

TWARDZINA UKŁADOWA ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM CHOROBY ŚRÓDMIĄSZOWEJ PŁUC W POLSCE

EPIDEMIOLOGIA W LATACH 2008-2018

Autorzy:

dr Agnieszka Sznyk,

Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju

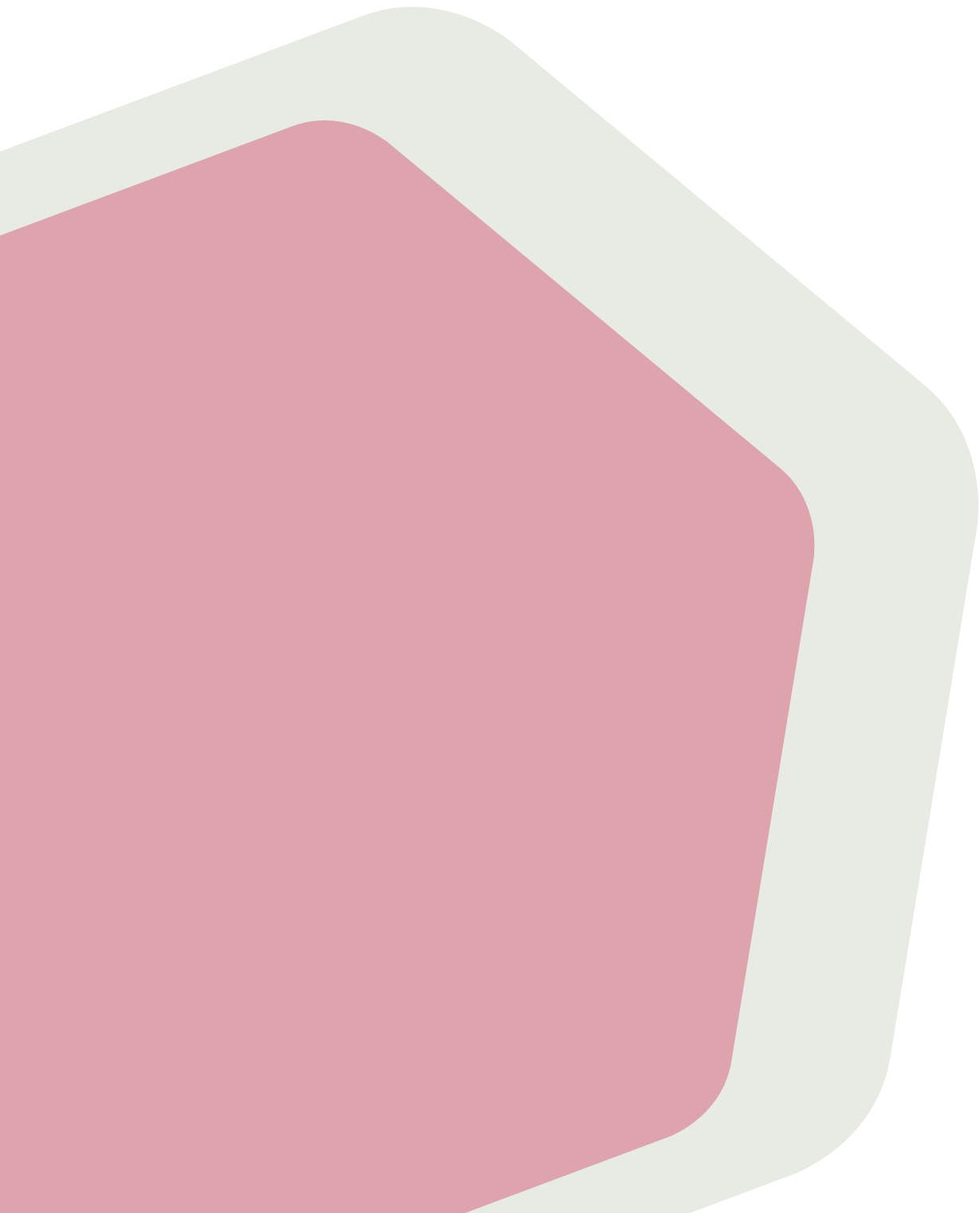
Hubert Bukowski,

Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran, MBA,

Specjalista pulmonologii, Szkoła Biznesu Politechniki
Warszawskiej, Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju

Listopad 2020



Recenzje

Twardzina układowa (TU) jest układową chorobą tkanki łącznej o złożonej etiopatogenezie, której istotą jest włóknienie skóry, tkanki podskórnej oraz narządów wewnętrznych. Częstość występowania twardziny waha się od 126 do 253 przypadków na 1 milion mieszkańców i jest 3-krotnie częstsza u kobiet. Szczyt zachorowalności na sklerodermię przypada na piątą dekadę życia. Kobiety chorują 3-krotnie częściej niż mężczyźni. Twardzina układowa charakteryzuje się różnorodnością obrazu klinicznego wynikającego z dysfunkcji wielonarządowej. W Polsce brak jest danych epidemiologicznych we wszystkich działach medycyny, w tym w reumatologii, dlatego poniższe opracowanie dotyczące oceny stanu epidemiologicznego twardziny układowej w Polsce jest bardzo cenne, zarówno z punktu widzenia naukowego, jak i systemowego.

Jest to pierwszy raport analizujący dane epidemiologiczne tego schorzenia w Polsce, w którym przedstawiono częstość występowania oraz chorobowość i zachorowalność w zależności od płci. W całym badanym okresie występowała znaczna przewaga liczebności chorych na twardzinę układową płci żeńskiej nad chorymi płci męskiej. Kształtowała się ona na poziomie od 82,5% do 84,3%. Taki rozkład płci jest zgodny z analizami populacji chorych na omawianą chorobę w innych krajach. Wykazano różnice regionalne w chorobowości wśród kobiet i mężczyzn, które należy uznać za znaczne.

Niemniej ważnym zagadnieniem było przedstawienie liczby chorych w poszczególnych województwach. Między innymi, województwa śląskie i łódzkie

(podlaskie, lubelskie) charakteryzują się najwyższymi wskaźnikami liczby chorych na twardzinę układową w stosunku do populacji. Na drugim biegunie znajdują się województwa z rejonu południowo-zachodniego – dolnośląskie, lubuskie, a w szczególności opolskie, gdzie chorobowość stanowi około połowy tego wskaźnika dla całej Polski.

Zajęcie płuc w przebiegu twardziny układowej w latach 2008-2018 spadło, co należy uznać za zaskakujące. Proporcja chorych, u których stwierdzono śródmiąższową chorobę płuc zmniejszyła się z 14,7% w 2008 r. do 9,6% w 2018 r. W badanym okresie liczba chorych ustabilizowała się na poziomie ok. 500 pacjentów w skali całego kraju.

Należy uznać, że przedstawione dane epidemiologiczne uzyskane na podstawie bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia skłaniają do zadania pytań mogących przynieść korzyści zarówno z punktu widzenia pacjenta, lekarza jak i płatnika.



prof. dr hab. n. med.
Marek Brzosko

Prezes Polskiego Towarzystwa
Reumatologicznego,
Konsultant Krajowy
w dziedzinie reumatologii



dr hab. n. med. prof.
nadzw. Wojciech
Piotrowski

Klinika Pneumonologii
i Alergologii, I Katedra Chorób
Wewnętrznych, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

Niniejszy dokument jest pierwszym tego typu opracowaniem w Polsce. Pozykanie wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących chorób rzadkich to bardzo trudne zadanie. Dlatego podjęcie się przez autorów niniejszego opracowania oceny częstości występowania choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny jest szczególnie cenne. Analiza piśmiennictwa światowego wskazuje, że zmiany w płucach w przebiegu wszystkich chorób tkanki łącznej stanowią około 20% wszystkich chorób śródmiąższowych diagnozowanych w pulmonologicznych ośrodkach referencyjnych¹. Wśród tych chorób twardzina układowa stanowi znaczący odsetek. Szczególne znaczenie problemu wynika również z faktu, że manifestacja płucna jest szczególnie częsta w tej jednostce chorobowej, a postępujące włóknienie śródmiąższowe płuc jest główną przyczyną zgonu chorych na twardzinę. Dodatkowym problemem u części chorych, niezależnym od choroby śródmiąższowej, jest tętnicze nadciśnienie płucne.

Ocena występowania zmian w płucach w przebiegu twardziny, a także znaczenia tego problemu w praktyce klinicznej w dużej mierze zależy od profilu pacjentów diagnozowanych w miejscu prowadzenia badania i od specjalizacji ośrodka. W ośrodkach o profilu reumatologicznym, gdzie kierowani są chorzy z tym rozpoznaniem, niezależnie od pierwotnej manifestacji klinicznej, częstość występowania choroby śródmiąższowej będzie zapewne znacznie niższa niż w ośrodkach o profilu pulmonologicznym, choć zapewne bardziej zbliżona do rzeczywistości. Pulmonolodzy zajmujący się chorobami śródmiąższowymi mają znacznie częściej kontakt z pacjentami, u których zmiany w płucach są początkowo dominującą, a nawet jedyną manifestacją choroby. U wielu chorych inne cechy kliniczne pojawiają się niejednokrotnie

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1811-1823

w odległym czasie, często po wielu latach obserwacji². Są wśród nich chorzy z określonymi cechami choroby autoimmunologicznej, które jednak nie są wystarczające do rozpoznania choroby układowej (IPAF – *interstitial pneumonia with autoimmune features*)³. Wymaga to od pulmonologa dużej czujności, a także stałej współpracy z reumatologiem.

W przedstawionym raporcie na szczególną uwagę zwraca obserwowany w latach 2008-2018 systematyczny wzrost częstości występowania twardziny układowej. To niepokojące zjawisko można tylko częściowo wytłumaczyć poprawą możliwości diagnostycznych. Niewątpliwie główną przyczyną jest rzeczywisty wzrost zapadalności na choroby autoimmunologiczne. Raport potwierdza również znacznie częstsze występowanie twardziny u kobiet i jej występowanie w szerokim przedziale wiekowym, z medianą dla kobiet 56 lat i dla mężczyzn 51 lat.

Ocena rzeczywistej częstości występowania tego zjawiska, a co za tym idzie rzeczywistych kosztów leczenia, wymaga przeprowadzenia wielośrodkowych prospektywnych badań. Szczególnie istotna wydaje się systematyczna współpraca pomiędzy pulmonologiem i reumatologiem, a także innymi specjalistami np. radiologiem. Diagnostyka zmian w płucach wymaga doboru właściwych metod diagnostycznych, których wykonanie i właściwa interpretacja pozostają w obszarze kompetencji specjalisty chorób płuc lub radiologa wyspecjalizowanego w diagnostyce chorób śródmiąższowych. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób taka diagnostyka powinna odby-

2. Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, Nishimura K, Koyama T, Notohara K, Ishida T. Serological and morphological prognostic factors inpatients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):111

3. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, Lee JS,

wać się w ośrodkach referencyjnych, gdzie koncentracja pacjentów z rzadkimi chorobami gwarantuje odpowiednie doświadczenie specjalistów zaangażowanych w proces diagnostyczny. Umożliwia to tworzenie zespołów wielospecjalistycznych, złożonych ze specjalistów doświadczonych w tej dziedzinie takich, jak pulmonolog, radiolog, reumatolog i inni specjaliści w zależności od potrzeby (MDD – *multidisciplinary discussion*). Ten model sprawdził się już w praktyce w odniesieniu do idiopatycznego włóknienia płuc (IPF)⁴. Nie bez znaczenia jest również odpowiedni dobór metod do optymalnego skriningu chorych na twardzinę, którego celem byłoby określenie rzeczywistej częstości występowania zmian w płucach, a także wczesne wykrycie zmian śródmiąższowych, najlepiej jeszcze w okresie bezobjawowym, co umożliwiłoby wdrożenie systematycznej i bezpośredniej obserwacji pacjenta pod kątem progresji zmian, a także wczesne zastosowanie leczenia. Do tych metod należy z pewnością tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) a także badania czynności płuc (spirometria i dyfuzja dla CO). Współpraca taka powinna zostać związana na poziomie istniejących struktur na bazie ośrodków akademickich lub instytutów naukowych i powinna mieć charakter regionalny, obejmujący obszar województwa.

Wypracowanie takiego modelu współpracy ma zasadnicze znaczenie dla optymalizacji leczenia chorych. Oprócz coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych le-

ków immunosupresyjnych. (np. mykofenolanu mofetylu) pojawia się możliwość zastosowania leków antyfibrotycznych w terapii włóknienia śródmiąższowego w przebiegu twardziny. Nintedanib to jeden z dwóch leków antyfibrotycznych stosowanych w leczeniu IPF. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano efekt spowalniający tempo progresji włóknienia u chorych na IPF⁵. Niedawno zakończone randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w leczeniu włóknienia płuc w przebiegu twardziny otwiera nowy rozdział w leczeniu tej ciężkiej choroby⁶.

Podsumowując, niniejsze opracowanie to bardzo ważny krok na drodze do poprawy jakości opieki nad chorymi na twardzinę układową ze współistniejącym włóknieniem śródmiąższowym płuc.

4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. 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

5. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, Brown KK. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. *Respir Med* 2016;113:74-9

6. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380(26):2518-2528.



dr n. med. Iwona
Skrzekowska-Baran
MBA

Specjalista pulmonologii,
Szkoła Biznesu Politechniki
Warszawskiej, INNOWO

Słowo wstępne

Niniejsze opracowanie dotyczy epidemiologii twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis, SSc*) ze współistniejącą śródmiąższową chorobą płuc (ang. *interstitial lung disease, ILD*). Broszura zajmuje się niezwykle aktualnym tematem dotyczącym danych epidemiologicznych tej powikłanej autoimmunologicznej choroby rzadkiej.

W ciągu ostatnich 20 lat dokonano ogromnego postępu w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów cierpiących na chorobę śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD*). Dzięki wykonywanej w ostatnich latach diagnostyce ultrasonograficznej, rozszerzono możliwości rozpoznawania choroby, dając również możliwość nieinwazyjnego monitorowania postępu zmian w układzie oddechowym.

Twardzina układowa jest chorobą rzadką tkanki łącznej a jej objawy mogą pojawić się w każdym obszarze organizmu, w tym na skórze, w mięśniach, naczyniach krwionośnych i narządach wewnętrznych, co znacznie utrudnia rozpoznanie⁷. Choroba czterokrotnie częściej rozwija się u kobiet niż u mężczyzn, a do zachorowania zwykle dochodzi w młodym wieku, między 25 a 55 rokiem życia⁸. Fakt, że choroba pojawia się najczęściej u kobiet w okresie dojrzałości płciowej wydaje się prze-

mawiać za wpływem hormonów, ale z pewnością nie jest to jedyny czynnik odpowiedzialny za jej rozwój. Nie znamy przyczyn wystąpienia twardziny, podobnie jak innych chorób autoimmunologicznych. Niestety, nie potrafimy zatem zapobiec jej wystąpieniu czy zmniejszyć ryzyko zachorowania.

U chorych na twardzinę układową może występować śródmiąższowa choroba płuc. Dotyczy, zależnie, czy zmiany wykrywano radiograficznie czy też badaniami czynnościowymi, od 18% do 34% pacjentów. ILD jest dziś jedną z głównych przyczyn zgonów chorych z twardziną układową. Estymacja przeżycia pacjentów od diagnozy SSc-ILD wynosi w 74,9 % przypadków tylko 5 lat⁹. W jednym z odnalezionych źródeł dotyczących predyktorów umieralności w SSc analizowano pacjentów (n=5860) spełniających kryteria choroby opracowane przez American College of Rheumatology. Dokonano analizy 234 kwestionariuszy z 284 wszystkich zgonów pacjentów. 55% zgonów przypisano bezpośrednio SSc, a 41% przyczynom innym niż SSc; w 4% przyczyna śmierci nie została określona. Wśród zgonów związanych z SSc 35% miało zwłóknienie płuc, 26% płucne nadciśnienie tętnicze (PAH), a 26% pacjentów zmarło z przyczyn sercowych (głównie niewydolności serca i arytmii)¹⁰.

Przebieg kliniczny śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej jest zróżnicowany: do zmian restrykcyjnych dochodzi u około 40% chorych, a ciężkie zmiany dotyczą mniej niż 20% pacjentów. Najszybszy postęp zmian śródmiąższowych ma miejsce już w pierwszych latach choroby. Niekorzyst-

7. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *www.thelancet.com* opublikowany 13 kwietnia 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).

8. Scleroderma Foundation. What is scleroderma? Available at: http://www.scleroderma.org/site/PageNavigator/patients_whatIs.html#.V%20hgSaPIViko. Dostęp: marzec 2019.

9. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:208-19.

10. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809-1815. doi: 10.1136/ard.2009.114264

nymi czynnikami prognostycznymi są: niskie lub pogarszające się wartości FVC, DLCO, zajęcie znacznej części miąższu płuc (>20% w HRCT) oraz obecność zmian o charakterze włóknienia.

Rozpoznanie włóknienia śródmiąższowego u chorych na twardzinę układową ustala się na podstawie obrazu klinicznego, objawów, wyników badań czynnościowych i radiologicznych. U części chorych ostateczne rozpoznanie uzyskuje się drogą biopsji płuc. Z powodu zmiennego naturalnego przebiegu choroby nie ustalono optymalnego postępowania. U chorych na śródmiąższową chorobę płuc w przebiegu SSc częściej dochodzi do raka płuc o różnym utkaniu histologicznym.

Z pewnością ten krótki wstęp nie wyczerpuje tematu diagnostyki, kliniki, leczenia czy rokowania w twardzinie uogólnionej ze współistniejącymi zmianami śródmiąższowymi w płucach, ale może być uzupełnieniem opracowanych danych epidemiologicznych. Trudno bowiem z perspektywy osoby specjalizującej się w pulmonologii nie wspomnieć o samej chorobie i skoncentrować się jedynie na głównym temacie raportu – epidemiologii choroby. Publikacja uzupełnia lukę wynikającą z braku danych z rejestrów medycznych dotyczących tej jednostki chorobowej w naszym kraju. W dobie racjonalizowania mechanizmów regulujących system opieki zdrowotnej, poszukiwania najefektywniejszej metody płacenia za usługi medyczne, istnieje pilna potrzeba identyfikacji zapadalności, chorobowości, ścieżek terapeutycznych oraz dokonywania analizy kosztów nie tylko bezpośrednich, ale również pośrednich. Raport jest szczególnie wartościowy, z uwagi na to, że nie odnaleziono tego rodzaju analizy w literaturze dla populacji Polski. Opracowanie opiera się na retrospekcji danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2008-2018. Warto podkreślić, że wybrany przez autorów materiał i metoda analityczna, umożliwiła z możliwie największą czułością zidentyfikowanie chorych.

Wyniki raportu wykazały, że populacja osób z rozpoznaniem twardziny uogólnionej w 2018 r. wyniosła w Polsce 5400, co oznacza, że wskaźnik chorobowości kształtuje się na poziomie 14/100 000 w 2018 roku.

Biorąc pod uwagę dane literaturowe, wskaźnik ten może znajdować się w szerokim przedziale 15-54/100 000 w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej¹¹. Powinniśmy jednak wziąć pod uwagę możliwość pewnego niedoszacowania tej populacji, które może być spowodowane niepełną sprawozdawczością świadczeniodawców w Polsce czy niedodiagnozowaniem tej jednostki chorobowej. Analizując szczegółowo dane epidemiologiczne na świecie, znajdujemy wyższą średnią częstość występowania twardziny uogólnionej. W badaniach amerykańskich i australijskich są to odpowiednio: 27,6 i 23,3 przypadki na 100 000, natomiast w badaniach europejskich od 15,4 przypadków w Grecji, 15,8 we Francji czy 18,8 na 100 000 w Anglii. Występowanie twardziny układowej w rodzinie jest istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania. Znane są rodziny z więcej niż jednym przypadkiem wystąpienia twardziny układowej¹². Nie jest do końca jasne, czy różnice w częstości występowania twardziny układowej zależą wyłącznie od czynników genetycznych, czy wynikają także z uwarunkowań kulturowych.

W raporcie podano liczbę chorych w Polsce z rozpoznaniem SSc-ILD w 2018 r. równą 517.

Dane literaturowe natomiast podają, że klinicznie jawna choroba śródmiąższowa płuc stwierdzana jest u ok. 40% pacjentów i stanowi jedną z głównych przyczyn

11. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):239-54.

12. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/290443/index.pdf>; Agnieszka Ogrodowicz Ocena częstości występowania i znaczenia klinicznego przeciwciał przeciwfosfolipidowych u chorych na twardzinę układową. Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych

zgonów (ok. 30%) pacjentów chorych z rozpoznaniem twardziny uogólnionej^{13,14}. W badaniach autopsyjnych cechy choroby śródmiąższowej płuc widoczne są aż 75% chorych¹⁵. U 13-15% chorych w przebiegu twardziny uogólnionej dochodzi do rozwoju zaawansowanego włóknienia płuc i ciężkich zaburzeń restrykcyjnych stwierdzanych w badaniach czynnościowych układu oddechowego¹⁶. Biorąc pod uwagę najniższy z odnalezionych w literaturze odsetek pacjentów, u których dochodzi do rozwoju zaawansowanejILD w przebiegu twardziny uogólnionej, czyli poziom 13-15%, populacja pacjentów z rozpoznaniem SSC-ILD w Polsce powinna wynosić 700-800 pacjentów. Rozbieżności pomiędzy danymi uzyskanymi z NFZ, a średnimi danymi epidemiologicznymi mogą być spowodowane ograniczoną dostępnością do pełnej diagnostyki i specjalistów lecz także, a może przede wszystkim lukami oraz rozbieżnościami w sprawozdaniu przez świadczeniodawców. Powinniśmy zwrócić uwagę na fakt, że do właściwej diagnostyki SSC-ILD potrzebujemy wysokiej klasy badań czynnościowych, HRCT płuc, bronchoskopii itd.

Podsumowując, poprzez analizę danych określających chorobowość, jej dynamikę, z podziałem na chorobę podstawową oraz współistniejącą, niniejszy raport jest z pewnością cenną pozycją w dyskusji o chorobach z autoagresji w polskim systemie ochrony zdrowia. Zaprezentowany materiał stanowi wprowadzenie do gruntownej analizy problemu z perspektywy epidemiologicznej. Z pewnością istnieje potrzeba wyjaśnie-

nia różnic epidemiologicznych w Polsce i w Europie. Czy są to kwestie związane z niedodiagnozowaniem (liczba specjalistów, liczba placówek, wyceny NFZ itd.), czy raczej związane ze sposobem raportowania danych przez świadczeniodawców?

13. Highland KB, Garin MC, Brown KK: The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 418- 429.

14. Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-944.

15. Goh NS: Connective tissue disease and the lung. *Clin Pulm Med* 2009; 16: 309-314.

16. Strange CH, Highland KB: Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 549-559.

Streszczenie

- W 2018 r. liczba chorych na twardzinę układową w Polsce wyniosła **5,4 tys.**
- W badanym okresie lat 2008-2018 liczba osób z rozpoznaniem twardziny układowej **wzrosła o 1,7 tys. osób**, zaś trend ten był stosunkowo stabilny.
- Chorobowość twardziny układowej w 2018 r. wyniosła **14 przypadków na 100 000 mieszkańców**. Taki poziom wskaźnika należy ocenić jako stosunkowo niski w porównaniu z badaniami epidemiologicznymi w Europie, jednakże znajduje się on w raportowanym w literaturze przedziale.
- W badanym okresie **mediana wieku analizowanej populacji pacjentów z twardziną układową wyniosła 55 lat, przy średniej 52,3 lata**. W całym badanym okresie występowała znaczna przewaga liczebności chorych na twardzinę układową płci żeńskiej, która kształtowała się na poziomie od 82,5% do 84,3%. Subpopulacja mężczyzn charakteryzowała się niższym wiekiem pacjentów niż subpopulacja kobiet.
- Śródmiąższowa choroba płuc jest wiodącą przyczyną śmiertelności chorych na twardzinę układową i, według literatury, **odpowiada za 33% zgonów**.
- Analiza pacjentów z rozpoznaniem twardziny układowej przebiegającej ze śródmiąższową chorobą płuc wykazała, że liczba pacjentów w badanym okresie utrzymywała się na stałym poziomie i w 2018 r. **wyniosła 517 osób**.
- Stosunkowo stała liczba chorych na śródmiąższową chorobę płuc, przy stałym wzroście liczby pacjentów dotkniętych twardziną układową sprawiły, że w badanym okresie proporcja raportowanych pacjentów ze współistniejącym rozpoznaniem choroby płuc w przebiegu twardziny układowej **spadła z 14,7% w 2008 r. do 9,6% w 2018 r.**
- Należy zaznaczyć, że w Europie proporcja chorych ze śródmiąższową chorobą płuc stanowi około 35% wszystkich przypadków twardziny układowej. Zidentyfikowany dla Polski wskaźnik, w żadnym z analizowanych lat **nie osiągnął poziomu raportowanego w literaturze**.
- Na tej podstawie można domniemywać, że pewna część przypadków twardziny układowej ze współwystępującą śródmiąższową chorobą płuc **nie jest w Polsce identyfikowana, raportowana lub sposób raportowania nie jest spójny z metodą identyfikacji chorych przyjętą w niniejszym opracowaniu**.
- Podobnie jak w przypadku twardziny układowej ogółem osoby dotknięte jej postacią ze współistniejącą śródmiąższową chorobą płuc **to przede wszystkim kobiety. W 2018 r. stanowiły one 81,0% chorych**. Średni wiek pacjenta z śródmiąższową chorobą płuc w badanym okresie był wyższy niż w przypadku twardziny układowej ogółem o ok. 5 lat i **wyniósł 57 lat**.



SPIS TREŚCI

- 12** 1. Wstęp
- 13** 2. Epidemiologia – krótki przegląd literatury
 - 13** 2.1 Chorobowość twardziny układowej
 - 13** 2.2 Występowanie zaburzeń układu oddechowego w przebiegu twardziny układowej
- 14** 3. Materiał i metody
- 16** 4. Wyniki
 - 16** 4.1 Populacja chorych na twardzinę układową w Polsce
 - 17** 4.2 Populacja chorych ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej
- 20** 5. Dyskusja
- 21** 6. Podsumowanie
- 22** 7. Bibliografia

1. Wstęp

Niniejsza praca ma na celu oszacowanie liczby chorych na twardzinę układową w Polsce oraz zbadanie charakterystyki tych osób. Choroba ta jest jednym z rodzajów twardziny – rodziny rzadkich chorób, w których przebiegu dochodzi do pogrubienia, zwłóknienia lub bliznowacenia skóry lub innych tkanek w wyniku nadmiernego gromadzenia się kolagenu – białka, które stanowi podstawę tkanki łącznej. Jest uważana za chorobę reumatyczną wywołaną czynnikami autoimmunologicznymi, w której przebiegu układ odpornościowy organizmu atakuje swoje tkanki łączne.

Rysunek 1 Podstawowy schemat podziału twardziny na potrzeby niniejszego opracowania



Źródło: Opracowanie własne

„Twardzina układowa charakteryzuje się różnorodnością obrazu klinicznego wynikającego z dysfunkcji wielonarządowej.”

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

Twardzina układowa, będąca przedmiotem tej publikacji, jest dość niejednorodna pod względem cech klinicznych i może dotyczyć wiele układów i narządów, w szczególności skóry, przewodu pokarmowego, nerek i płuc. Jest to związane ze stosunkowo wysokim wskaźnikiem śmiertelności. W konsekwencji chorzy na twardzinę układową mają jedno z najgorszych rokowań spośród wszystkich pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami reumatycznymi¹. Od momentu rozpoznania 5-letnia i 10-letnia przeżywalność pacjentów z twardziną układową wynosi odpowiednio 74,9% i 62,5%². Wśród nich największą śmiertelnością charakteryzuje się twardzina z zajęciem płuc. Zajęcie płuc może objawiać się śródmiąższową chorobą płuc, nadciśnieniem płucnym lub połączeniem tych dwóch schorzeń. Te dwa schorzenia są głównymi przyczynami zgonów, odpowiadającymi odpowiednio za 33% i 28% śmiertelności związanej z twardziną układową³. Wśród osób chorych na twardzinę układową ryzyko zgonu pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc jest 2,89 razy większe niż u osób bez niej⁴.

Ze względu na wyjątkowo wysoką śmiertelność twardziny z zajęciem płuc w postaci śródmiąższowej choroby płuc, w niniejszej publikacji szczegółowej analizie epidemiologicznej poddano właśnie ten rodzaj choroby. Z tego względu ważne jest również, aby zrozumieć, jak istotnym problemem jest ta choroba w populacji Polski.

1. Ha, Lee, Kang (2018).

2. Oceniana za pomocą metaanalizy Rubio-Rivas et al. (2015).

3. Steen, Medsger 2007.

4. Rubio-Rivas et al. 2015.

2. Epidemiologia – krótki przegląd literatury

Twardzina układowa jest chorobą rzadką, stosunkowo dobrze opisaną w literaturze międzynarodowej. Jest to choroba dość niejednorodna a jej poszczególne typy charakteryzują się innymi wskaźnikami śmiertelności, rokowaniami chorych oraz potrzebami w postaci świadczeń zdrowotnych. Ogólny wskaźnik chorobowości nie niesie wystarczającej informacji na temat tej choroby. Chorobowość twardziny układowej zależna jest od wielu czynników. Dowody z wielu źródeł wskazują, że twardzina układowa nie rozkłada się równomiernie w populacji; istnieją określone grupy, które są bardziej narażone. Wśród podstawowych czynników różnicujących częstość występowania tej choroby można wyróżnić płeć, położenie geograficzne, czynniki genetyczne oraz pochodzenie etniczne⁵. Wszystkie te kryteria powinny być uwzględnione badając epidemiologię twardziny układowej oraz jej poszczególnych rodzajów. W szczególności zidentyfikowanie częstości występowania twardziny układowej połączonej ze śródmiąższową chorobą płuc – typu choroby o najwyższej śmiertelności, mogłoby być pierwszym krokiem do istotnego ograniczenia kosztów społecznych i ekonomicznych twardziny układowej.

2.1 Chorobowość twardziny układowej

Stosunkowo niedawna metaanaliza 39 publikacji na temat epidemiologii twardziny układowej w Europie i Ameryce Północnej⁶ wskazuje, że przeciętny wskaźnik chorobowości (nie biorący pod uwagę liczebności

5. Mayes (2003)

6. Bergamasco et al. (2019)

w poszczególnych badaniach) wynosi 21,2 na 100 000 mieszkańców. Biorąc pod uwagę poszczególne publikacje, częstość występowania tej choroby waha się od 7,2 do 44,3 na 100 000 mieszkańców. Jest to stosunkowo szeroki przedział, który można jednak scharakteryzować bardziej szczegółowo.

Badania przeprowadzone w Europie wskazują, że dane na temat występowania twardziny układowej są bardzo zróżnicowane, od 7,2 na 100 000 mieszkańców w Norwegii⁷ do 33,9 na 100 000 we Włoszech⁸. W Ameryce Północnej z kolei ogólna chorobowość twardziny układowej była nieco wyższa niż w Europie. Wahała się ona od 13,5 na 100 000 mieszkańców w Stanach Zjednoczonych⁹ do 44,3 na 100 000 mieszkańców w Quebecu w Kanadzie¹⁰. W większości analizowanych badań odnotowano różnice w chorobowości kobiet i mężczyzn, przy czym występowanie twardziny układowej jest zdecydowanie częstsze wśród kobiet.

2.2. Występowanie zaburzeń układu oddechowego w przebiegu twardziny układowej

Jak podają autorzy niedawno opublikowanej metaanalizy¹¹ brak jest publikacji na temat wskaźników chorobowości twardziny układowej połączonej ze śródmiąższową chorobą płuc. Zidentyfikowano jednak siedem badań, w których podano odsetek pacjentów z twardziną układową, u których wystąpiła lub rozwijała się śródmiąższowa choroba płuc. Wskaźnik ten wyniósł od 19% do 52%, przy czym przedział ten był wyższy dla badań przeprowadzonych w Ameryce Północnej niż w Europie i wyniósł odpowiednio 30%-52%

7. Hoffmann-Vold et al. (2013)

8. Airo et al. (2007)

9. Furst et al. (2012)

10. Bernatsky et al. (2009)

11. Bergamasco et al. (2019)

w porównaniu do 19%-47%. **Według autorów cytowanej analizy, choroba śródmiąższowa płuc występowała u około 35% pacjentów z twardziną układową w Europie.**

Stosunkowo szerokie przedziały pacjentów z rozpoznaniem współistniejącej śródmiąższowej choroby płuc mogą wynikać z braku zgody i jasnych kryteriów śródmiąższowej choroby płuc i zakwalifikowania jej stanu jako klinicznie istotnego. Rolę może odgrywać metoda diagnozy m.in. zastosowanie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (będącej obecnie „złotym standardem” diagnozy¹²) lub badania czynnościowego płuc.

3. Materiał i metody

Retrospektywna analiza danych została przygotowana w oparciu o bazę Narodowego Funduszu Zdrowia, w której znajdują się dane (przekazywane w cyklach miesięcznych zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa przez podmioty lecznicze) będące podstawą finansowania świadczeń zdrowotnych udzielonych pacjentowi przez płatnika publicznego. Dane pochodzą z raportów świadczeń na potrzeby rozliczeń finansowych Narodowego Funduszu Zdrowia, którego zadaniem jest finansowanie świadczeń zdrowotnych w Polsce w ramach środków publicznych.

Podstawą wyodrębnienia informacji do analizy było zaraportowane świadczenie dla niepowtarzalnego identyfikatora pacjenta (w Polsce numer PESEL) z rozpoznaniem kodu wg klasyfikacji ICD-10 z grupy M34.X (twardzina układowa) jako głównej przyczyny interwencji medycznej.

W tej grupie zidentyfikowano w szczególności przypadki ze śródmiąższową chorobą płuc. W analizie uwzględniono pacjentów, którzy w tym samym roku mieli co najmniej raz udzielone świadczenie zdrowotne w związku z rozpoznaniem twardziny układowej a jednocześnie, w związku z:

- zaburzeniami układu oddechowego w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej (kod J99.X wg ICD-10) lub
- innymi chorobami tkanki śródmiąższowej płuc (kod J84.X wg ICD-10).

12. Np. Avina-Zubieta et al. (2011); Mandhadi, Lakshminarayanan (2015); Steele et al. (2012); Stricklad et al. (2013)

Taka identyfikacja pacjentów pozwala na uwzględnienie podstawowych metod klasyfikacji twardziny układowej ze śródmiąższową chorobą płuc i wykorzystanie ich do analizy populacji chorych.

Zaznaczyć należy, że śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej jest rodzajem zajęcia płuc, a więc standardowo powinna być raportowana korzystając z kodów M34.8 i J99.1. W ramach kodu J99.1 klasyfikowane są zaburzenia układu oddechowego w przebiegu:

- zapalenia skórno-mięśniowego (M33.0–M33.1)
- zapalenia wielomięśniowego (M33.2)
- zespołu suchości [Sjögrena] (M35.0)
- tocznia rumieniowatego układowego (M32.1)
- **twardziny uogólnionej (M34.8)**
- ziarniniakowatości Wegenera (M31.3)

Tak wąskie podejście skutkowałoby jednak znacznym ograniczeniem liczby zidentyfikowanych przypadków.

Rysunek 2 Schemat podejścia zastosowanego do identyfikacji chorych na śródmiąższową chorobę płuc w przebiegu twardziny układowej

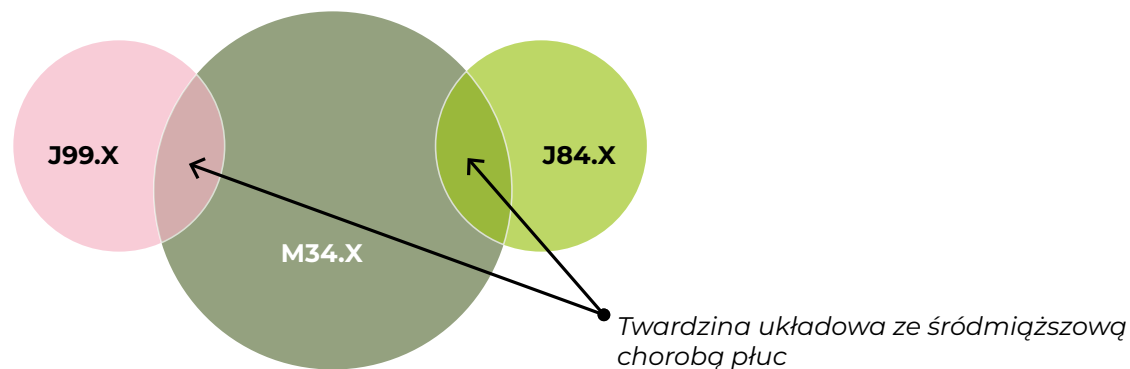


Tabela 1 Kody i opisy schorzeń wziętych pod uwagę w analizie

	Kod ICD-10	Opis
Twardzina układowa	M34.0	Postępująca twardzina uogólniona
	M34.1	Zespół CR(E)ST (twardzina układowa ograniczona)
	M34.2	Twardzina układowa indukowana lekami i środkami chemicznymi
	M34.8	Inne postacie stwardnienia układowego, z: zajęciem płuc (J99.1), miopatią (G73.7)
	M34.9	Nieokreślona twardzina układowa
Zaburzenia układu oddechowego w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej	J99.0	Reumatoidalna choroba płuc
	J99.1	Zaburzenia układu oddechowego w innych rozlanych (układowych) chorobach tkanki łącznej
	J99.8	Zaburzenia układu oddechowego w innych chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej
Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem	J84.0	Choroby pęcherzyków płucnych i tkanki okołopęcherzykowej
	J84.1	Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem
	J84.8	Inne określone choroby tkanki śródmiąższowej płuc
	J84.9	Nieokreślona choroba tkanki śródmiąższowej płuc

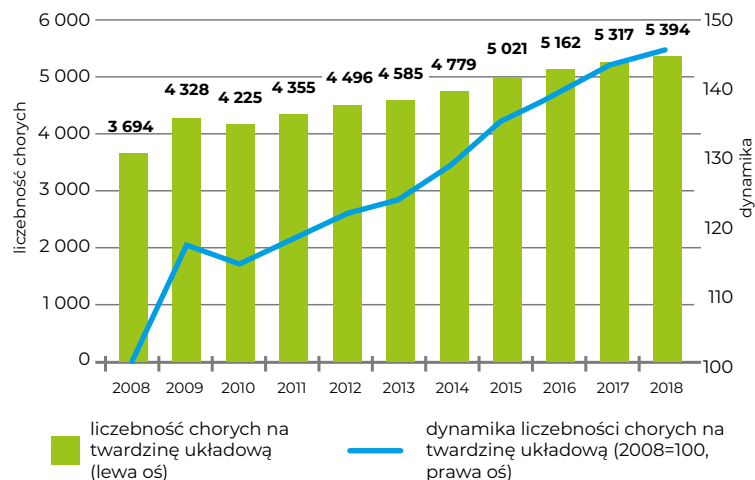
Źródło: Opracowanie własne

4. Wyniki

4.1. Populacja chorych na twardzinę układową w Polsce

W 2018 r. liczba chorych na twardzinę układową wyniosła 5,4 tys. osób spośród ponad 38 milionów osób zamieszkujących nasz kraj. W badanym okresie lat 2008-2018 liczba osób z rozpoznaniem twardziny układowej wzrosła o 1,7 tys. osób, zaś trend ten był stosunkowo stabilny (w szczególności od 2010 r.).

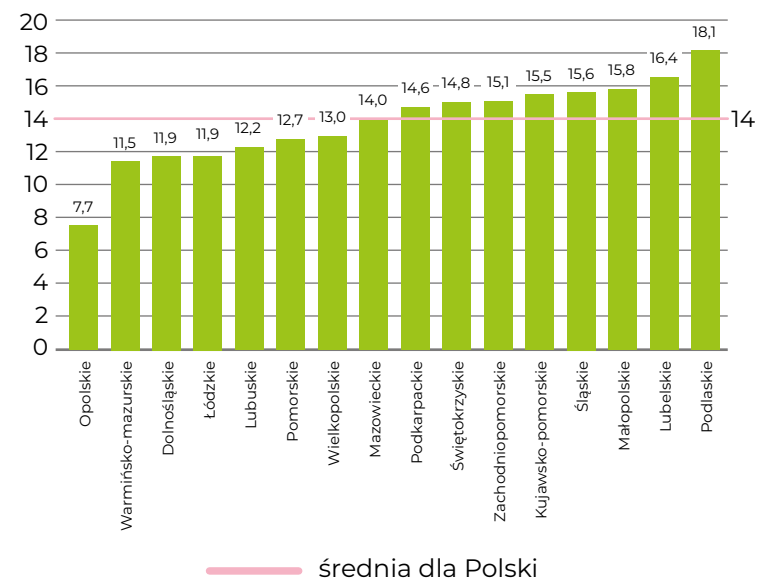
Rysunek 3 Dynamika i liczebność chorych na twardzinę układową w Polsce



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Chorobowość twardziny układowej w 2018 r. wyniosła 14 przypadków na 100 000 mieszkańców. Taki poziom wskaźnika należy ocenić jako stosunkowo niski w porównaniu z badaniami epidemiologicznymi przeprowadzonymi dotychczas w Europie jednakże znajduje się w ogólnym przedziale chorobowości, który wynosi od 7,2 do 44,3 na 100 000 mieszkańców. Również wskaźnik dla poszczególnych województw mieści się w przedziale raportowanym w dotychczasowych analizach epidemicznych w Europie.

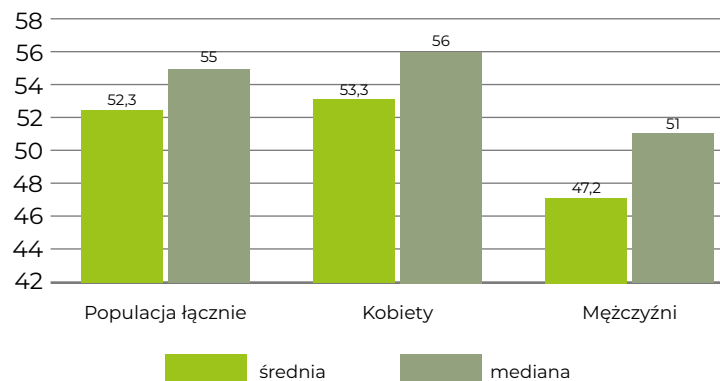
Rysunek 4 Liczba chorych na twardzinę układową na 100 000 mieszkańców w 2018 r. w podziale na województwa



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ i GUS

W badanym okresie mediana wieku analizowanej populacji pacjentów z twardziną układową wyniosła 55 lat, przy średniej 52,3 lata i stosunkowo wysokim odchyleniu standardowym wynoszącym około 20 lat. Subpopulacja mężczyzn charakteryzowała się niższym wiekiem pacjentów niż subpopulacja kobiet (mediana wieku wyniosła 51 lat, zaś średnia 47,2, wobec mediany wieku 56 lat i średniej 53,3 dla kobiet). Stosunkowo bliskie wartości mediany i średniej sugerują, że rozkład chorych według wieku jest względnie symetryczny. Nieco wyższa wartość mediany od średniej może być wskazówką sugerującą, że twardzina układowa może dotknąć osoby w każdym wieku, także najmłodszych.

Rysunek 5 Mediana oraz średnia wieku chorych na twardzinę układową w Polsce w latach 2008-2018



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

„Szczyt zachorowalności na sklerodermię przypada na piątą dekadę życia. Kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni.”

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

W całym badanym okresie występowała znaczna przewaga liczebności chorych na twardzinę układową płci żeńskiej nad chorymi płci męskiej. Kształtowała się ona na poziomie od 82,5% do 84,3%. Taki rozkład płci jest zgodny z analizami populacji chorych na omawianą chorobę w innych krajach¹³.

4.2. Populacja chorych ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej

Analiza pacjentów, z rozpoznaniem twardziny układowej przebiegającej ze śródmiąższową chorobą płuc wykazała, że liczba pacjentów w badanym okresie była stosunkowo stała i w 2018 r. wyniosła 517 osób. W okresie 2008-2018 liczba osób z twardziną układową z zajęciem płuc kształtowała się w przedziale od 463 do 583.

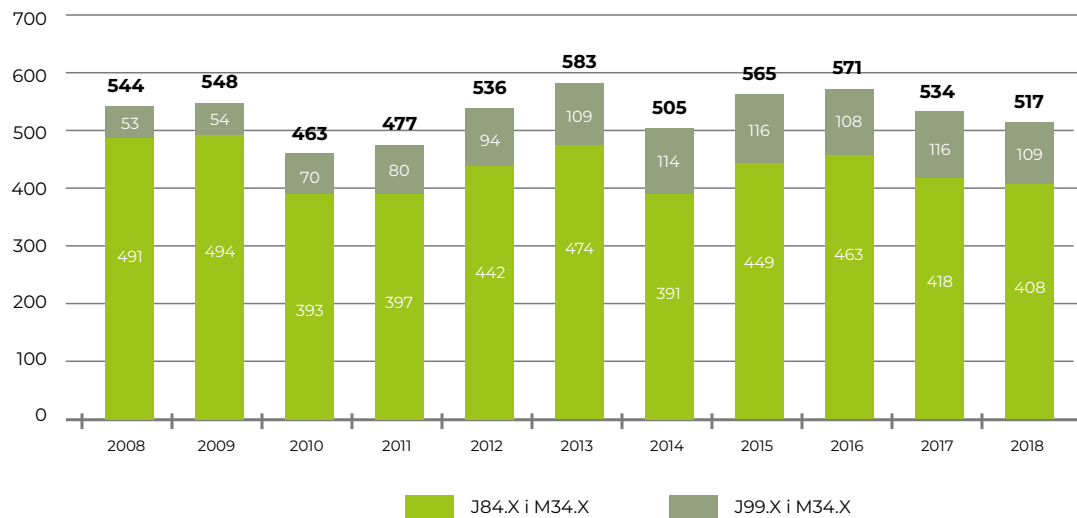
Większość pacjentów z chorobami płuc powiązanych z twardziną układową miała rozpoznaną inną chorobę tkanki śródmiąższowej płuc (J84.X)¹⁴. Rozpoznanie to w 2018 r. dotyczyło 79% rozpatrywanych pacjentów.

Pozostałe przypadki śródmiąższowego zajęcia płuc dotyczyły osób, u których raportowano zaburzenia układu oddechowego w innych chorobach (J99.X). Liczba takich osób w badanym okresie wzrosła dwukrotnie, z 53 przypadków w 2008 r. do 109, dekadę później.

¹³. Według Bergamasco i współautorów (2019) raportowana proporcja kobiet wśród chorych na twardzinę układową kształtowała się na poziomie od 79% do 92%.

¹⁴. W badanym okresie większość lekarzy (48% w 2018 r.) nie kodoowało poszczególnych typów innych chorób tkanki śródmiąższowej płuc (korzystała z ogólnego kodu J84, a nie kodów J84.0, J84.1, J84.8, J84.9), co może świadczyć o problemach z rozpoznaniem i raportowaniem tej rzadkiej choroby.

Rysunek 6 Liczebność chorych na twardzinę układową (kod M34.X) z zajęciem płuc w postaci innych chorób tkanki śródmiąższowej płuc (J84.X) i zaburzeń układu oddechowego w innych chorobach (J99.X)



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Należy zauważyć, że liczebność chorych na twardzinę układową ze śródmiąższową chorobą płuc kształtowała się praktycznie na stałym poziomie, przy istotnym wzroście liczby wszystkich chorych na twardzinę układową. **W badanym okresie proporcja raportowanych pacjentów ze współistniejącym rozpoznaniem choroby płuc w przebiegu twardziny układowej spadła z 14,7% w 2008 r. do 9,6% w 2018 r.**

Należy zaznaczyć, że w Europie chorzy ze śródmiąższową chorobą płuc stanowią około 35% wszystkich przypadków twardziny układowej¹⁵. **Zidentyfikowany dla Polski wskaźnik, w żadnym z analizowanych lat nie osiągnął poziomu raportowanego w literaturze.** Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z rozpoznaniem twardziny układowej równą 5,4 tys., szacowana populacja pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową w Polsce, po przełożeniu wskaźników literaturowych powinna kształtować się na poziomie ok. 2 tys. pacjentów.

„U chorych na twardzinę układową może występować śródmiąższowa choroba płuc. [Według literatury] Dotyczy, zależnie, czy zmiany wykrywano radiograficznie czy też badaniami czynnościowymi, od 18-do 34% pacjentów”

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran MBA

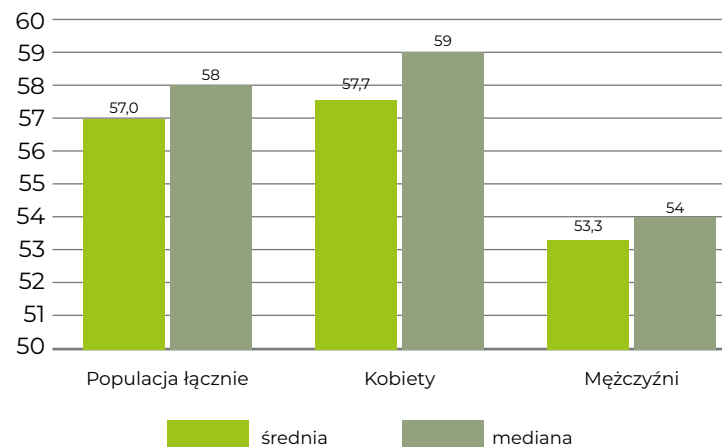
Podobnie jak w przypadku twardziny układowej osoby dotknięte jej postacią ze współistniejącą śródmiąższową chorobą płuc to przede wszystkim kobiety. W 2018 r. stanowiły one 81,0% chorych, wobec 83,7% wśród wszystkich chorych na twardzinę układową ogółem. Ze względu na niższą liczebność chorych ze śródmiąższową chorobą płuc wobec wszystkich chorych na twardzinę układową, wahania proporcji kobiet w badanym okresie były stosunkowo wysokie i znajdowały się w przedziale 74,1%-87,4%.

Średni wiek pacjenta z śródmiąższową chorobą płuc w badanym okresie był wyższy niż w przypadku twardziny układowej ogółem o ok. 5 lat i wyniósł 57 lat.

¹⁵ Bergamasco et al. (2019).

Podobnie jak w przypadku chorych na twardzinę układową ogółem średnia i mediana wieku kobiet była wyższa niż w przypadku mężczyzn, jednak różnice te były porównywalnie niższe. Świadczy to o jeszcze większej symetrii rozkładu pacjentów według wieku.

Rysunek 7 Mediana oraz średnia wieku chorych na twardzinę układową w Polsce w latach 2008-2018



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ.

5. Dyskusja

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z rozpoznaniem twardziny układowej równą 5,4 tys., szacowana na podstawie literatury populacja pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową w Polsce powinna wynosić ok. 2 tys. pacjentów. Zidentyfikowana w niniejszej publikacji liczba osób ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej wynosi zaś nieco ponad 500 pacjentów. Dodatkowo jest stosunkowo stabilna w czasie pomimo wzrostu liczby chorych na twardzinę układową ogółem. Taka sytuacja może być konsekwencją następujących czynników:

- Część pacjentów cierpiących z powodu śródmiąższowej choroby płuc może być opisywana w systemie z wykorzystaniem innych kodów, które nie zostały wzięte pod uwagę w analizie, zaś system raportowania świadczeń NFZ służy ich rozliczaniu i nie jest bazą epidemiologiczną.
- Identyfikacja przypadków choroby może nie być wyczerpująca, co może być związane ze stosowanymi metodami diagnozy.

„Rozbieżności pomiędzy danymi uzyskanymi z NFZ a średnimi danymi epidemiologicznymi mogą być spowodowane ograniczonym dostępem do pełnej diagnostyki i specjalistów chorób płuc jak również, a może przede wszystkim, lukami oraz rozbieżnościami w sprawozdawaniu przez świadczeniodawców.”

dr n. med. Iwona Skrzekowska-Baran MBA

6. Podsumowanie

Twardzina układowa jest chorobą, która oprócz zmian skórnych może wpływać na narządy w całym ciele, w tym na układ krwionośny, trawienny i oddechowy, a zwłaszcza nerki, serce i płuca. W przypadku tych narządów choroba ta może być potencjalnie śmiertelna. Jedną z jej form najbardziej zagrażających życiu pacjenta jest twardzina układowa zajmująca płuca. W jej przebiegu może dochodzić do powikłań mogących powodować problemy z oddychaniem oraz trwałe uszkodzenie płuc, które może prowadzić w niektórych przypadkach do potrzeby przeszczepu płuc.

Liczba chorych na twardzinę układową w Polsce rosła stopniowo w okresie 2008-2018 i w 2018 r. wyniosła 5,4 tys. osób., co przekłada się na około 14 chorych na 100 000 ludności. Wskaźnik chorobowości mieści się w przedziałach wskazywanych w literaturze, aczkolwiek bliżej ich dolnej granicy.

Wyodrębnienie pacjentów, wśród których twardzina układowa dotyka płuc pozwala stwierdzić, że ich liczba w badanym okresie kształtowała się na poziomie około 500 przypadków i była stosunkowo stała. Jednocześnie zaobserwowano stabilny wzrost liczby przypadków twardziny układowej ogółem w badanym okresie. W związku z tym proporcja raportowanych chorych na śródmiąższową chorobę płuc w przebiegu twardziny układowej w Polsce spadła w ciągu dekady z 14,7% w 2008 r. do 9,6% w 2018 r. Zgodnie ze wskaźnikami raportowanymi w literaturze proporcja osób ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej w Europie wyno-

si około 35%. Można więc przypuszczać, że istotna część przypadków twardziny układowej ze współwystępującą śródmiąższową chorobą płuc nie jest w Polsce identyfikowana lub raportowana.

„Szczególnie istotna wydaje się systematyczna współpraca pomiędzy pulmonologiem i reumatologiem, a także innymi specjalistami np. radiologiem. Diagnostyka zmian w płucach wymaga dobrego właściwych metod diagnostycznych, których wykonanie i właściwa interpretacja pozostają w obszarze kompetencji specjalisty chorób płuc lub radiologa wyspecjalizowanego w diagnostyce chorób śródmiąższowych.”

dr hab. n. med. prof. nadzw. Wojciech Piotrowski

7. Bibliografia

Airò P, Tabaglio E, Frassi M, Scarsi M, Danieli E, Rossi M. Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6):878–880.

Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Bernatsky S, et al. Adult Prevalence of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases (SARDs) in British Columbia, Canada [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2011;63(Suppl 10):S719.

Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology* 2019;11 257–273.

Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):400–404.

Furst DE, Fernandes AW, Iorga SR, Greth W, Bancroft T. Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *J Rheumatol*. 2012;39(4):784–786.

Ha YJ, Lee YJ, Kang EH. Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6930297.

Hoffmann-Vold AM, Molberg Ø, Midtvedt Ø, Garen T, Gran JT. Survival and causes of death in an unselected and complete cohort of Norwegian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40 (7):1127–1133.

Mandhadi R, Lakshminarayanan S. Pulmonary involvement in systemic sclerosis at initial presentation: a single center experience. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):S3575–3576.

Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):239-54.

Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis, *Seminars in Arthritis and heumatism*, vol. 44, no. 2, pp. 208–219, 2015.

Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Group obotCSR. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):519–524.

Steen V. D., Medsger T. A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. 2007;66(7):940–944.

Strickland G, Pauling J, Cavill C, Shaddick G, McHugh N. Mortality in systemic sclerosis—a single centre study from the UK. *Clin Rheumatol*.2013;32(10):1533–1539.

Raport powstał przy wsparciu firmy
Boehringer Ingelheim

