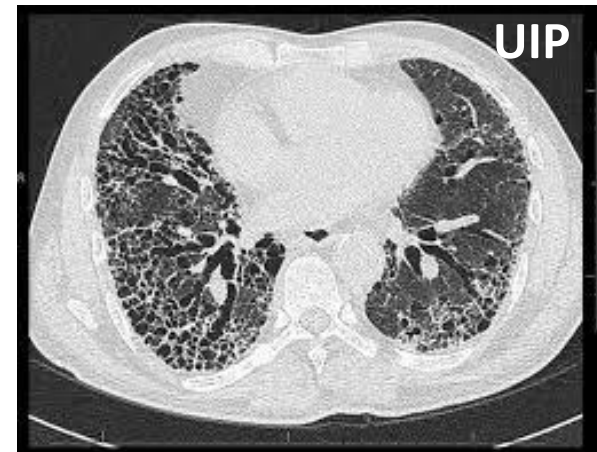
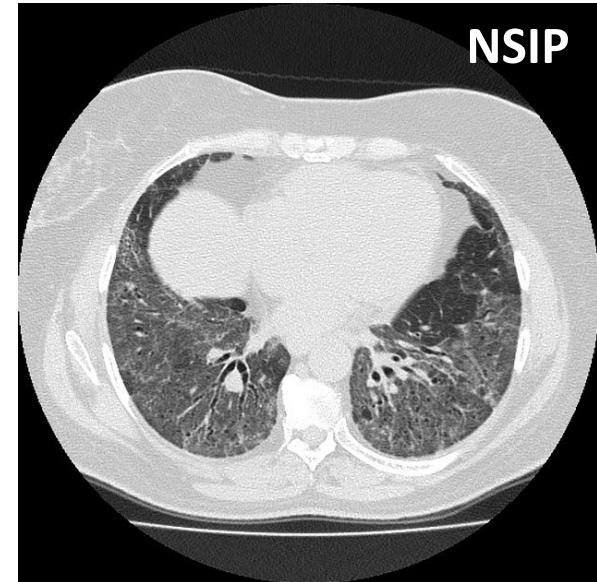


**British Society for
Rheumatology**

Annual Conference
28-30 April 2026

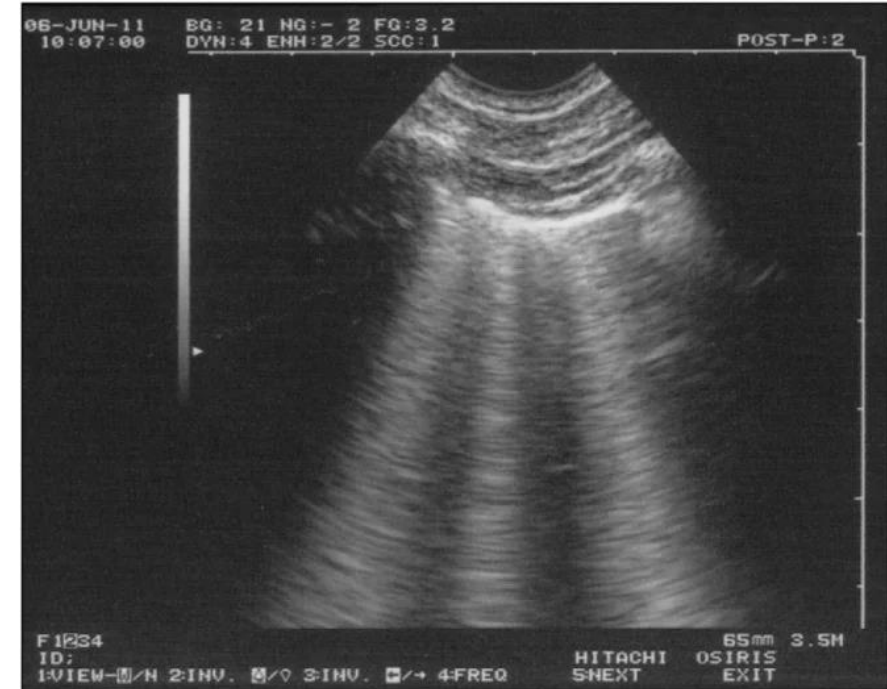
Διάμεση Πνευμονοπάθεια - Διάγνωση

- Απεικόνιση με HRCT
- Σπироμέτρηση & Διάχυση για αξιολόγηση της βαρύτητας προσβολής
- BAL σε επιλεγμένες περιπτώσεις → υποψία ηωσινοφιλικής πνευμονίας, άτυπης μικροβιακής πνευμονίας, κακοήθειας ή κυψελιδικής αιμορραγίας
- Βιοψία → σπανιότατα και μόνο αν υπάρχει πρόβλημα ΔΔ – Όχι για επιβεβαίωση ιστολογικού τύπου ILD

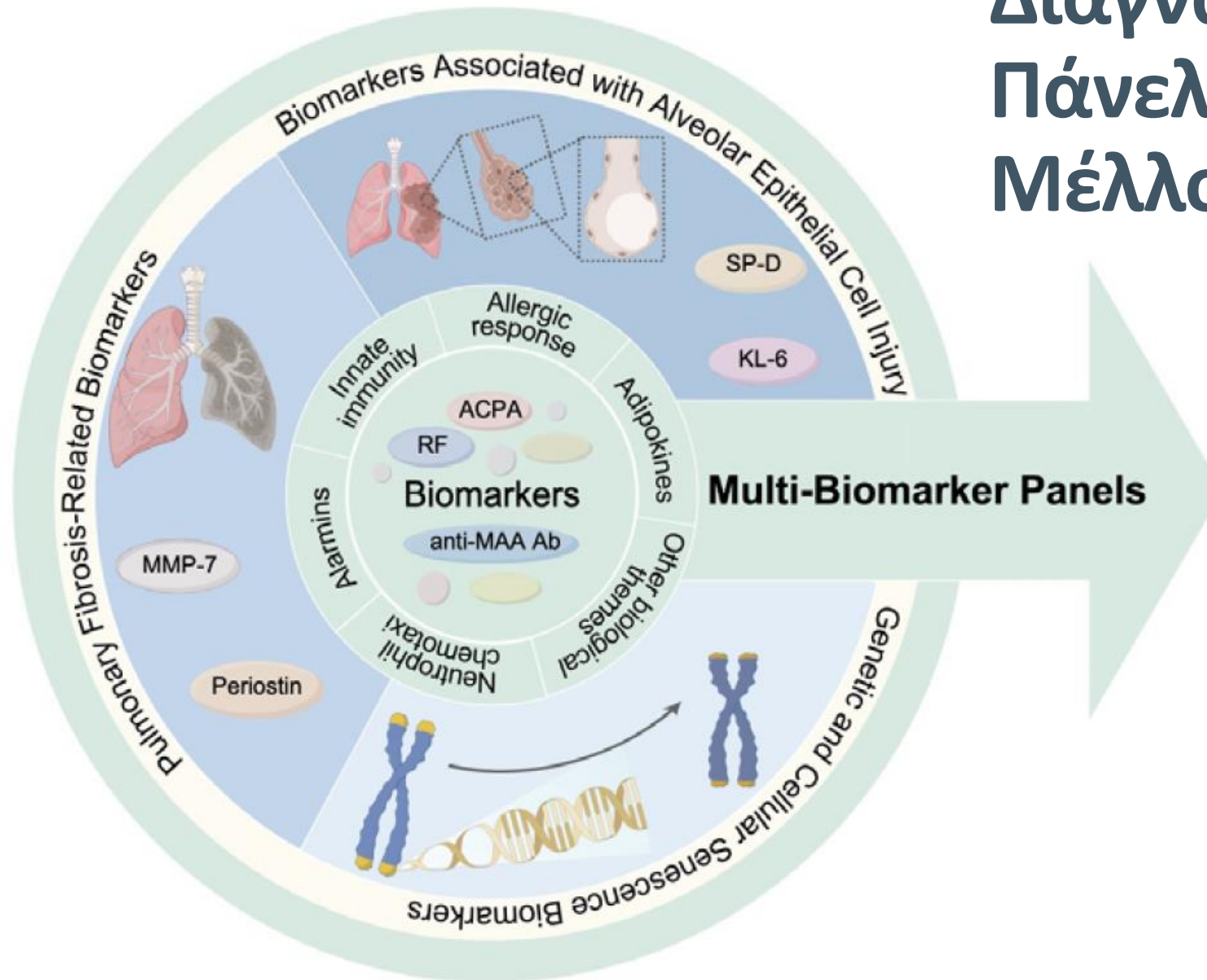


Διάμεση Πνευμονοπάθεια - Διάγνωση

- Ο ρόλος του υπερήχου? → B-lines, πάχυνση/διάσπαση υπεζωκότα
 - ✓ Μελέτη 77 RA ασθενών με HRCT και θωρακικό υπέρηχο (TUS)
 - ✓ TUS → 82.6% ευαισθησία και 51.9% ειδικότητα
 - ✓ Θετική προγνωστική αξία 42.2% και αρνητική προγνωστική αξία 87.5% (*Sofiudóttir et al, 2024*)
- ✓ Πολυκεντρική cross-sectional μελέτη με 203 RA ασθενείς
 - ✓ HRCT golden standard
 - ✓ TUS → 83% ευαισθησία, 81,2% ειδικότητα & θετική προγνωστική αξία 61,1%. (*Otaola et al, 2024*)



Διαγνωστικά Πάνελ – Το Μέλλον?

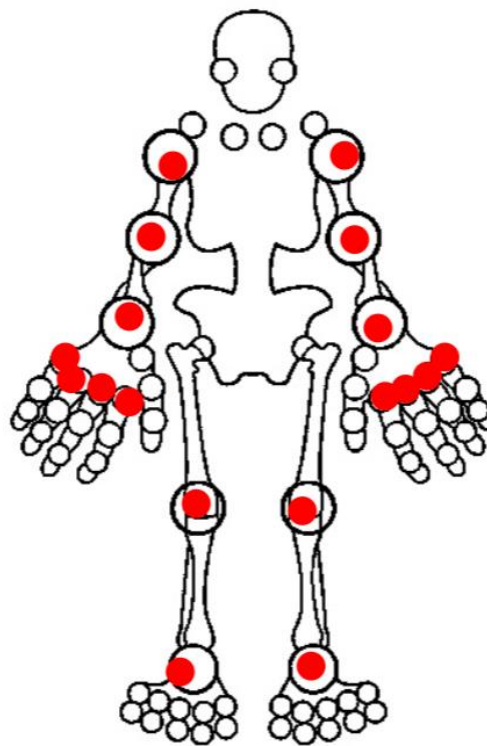


Παρουσίαση Περιστατικού

- ✓ Γυναίκα 77 ετών
- ✓ ΣΔ II ινσουλινοεξαρτώμενος
- ✓ μαστεκτομή αρ και ΧΜΘ προ 14 ετών
- ✓ Ποτέ κάπνισμα – όχι θρομβώσεις, ΣΝ, ΑΕΕ



- ✓ Πολυαρθρίτιδα χέρια, γόνατα, πόδια, γνάθος, ώμοι, κλείδες από 1,5 μήνα.
- ✓ Χωρίς συμπτώματα/ ευρήματα από το αναπνευστικό



RF, anti-CCP (+++),
λοιπός ανοσολογικός
αρνητικός
ΤΚΕ 58, CRP 31 mg/l

DAS 28 → 7.17

**Υποπτοι τρίζοντες
βάσεων**

**Έναρξη
κορτικοστεροειδών με
σταδιακό tapering εν
αναμονεί λοιπού
ελέγχου**

Παρουσίαση Περιστατικού –Περαιτέρω Έλεγχος

- ✓ Διενεργήθηκε απεικόνιση με HRCT θώρακος και άνω κάτω κοιλίας λόγω ιστορικού κακοήθειας και λόγω υψηλού κινδύνου ILD



Ευρήματα:

Παρατηρείται πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού δικτύου κύρια στην περιφέρεια του πνευμονικού παρεγχύματος με περιοχές υφής θαμβής υάλου - με δικτυωτή απεικόνιση και επίταση κύρια στα κάτω πνευμονικά πεδία, πιθανά στο πλαίσιο αλλοιώσεων διάμεσης πνευμονοπάθειας. Σημειώνονται επίσης, βρογχεκτασίες, καθώς και συρρέουσες εμφυσηματικές αλλοιώσεις κύρια στην περιφέρεια των κάτω λοβών και λιγότερο στην περιφέρεια των άνω λοβών, πιθανά στο πλαίσιο παρουσίας μελικηρήθρας (ινώδεις αλλοιώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας;).

Πάχυνση του τοιχώματος των περιφερικών βρογχικών κλάδων.

Σημειώνεται επίσης ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος με περιοχές αυξημένης και μειωμένης πυκνότητας.

Παρατηρούνται ολιγάριθμες οζώδεις αλλοιώσεις, η μεγαλύτερη εκ των οποίων στον δεξιό μέσο λοβό διαμέτρου 3 χιλ.(σειρά 3, εικόνα 253), έτερες αποτιτανωμένες αλλοιώσεις η μεγαλύτερη εκ των οποίων στον δεξιό άνω λοβό διαμέτρου 4,5 χιλ. (σειρά 3, εικόνα 230).

- ✓ FVC > 80%, DLCO 69%

Σύγκριση μοντέλων παραγόντων κινδύνου

	Juge et al ¹	Paulin et al ²	Narváez et al ³	Koduri et al ⁴
Study type	Prospective cross-sectional	Prospective case-control	Delphi consensus based on SLR*	Retrospective case-control
Location	France	Argentina	Spain	UK
Study population	RA 10-year duration with no pulmonary symptoms (consecutive recruitment; N=252)	RA (consecutive recruitment; N=118)	RA with suspect ILD	RA with suspect ILD (consecutive recruitment; N=430)
Risk factor included in predictive model				
Sex	✓	✓	✓	
Smoking		✓	✓	✓
Age			✓	
Age at RA onset	✓		✓	✓
MUC5B allele	✓		✓	
Extra-articular manifestations		✓		
Disease activity indices (DAS 28 or CDAI)	✓	✓	✓	✓
Other markers of disease activity (CCP, RF, ESR)		✓	✓	✓

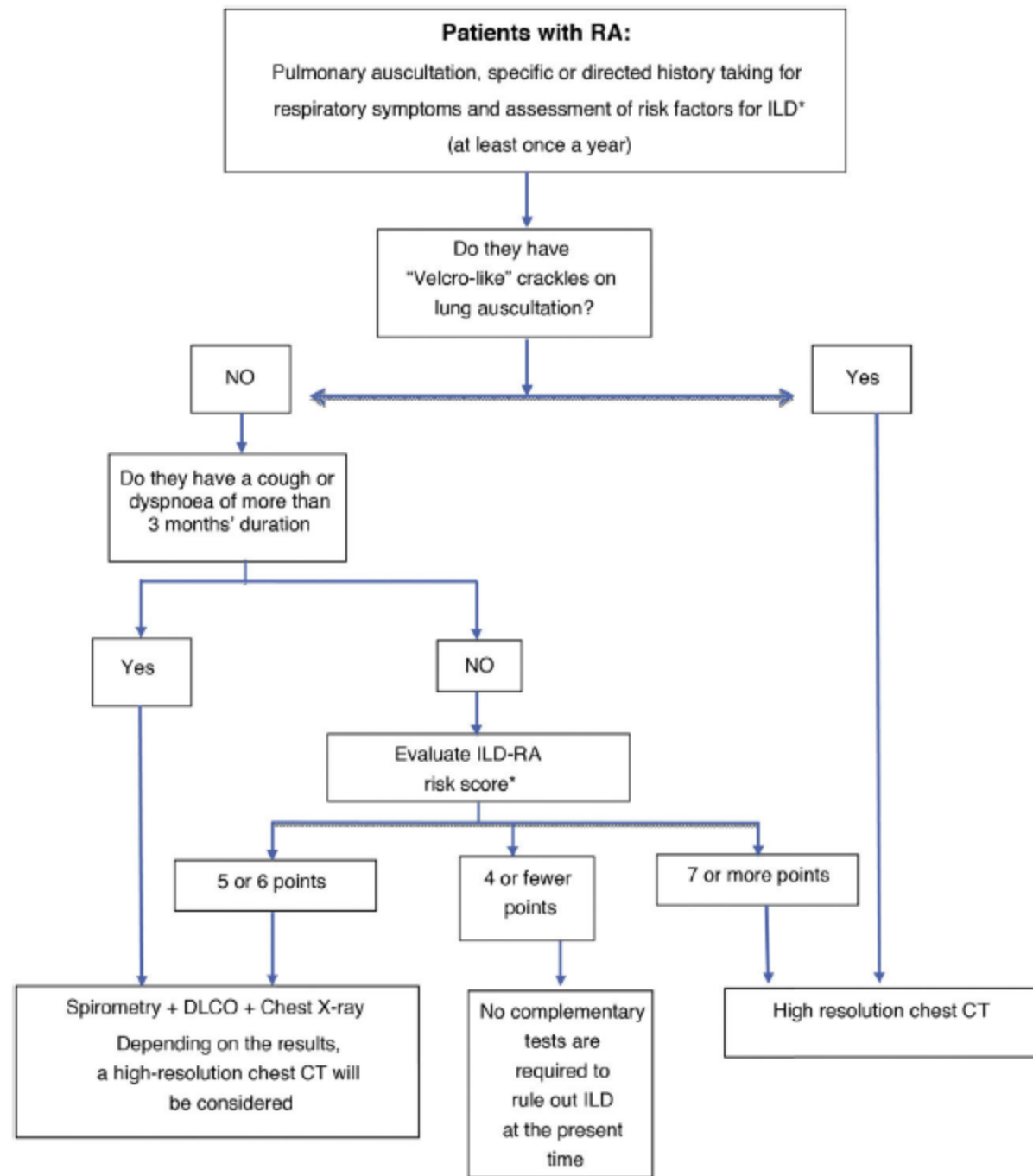
Original Article

Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology[☆]



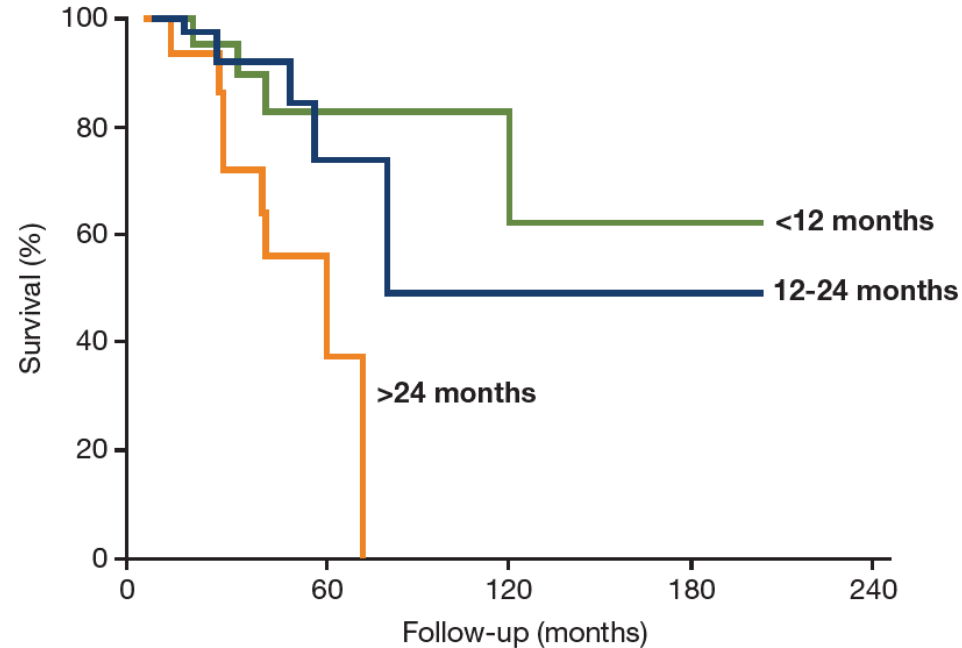
Javier Narváez,^{a,*,1} Myriam Aburto,^{b,1} Daniel Seoane-Mato,^c Gema Bonilla,^d Orlando Acosta,^e Gloria Candelas,^f Esteban Cano-Jiménez,^g Iván Castellví,^h José María González-Ruiz,ⁱ Héctor Corominas,^h Belén López-Muñoz,^j María Martín-López,^k Alejandro Robles-Pérez,^l Natalia Mena-Vázquez,^m José Antonio Rodríguez-Portal,ⁿ Ana María Ortiz,^o Cristina Sabater-Abad,^p Isabel Castrejón,^q Raquel dos Santos,^r Sandra Garrote-Corral,^s Jesús Maese,^t Lucía Silva-Fernández,^u Santos Castañeda,^{o,v,2} Claudia Valenzuela^{w,2}

- ERS/ EULAR → **could** be screened
- BSR → **should** be screened (low quality data)



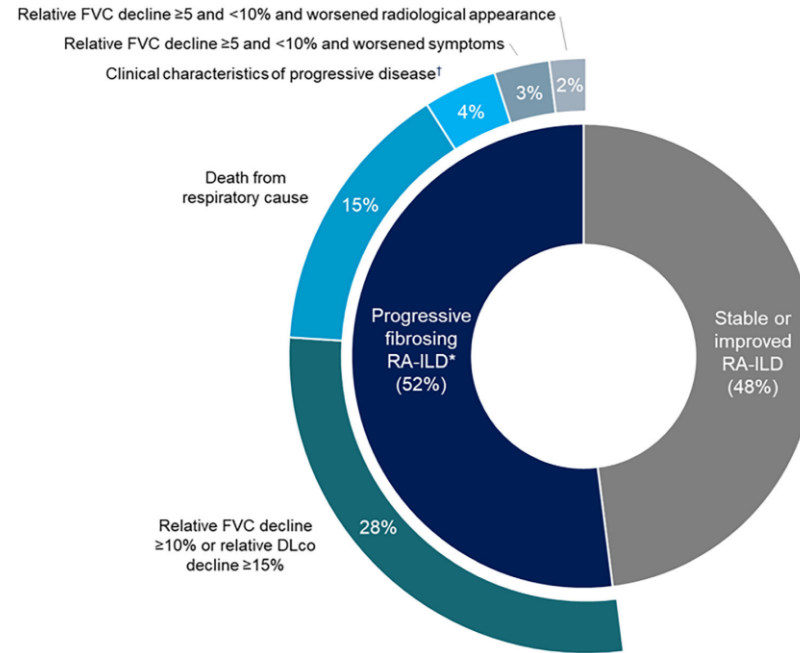
Πρόγνωση & Παρακολούθηση

Cross-sectional study of survival in patients with RA-ILD according to diagnostic delay of ILD in Spain (N=106)



Number at risk					
<12 months	60	4	2	2	0
12-24 months	24	8	2	2	0
>24 months	17	2	0	0	0

✓ 10ετής θνητότητα 60.1% RA-ILD vs. 34.5% RA-non ILD
(Kwon 2021, Hambly 2022, Denis 2022)



*Relative decline in FVC $\geq 10\%$, relative decline in DLco $\geq 15\%$, or worsened symptoms or radiological appearance accompanied by relative decline in FVC ≥ 5 to $< 10\%$.
[†]Lung transplant or oxygen therapy and severely impaired DLco but insufficient pulmonary function data.

Cano-Jiménez et al. Sci Rep 2021;11:9184

Hyldgaard C et al. Ann Rheum Dis 2017

Hyldgaard C et al. Respiration 2019

Gochuico BR et al. Arch Intern Med 2008

Zamora-Legoff JA et al. Arthritis Rheum 2017

Παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση και θνητότητα

TABLE 4 Risk factors for poor outcome, defined as disease progression and death, in patients with connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung disease (ILD) and rheumatoid arthritis (RA)-associated ILD			
	SSc [#]	RA [#]	IIM ^{#,¶}
Demographics	• Older age • Male sex • African American ethnicity	• Older age at RA onset • Male sex	
Circulating markers	• Elevated ESR, CRP • ATA-I	• Anti-CCP, RF	• Elevated ferritin • Anti-MDA-5, anti-synthetase
Pulmonary function/markers	• Baseline PFTs (FVC, D_{LCO})	• Baseline PFTs (low FVC and/or D_{LCO})	
Imaging/histology	• Higher extent of ILD on HRCT	• UIP and probable UIP HRCT/histological patterns • Higher extent of ILD on HRCT	• Higher extent of ILD on HRCT and ILD pattern on HRCT
Extrapulmonary involvement	• Recent onset of SSc with rapid skin progression, more extensive skin fibrosis (mRSS)	• Higher articular disease activity	

RA-ILD monitoring

Assess prognosis, risk of progression and disease severity at every visit

High risk

Low risk

Indication of progression

	High risk		Low risk		Indication of progression
Disease duration	<1–2 years	>2 years	<1–2 years	>2 years	Anytime
Lung function test (FVC and D_{LCO})	Every 3–6 months	Every 6–12 months	Every 6–12 months	Every 12 months	Conduct
HRCT (pattern and extent)	Every 12 months	Every 12 months	After 2 years	Clinical indication	Conduct
6MWD and O ₂ desaturation	Every 6–12 months	Every 6–12 months	Every 12 months	Every 12 months	Conduct
Patient-reported outcome measures	Every 6–12 months	Every 6–12 months	Every 12 months	Every 12 months	Conduct

Conditional recommendation Usual clinical practice

Θεραπεία –Ερωτήματα

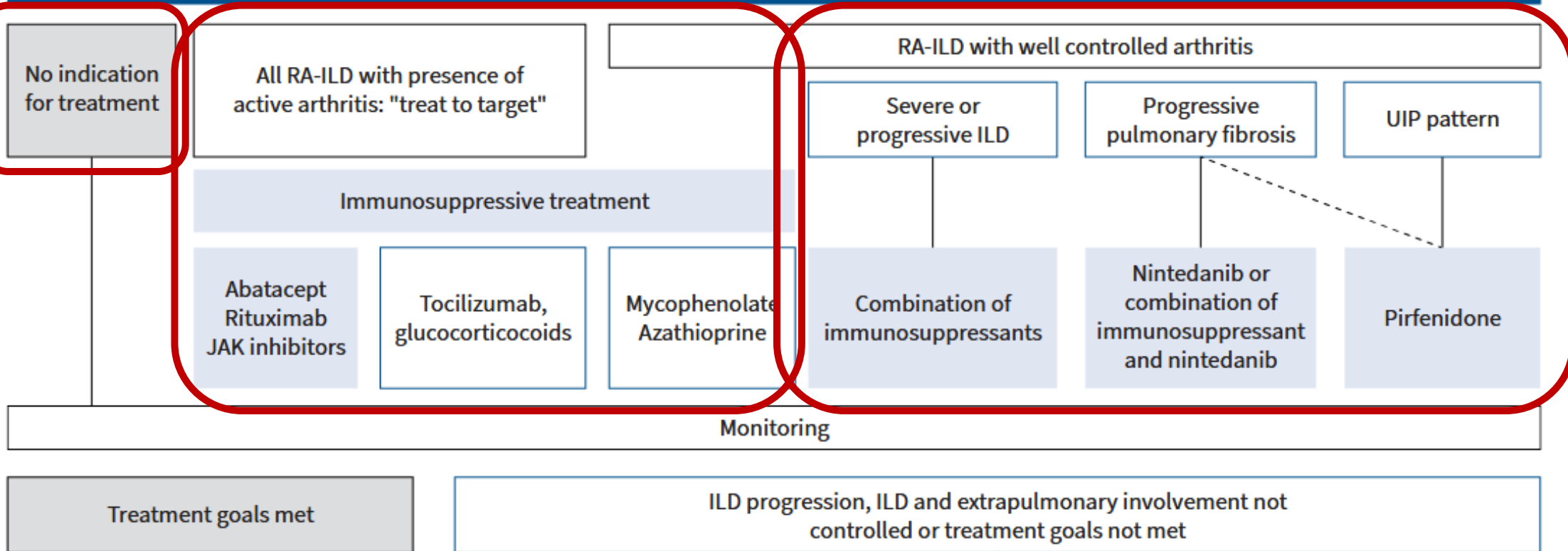
➤ Πότε έναρξη αγωγής?

- ✓ Σε ασθενείς με συμπτωματολογία
- ✓ Σε ασθενείς που εμφανίζουν ήδη προοδευτική επιδείνωση νόσου (PFTs ή/ και HRCT)
- ✓ Ασθενείς με ασυμπτωματική και σταθερή νόσο → Χρήση παραγόντων κινδύνου και εξατομικευμένη απόφαση

➤ DMARDs vs. Αντιινωτικά vs. Συνδυαστική θεραπεία

➤ Πότε αλλαγή ή προσθήκη αγωγής?

Treatment of RA-ILD



Conditional recommendation
Usual clinical practice

Βραχείας διάρκειας χρήση κορτικοστεροειδών. Μελέτες δείχνουν αυξημένη θνητότητα από λοιμώξεις αναπνευστικού (Scott et al, ARD 2014; IPF Group, NEJM 2014)

RA-ILD 'predominantly fibrotic' - UIP

- In people with RA-ILD and active arthritis, articular disease should be managed according to national guidelines, taking account of overall risks and benefits for each individual. (1B, SoA 98%).
- In RA-ILD where the HRCT pattern is predominantly fibrotic (e.g. UIP/probable UIP) rather than inflammatory (eg. NSIP/OP), we recommend against glucocorticoids as part of their SARD-ILD management. (1D, SoA 96%).
- Nintedanib and/or nerandomilast are recommended in predominantly fibrotic RA-ILD with progressive pulmonary fibrosis. (1C, 98%).
- Pirfenidone can be considered in people with RA-ILD and a fibrotic pattern of >10% on HRCT. (2C, SoA 96%).
- A reduction in the standard dosage of antifibrotic is recommended if tolerance is poor. (1C, SoA 96%).



British Society for
Rheumatology

Annual Conference
28-30 April 2026

RA-ILD 'predominantly inflammatory' – NSIP/OP

1. Initial management of inflammatory RA-ILD should include glucocorticoids with early introduction of immunosuppressive therapy (see section 2.2. above). (1C, SoA 98%).
2. Rituximab is recommended in people with RA-ILD for treatment of both active joint disease and RA-ILD. (1C, SoA 99%).
3. MMF may be considered in the treatment of RA-ILD where articular disease is otherwise controlled. (2C, SoA 97%).
4. Azathioprine may be considered as an alternative to MMF where articular disease is otherwise controlled and MMF is contraindicated or not tolerated. (2D, SoA 95%).
5. In the presence of active articular disease and RA-ILD, where rituximab is contraindicated or there has been progression of ILD despite optimal immunosuppressive therapy, abatacept, JAK inhibitors or tocilizumab may be considered (2D, SoA 97%).
6. In severe or rapidly progressive inflammatory RA-ILD, induction treatment with cyclophosphamide may be considered. (2D, SoA 98%).
7. Some people with RA may receive anti-TNF agents for treatment of their articular disease and these can be continued in the presence of stable ILD after clinical review (2C, SoA 97%).
8. Methotrexate may be used for the management of articular or extra-articular RA complications in people with mild and stable ILD. (2D, SoA 98%).



Ο Ρόλος τη Μεθοτρεξάτης

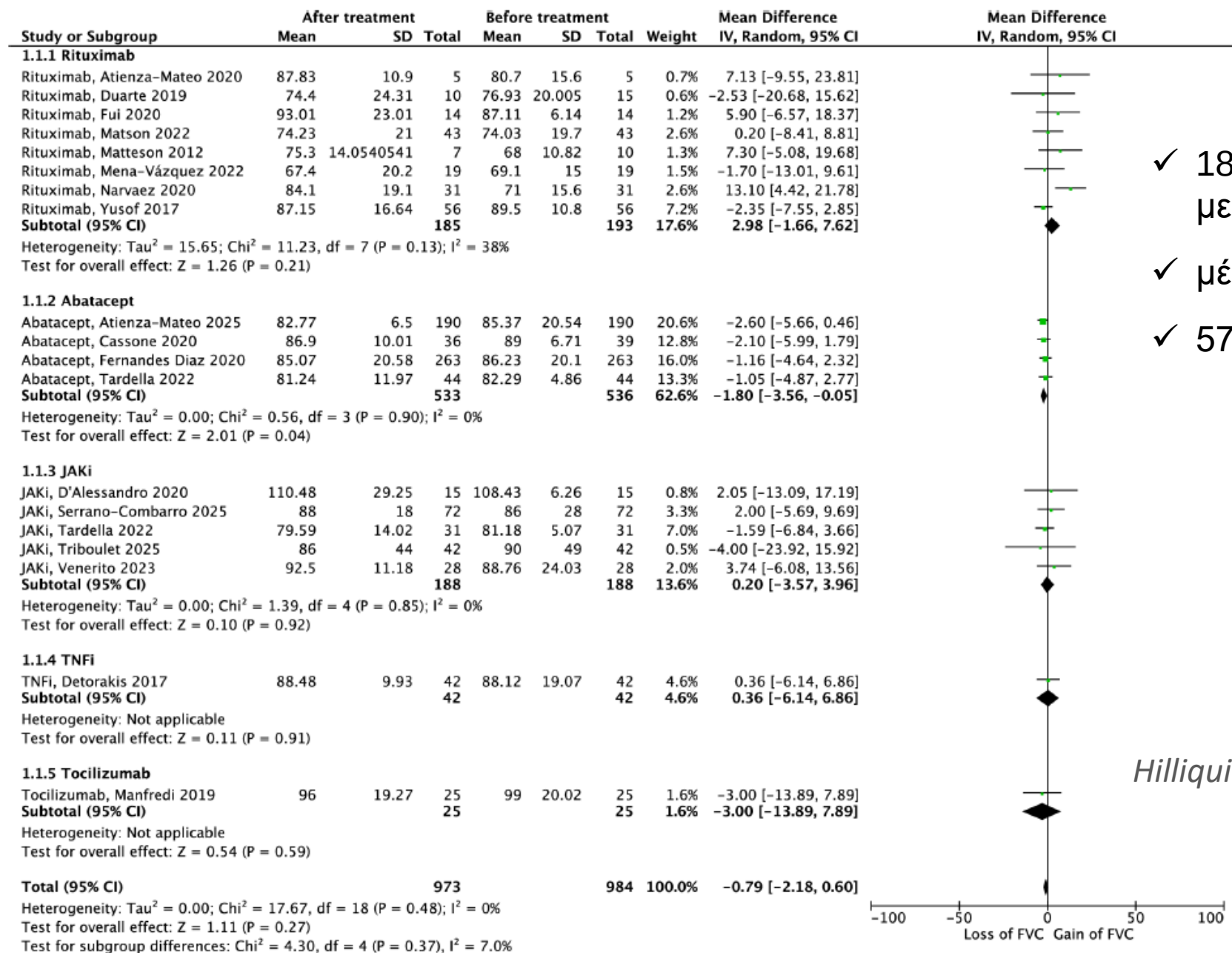
➤ Χορήγηση MTX?

- ✓ Πνευμονίτιδα εξαιρετικά σπάνια (<0.5%)
- ✓ Δεν επιβεβαιώνεται επιδείνωση RA-ILD σε χρήση MTX σε πολλαπλές μεταanalύσεις
 - Μεταανάλυση 22 μελετών (*Conway et al, Arthr Rheumatol 2014*)
 - Μεταανάλυση 16 μελετών με >36000 ασθενείς (*Mahmoud et al, Rheumatology 2026*)
 - Μεταανάλυση 40 μελετών με 486 465 ασθενείς με RA και 3,928 περιπτώσεις ILD → πιθανός προστατευτικός ρόλος MTX (*Zhang et al, Semin Arthr Rheum 2024*)

Θεραπεία – anti-TNF

Αντικρουόμενα δεδομένα

- ✓ Αναδρομική μελέτη 11219 ασθενών → χωρίς διαφορά μεταξύ anti-TNF, abatacept, tocilizumab και RTX στον κίνδυνο εμφάνισης ILD (*Curtis et al. Arthritis Research & Therapy 2015*)
- ✓ Προοπτική case– control μελέτη 58 RA-ILD ασθενών (TNFi vs. non-TNFi biologics (ABA, TOC)) → επίπτωση εξάρσεων ILD 30.4% (14/46) vs. 0% (0/12) ($p = 0.024$) (*Nakashita et al., Arthr Rheumatol 2012*)
- ✓ Προοπτική μελέτη 70 ασθενών για 24 μήνες → καμία συσχέτιση anti-TNF και επιδείνωση ILD vs. Μειωμένο ρίσκο επιδείνωσης των non– anti-TNF (*Mena-Vazquez et al, Clin Rheumatol 2020*)
- ✓ Μεταανάλυση 40 μελετών με 486 465 ασθενείς με RA και 3,928 περιπτώσεις ILD → anti-TNF χωρίς αύξηση κινδύνου (*Zhang et al, Semin Arthr Rheum 2024*)



✓ 18 μελέτες παρατήρησης
με 956 ασθενείς

✓ μέση ηλικία 65 έτη

✓ 57% γυναίκες

Hilliquin et al, RMD Open 2026

Figure 2 Results of a meta-analysis on forced vital capacity (FVC). JAKi, Janus kinase inhibitors; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis

Tarun Krishna Boppana , Saurabh Mittal , Karan Madan , Anant Mohan ,
Vijay Hadda , Randeep Guleria 

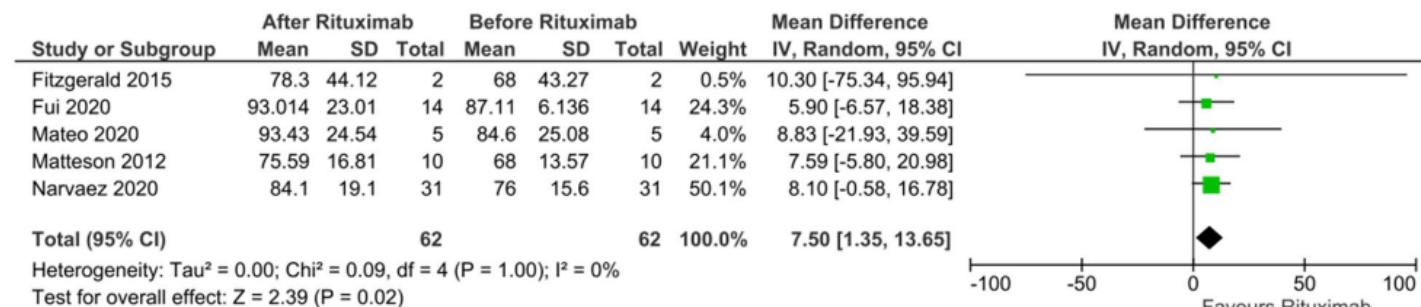


Figure 3. The pooled analysis for the change in %-predicted FVC following rituximab therapy in RA-ILD.

SD: Standard deviation; CI: Confidence interval; FVC: Forced vital capacity; RA: Rheumatoid arthritis; ILD: Interstitial lung disease.

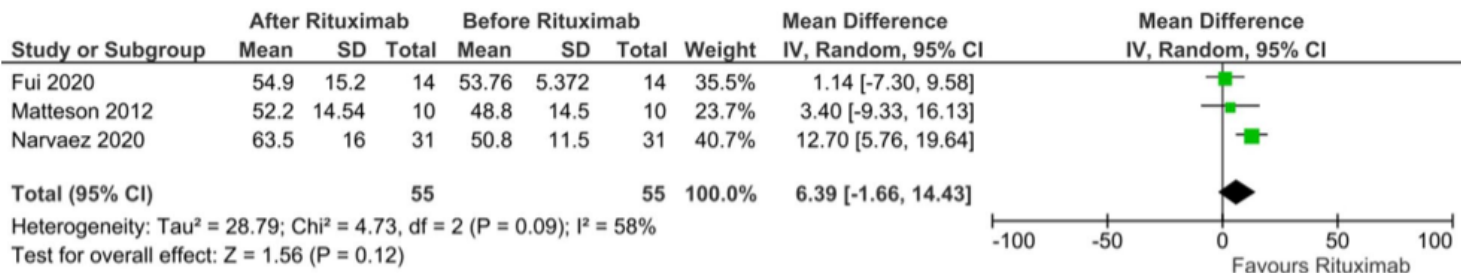


Figure 4. The pooled analysis for the change in %-predicted DLCO following rituximab therapy in RA-ILD.

SD: Standard deviation; CI: Confidence interval; DLCO: Diffusion capacity of lungs for carbon monoxide; RA: Rheumatoid arthritis; ILD: Interstitial lung disease.

✓ Μεταανάλυση 15
μελετών (11
αναδρομικές και 4
προοπτικές)

✓ 314 περιπτώσεις
ασθενών

✓ Σταθεροποίηση/
βελτίωση ILD → effect
size 0.88 (95% CI 0.76–
0.96, $p = 0.02$)

Βελτίωση κατά 7.5%, $p = 0.02$

Βελτίωση κατά 6.4%, $p = 0.12$

Θεραπεία – Abatacept

- 2 Προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες 57 & 263 RA-ILD ασθενών (*Fernandez-Diaz et al, Rheumatology (Oxford) 2020; Mena-Vázquez et al, Biomedicines 2022*)
 - ✓ Σταθεροποίηση παραμέτρων → δύσπνοια (MMRC) (91.9%); FVC (87.7%); DLCO (90.6%); και HRCT (76.6%); 71.9% βελτίωση/ σταθεροποίηση
- Και σε άλλες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες 72-80% σταθεροποίηση ή βελτίωση PFTs

Θεραπεία – Tocilizumab

- **Ανεπαρκή και αντικρουόμενα δεδομένα.**
 - ✓ Υπεροχή σε σχέση με anti-TNF ως προς την πρόοδο ILD, 76% βελτίωση/ σταθεροποίηση **vs.** Άλλες μελέτες επιδείνωση ή νέα επεισόδια ILD
(*Nakashita et al, BMJ Open 2014; Manfredi et al, Intern Med J 2020*)

Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis

Javier Narváez ^{a,1}  , Martí Aguilar-Coll ^{a,1}, Montserrat Roig-Kim ^a, Pol Maymó-Paituvi ^a,
Judith Palacios-Olid ^a, Joan Miquel Nolla ^a, Dídac Llop ^b

Θεραπεία – JAK Κινάσες

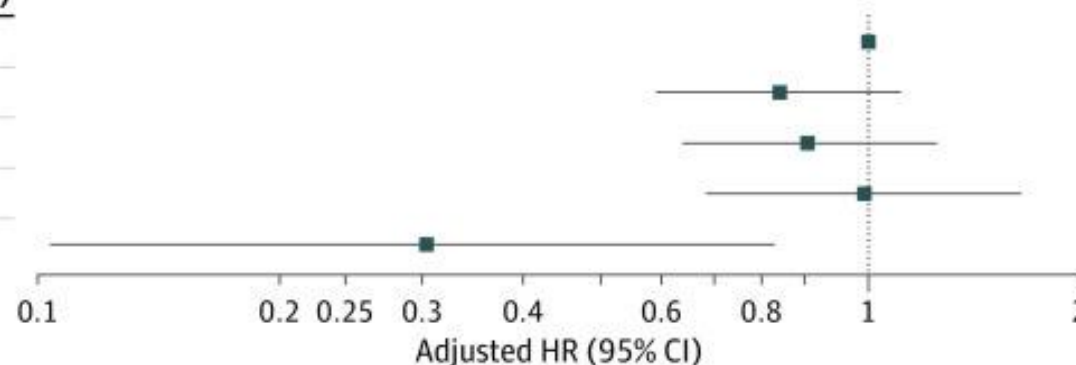
- ✓ 7 μελέτες για ήδη υπάρχουσα RA-ILD & 3 μελέτες για τον κίνδυνο εμφάνισης de novo ILD σε RA patients υπό JAKi.
- ✓ 183 ασθενείς με RA-ILD → αύξηση 2.07 % στο %pFVC και 3.12 % στο %pDLCO ($p < 0.001$)
- ✓ Βελτίωση HRCT στο 11 % των ασθενών
- ✓ Κίνδυνος de novo ILD → επίπτωση 0.20 per 1000 person-years
- ✓ Παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με abatacept και rituximab

Incidence of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

[Matthew C Baker](#)^{1,✉}, [Yuhan Liu](#)², [Rong Lu](#)², [Janice Lin](#)¹, [Jason Melehani](#)^{1,3}, [William H Robinson](#)^{1,4}

- ✓ Πολυκεντρική αναδρομική μελέτη με 28559 RA ασθενείς υπό b/tsDMARD, χωρίς γνωστή ILD
- ✓ IR/ 1000 person-years για ILD → 3.43 (95% CI 2.85-4.09) για adalimumab, 4.46 (95% CI 3.44-5.70) για abatacept, 6.15 (95% CI 4.76-7.84) για rituximab, 5.05 (95% CI 3.47-7.12) για tocilizumab, και 1.47 (95% CI 0.54-3.27) για tofacitinib.
- ✓ Tofacitinib vs. Adalimumab → 68% χαμηλότερο ρίσκο για ILD (adjusted hazard ratio [aHR] 0.31; 95% CI, 0.12-0.78; $P = .009$) αλλά και σε σύγκριση με τα υπόλοιπα bDMARDs

Treatment cohort	Adjusted HR (95% CI)
Adalimumab	1 [Reference]
Abatacept	0.79 (0.57-1.09)
Rituximab	0.85 (0.61-1.20)
Tocilizumab	0.99 (0.65-1.50)
Tofacitinib	0.31 (0.12-0.78)



Αντιινωτικά

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

K.R. Flaherty, A.U. Wells, V. Cottin, A. Devaraj, S.L.F. Walsh, Y. Inoue, L. Richeldi, M. Kolb, K. Tetzlaff, S. Stowasser, C. Coeck, E. Clerisme-Beaty, B. Rosenstock, M. Quaresma, T. Haeufel, R.-G. Goeldner, R. Schlenker-Herceg, and K.K. Brown, for the INBUILD Trial Investigators*

THE LANCET Respiratory Medicine

ARTICLES · Volume 11, Issue 1, P87-96, January 2023

Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study

[Joshua J Solomon, MD](#)^{a,*} · [Sonye K Danoff, MD](#)^{c,*} · [Felix A Woodhead, MD](#)^{d,*} · [Shelley Hurwitz, PhD](#)^e · [Rie Maurer, MD](#)^e · [Ian Glaspole, MD](#)^f ·

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis

Toby M. Maher, M.D.,^{1,2} Shervin Assassi, M.D.,³ Arata Azuma, M.D.,^{4,5} Vincent Cottin, M.D.,⁶ Anna-Maria Hoffmann-Vold, M.D.,^{7,8} Michael Kreuter, M.D.,^{9,10} Justin M. Oldham, M.D.,¹¹ Luca Richeldi, M.D.,¹² Claudia Valenzuela, M.D.,¹³ Marlies S. Wijsenbeek, M.D.,¹⁴ Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D.,¹⁵ Carl Coeck, M.D.,¹⁶ Hui Gu, Ph.D.,¹⁷ Ivana Ritter, M.D.,¹⁵ Arno Schlosser, M.Sc.,¹⁸ Susanne Stowasser, M.D.,¹⁵ Florian Voss, Ph.D.,¹⁹ Gerrit Weimann, M.D.,¹⁵ Donald F. Zoz, M.D.,²⁰ and Fernando J. Martinez, M.D.,²¹ for the FIBRONEER-ILD Trial Investigators*



Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial

Eric L. Matteson¹ · Martin Aringer² · Gerd R. Burmester³ · Heiko Mueller⁴ · Lizette Moros⁵ · Martin Kolb⁶

✓ Υποομάδα 89 RA-ILD ασθενών → dFVC -82.6 mL/year nintedanib vs. -199.3 mL/year placebo ($p = 0.037$)

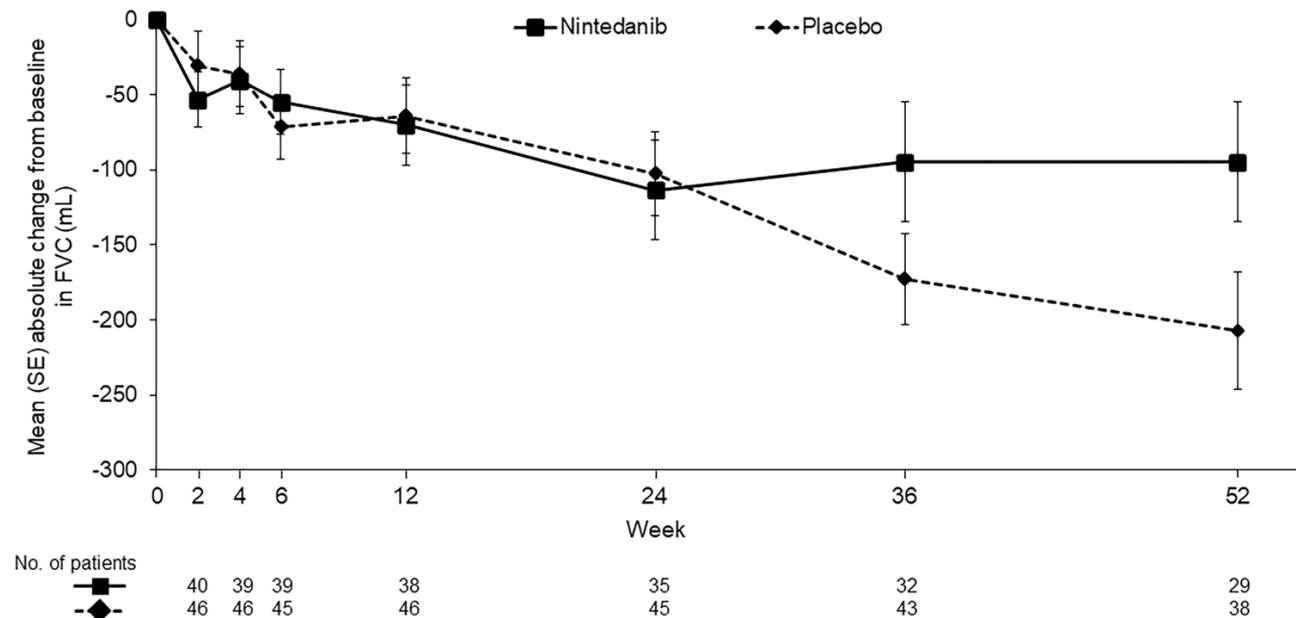
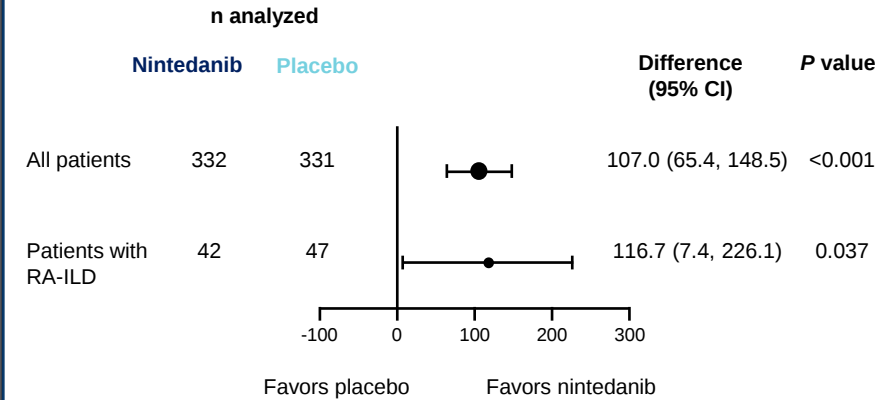
✓ Μείωση του dFVC κατά 60%

✓ Ανεξάρτητα από λήψη DMARDs, GCs

✓ Παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ UIP και λοιπών προτύπων

✓ Συνηθέστερη ΑΕ → διάρροια 61.9%

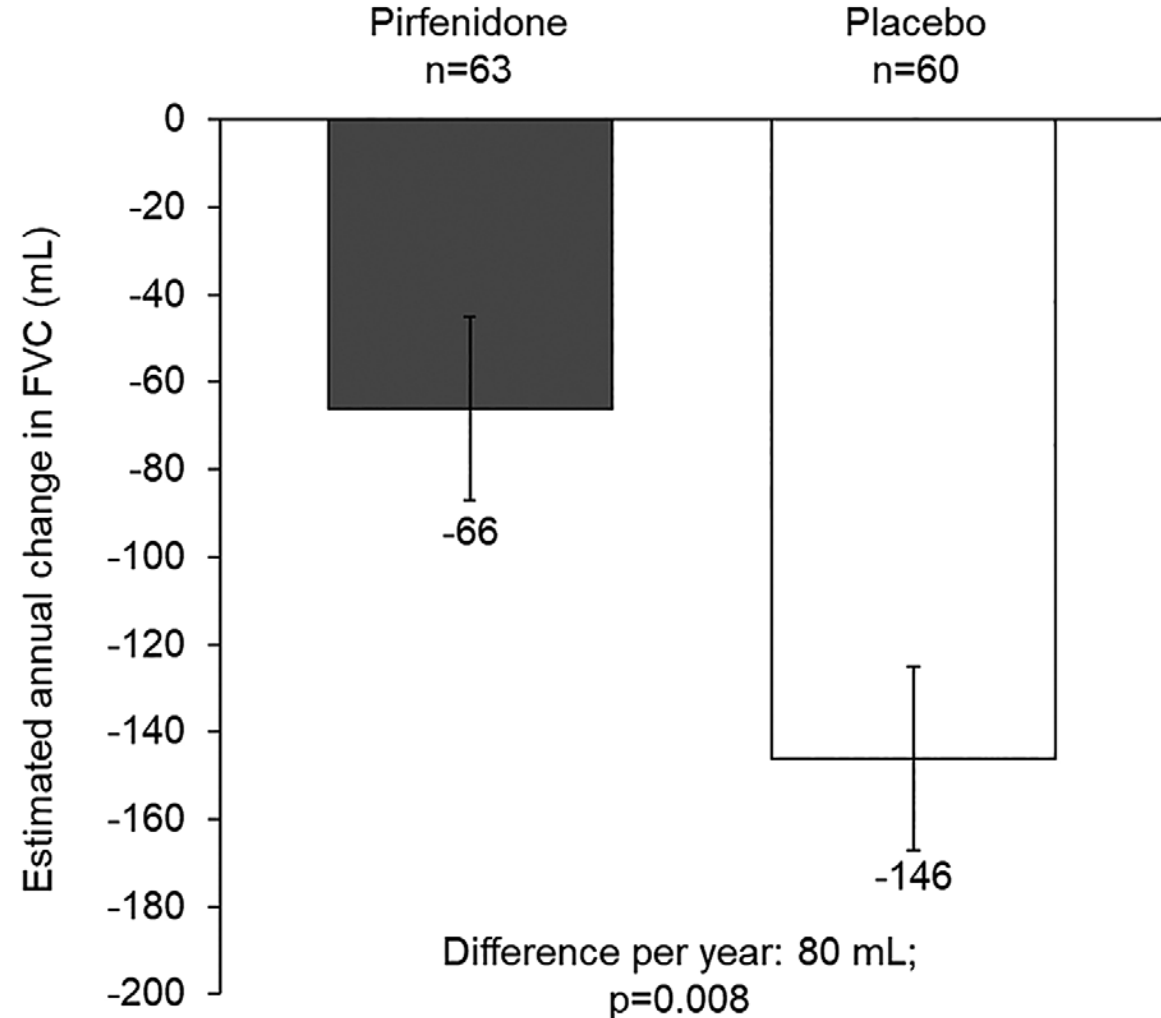
Rate of decline in FVC (mL/year) over 52 weeks in patients with progressive fibrosing RA-ILD in INBUILD® (n=89)*¹



Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study

[Joshua J Solomon, MD^{a,*}](#) · [Sonye K Danoff, MD^{c,*}](#) · [Felix A Woodhead, MD^{d,*}](#) · [Shelley Hurwitz, PhD^e](#) · [Rie Maurer, MD^e](#) · [Ian Glaspole, MD^f](#) · [et al](#) [Show more](#)

- ✓ Διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με RA-ILD και >10% ίνωση σε HRCT
- ✓ Primary endpoint δεν επετεύχθη ($p=0.48$)
- ✓ Απόλυτο FVC (-66 vs -146 ; $p=0.0082$)
- ✓ FVC% (-1.02 vs -3.21 ; $p=0.0028$)
- ✓ Επίδραση της πιρφενιδόνης στους UIP ασθενείς $\rightarrow$ dFVC -43 mL versus -169 mL



Effectiveness and Tolerability of Antifibrotics in Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease

Pierre-Antoine Juge¹, Keigo Hayashi¹, Gregory C McDermott¹, Kathleen MM Vanni¹, Emily Kowalski¹, Grace Qian¹, Katarina Bade¹, Alene Saavedra¹, Philippe Dieudé^{2,3}, Paul F Dellaripa¹, Tracy J Doyle⁴, Jeffrey A Sparks¹

The Journal of Rheumatology 2025;xx:xxxx
doi:10.3899/jrheum.2024-0976
First Release January 15 2025



Nintedanib in Rheumatoid Arthritis–Related Interstitial Lung Disease: Real-World Safety Profile and Risk of Side Effects and Discontinuation

Marco Sebastiani¹ , Gemma Lepri², Claudia Iannone³, Emanuele Bozzalla Cassione⁴, Giuliana Guggino⁵, Andrea lo Monaco⁶, Roberta Foti⁷, Marco Fornaro⁸, Maria Sole Chimenti⁹, Angelo Fassio¹⁰ , Simona Truglia¹¹, Francesca Cozzini¹², Antonio Carletto¹⁰, Alessandro Giollo¹³, Addolorata Corrado¹⁴, Chiara Bazzani¹⁵, Serena Guiducci², Ennio Favalli³ , Serena Bugatti⁴, Florenzo Iannone⁸ , Roberto Caporali³, and Andreina Manfredi¹²

Real World Data

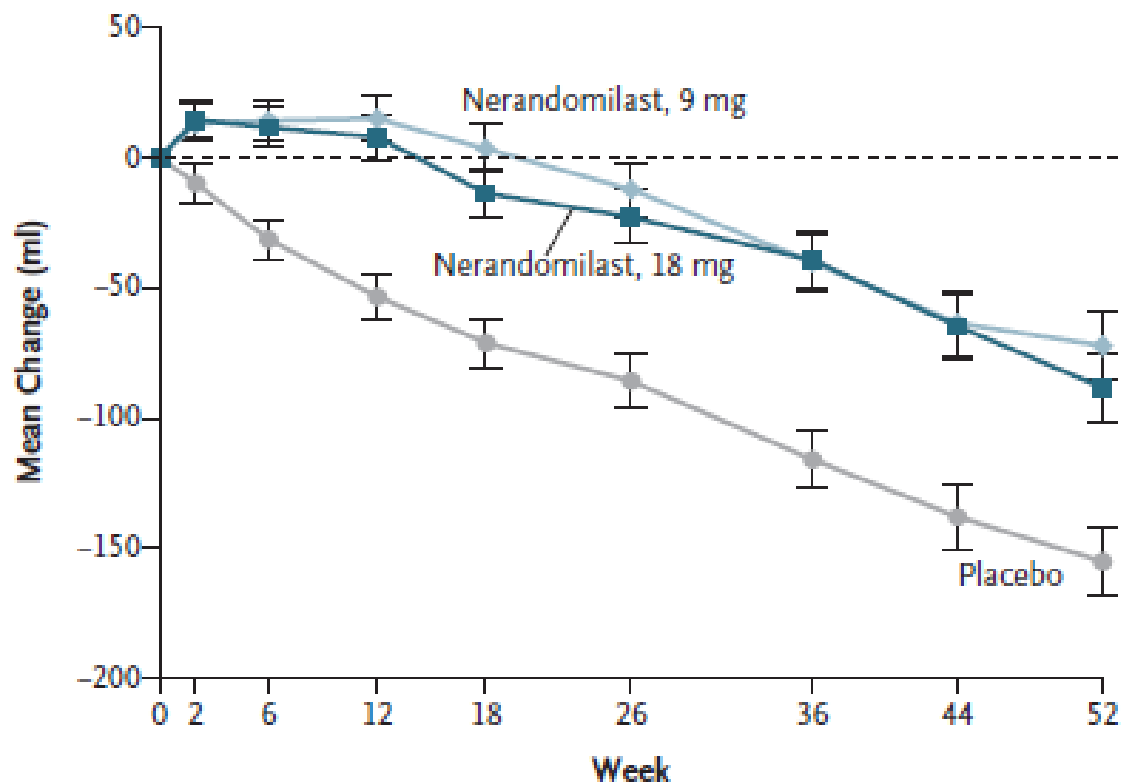
ORIGINAL ARTICLE

Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis

Toby M. Maher, M.D.,^{1,2} Shervin Assassi, M.D.,³ Arata Azuma, M.D.,^{4,5}
 Vincent Cottin, M.D.,⁶ Anna-Maria Hoffmann-Vold, M.D.,^{7,8}
 Michael Kreuter, M.D.,^{9,10} Justin M. Oldham, M.D.,¹¹ Luca Richeldi, M.D.,¹²
 Claudia Valenzuela, M.D.,¹³ Marlies S. Wijsenbeek, M.D.,¹⁴
 Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D.,¹⁵ Carl Coeck, M.D.,¹⁶ Hui Gu, Ph.D.,¹⁷
 Ivana Ritter, M.D.,¹⁵ Arno Schlosser, M.Sc.,¹⁸ Susanne Stowasser, M.D.,¹⁵
 Florian Voss, Ph.D.,¹⁹ Gerrit Weimann, M.D.,¹⁵ Donald F. Zoz, M.D.,²⁰ and
 Fernando J. Martinez, M.D.,²¹ for the FIBRONEER-ILD Trial Investigators*

- ✓ PDE4B αναστολέας με ανοσοτροποποιητική, αντινιωτική και αγγειακή δράση
- ✓ Nerandomilast 18 mg x 2 vs. 9 mg x 2 vs. placebo
- ✓ 1176 PPF ασθενείς
- ✓ 43.5% ήταν σε background nintedanib

B Change in FVC over Time in the Overall Trial Population



No. of Patients

Nerandomilast, 18 mg	379	380	364	349	338	330	321	324
Nerandomilast, 9 mg	386	379	365	361	348	333	326	325
Placebo	378	373	369	358	355	337	326	326



Treatment

Efficacy and safety of nerandomilast in patients with autoimmune disease-related progressive pulmonary fibrosis in the FIBRONEER-ILD trial

Anna-Maria Hoffmann-Vold^{1,2,*}, Shervin Assassi³, Vincent Cottin⁴, Michael Kreuter⁵, Claudia Valenzuela⁶, Marlies S Wijsenbeek⁷, Hui Gu⁸, Madhu Kanakapura⁹, Ivana Ritter⁹, Susanne Stowasser⁹, Gerrit Weimann⁹, Toby M Maher^{10,11}

- ✓ Nerandomilast 18 mg x 2 vs. 9 mg x 2 vs. placebo
- ✓ 325 autoimmune PPF ασθενείς, εκ των οποίων 118 ασθενείς με RA (36.3%)
- ✓ 111 (34.2%) ασθενείς υπό nintedanib
- ✓ 179 (55.1%) υπό DMARDs
- ✓ 58 patients (17.8%) υπό nintedanib + DMARDs

	RA-ILD		
	Placebo (n=32)	Nerando- milast 9 mg bid (n=45)	Nerando- milast 18 mg bid (n=41)
Any immunomodulatory medication (except prednisone)	21 (65.6)	29 (64.4)	30 (73.2)
Methotrexate	7 (21.9)	10 (22.2)	11 (26.8)
Azathioprine	0	3 (6.7)	2 (4.9)
Hydroxychloroquine sulphate	5 (15.6)	7 (15.6)	4 (9.8)
Hydroxychloroquine	2 (6.3)	6 (13.3)	2 (4.9)
Tacrolimus	1 (3.1)	0	0
Leflunomide	5 (15.6)	5 (11.1)	5 (12.2)
Ciclosporin	1 (3.1)	1 (2.2)	0
Abatacept	1 (3.1)	4 (8.9)	7 (17.1)
Methotrexate sodium	0	1 (2.2)	3 (7.3)
Iguratimod	0	3 (6.7)	1 (2.4)
Adalimumab	1 (3.1)	1 (2.2)	2 (4.9)
Colchicine	1 (3.1)	0	0

Αποτελέσματα

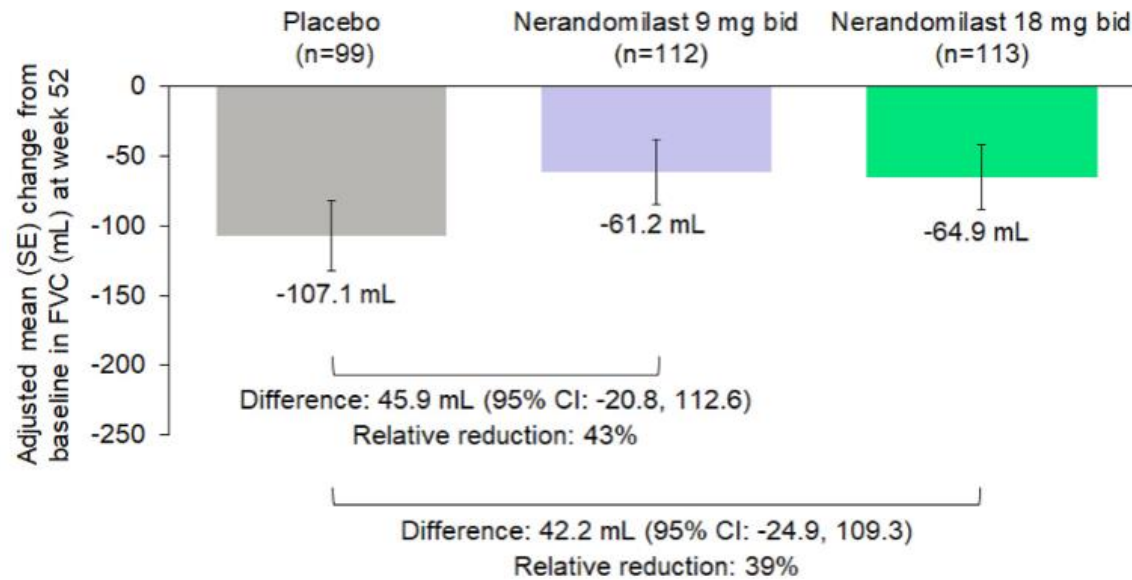


Figure 2. Change in FVC (mL) at week 52 in patients with autoimmune ILDs in the FIBRONEER-ILD trial. FVC, forced vital capacity; ILD, interstitial lung disease.

Βελτίωση ανεξάρτητη από:

- ✓ Χρήση DMARDs
- ✓ Nintedanib
- ✓ HRCT Pattern

Παρουσίαση Περιστατικού – Πορεία Νόσου

- ✓ Έναρξη Tocilizumab 162 mg sc. εβδομαδιαίως
- ✓ Στενή παρακολούθηση με PFTs 3-6 μήνες



Μετά από 6 μήνες

- ✓ Ανεπαρκής βελτίωση αρθρίτιδας
- ✓ Σταθερή πνευμονική λειτουργία (PFTs)
- ✓ Επιλογές → Abatacept, Rituximab, JAK-Kinase
- ✓ Πιθανές αντενδείξεις → ιστορικό κακοήθειας, anti-HBc positive, anti-HBs negative, HBsAg negative



- ✓ Έναρξη rinvoq 15 mg per os daily

Παρουσίαση Περιστατικού – Πορεία Νόσου (2)

Μετά από 6 μήνες

- ✓ Αρθρίτιδα σε ύφεση, σταθεροποίηση PFTs, χωρίς επιδείνωση συμπτωμάτων αναπνευστικού



Μετά από άλλους 6 μήνες

- ✓ Αναφερόμενη επιδείνωση βήχα και δύσπνοιας



- ✓ Διενέργεια νέων PFTs & HRCT → επιδείνωση ILD



- ✓ Έναρξη nintedanib 150 mg 1x2

Συμπεράσματα

- Ακρόαση όλων των ασθενών! – Συναξιολόγηση παραγόντων κινδύνου



- Treat to Target – DMARDs -Αντιινωτικά

- Οι συνδυασμοί είναι το μέλλον?



Ευχαριστώ για την Προσοχή σας!

