doi • 10.5578/tt.9181
Tuberk Toraks 2015;63(4):278-290
Geliş Tarihi/Received: 18.02.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 04.03.2015

DERLEME
REVIEW

İdiopatik pulmoner fibroziste güncel tedavi yaklaşımı

Zehra YAŞAR[1]
Erdoğan ÇETİNKAYA[2]

[1] Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

[1] *Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Abant Izzet Baysal University, Bolu, Turkey*

[2] Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

[2] *Clinic of Chest Diseases, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

ÖZET

İdiopatik pulmoner fibroziste güncel tedavi yaklaşımı

İdiopatik intersitisyel fibrozis (İPF), sebebi bilinmeyen ilerleyici, geri dönüşümsüz, histolojik ve radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni ile uyumlu, akciğerlerle sınırlı kronik interstisyel pnömonilerin bir formudur. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri sigara, ilerlemiş yaş, çevresel faktörler, viral infeksiyonlar, gastroösefajiyal reflü, ilaç maruziyeti ve genetik faktörler olarak sayılabilir. Hastalığın ortalama yaşı 65 olup, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Etyopatogenezinde daha önceleri ön planda kabul edilen inflamasyon teorisi son yıllarda yerini fibrozisle sonuçlanan yara iyileşmesi teorisine bırakmıştır. Tanı, interstisyel akciğer hastalığının bilinen diğer nedenlerinin dışlanması, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterninin görülmesi ve biyopsi uygulanan hastalarda YÇBT ve biyopsi paternlerinin spesifik kombinasyonları ile konulur. Hastalığın şiddeti ve hasta tercihi tedavi yaklaşımının temelini oluşturur. Hastalar semptomlara, radyolojik ve solunum fonksiyon testlerine göre hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilir. Hastalığın seyrinin öngörülmesi zordur uzun süren stabil dönemden sonra hastanın kliniğini kötüleştiren alevlenmeler görülebilir. Ortalama median sağkalım 3 yıldır. İleri yaşta tanı alma, sigara kullanımı, düşük vücut kitle indeksi, yaygın radyolojik tutulum, eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar (pulmoner hipertansiyon, amfizem, bronkojenik kanser) sağkalımı azaltan nedenlerdir. Tedavide son yıllarda İPF patogenezinde öne sürülen mekanizmalara yönelik olarak özellikle de patolojik yolakta fibroblast birikimi ve myelofibroblastlara dönüşüm basamağını hedef alan ilaçlar olan pirfenidon ve nintedanib ile yapılan Faz 2 ve 3 çalışmalarında umut vadeden başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Hafif ve orta şiddette İPF olarak değerlendirilen hastalar altta yatan karaciğer hastalığı yoksa ve bu ajanlara ulaşılabiliyorsa ilk tedavi olarak gecikmeden başlanması önerilmektedir. Nintedanib ile diare ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma daha sık izlenirken pirfenidon da bulantı ve döküntü daha sık izlenir. Hasta güvenli klinik çalışmalara katılmak isterse yönlendirilmelidir ve geç kalınmadan transplantasyon programına alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: *İdiopatik interstisyel fibrozis, güncel tedavi*

SUMMARY

Current management of idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive, irreversible and eventually fatal chronic interstitial pneumonia limited to the lung and associated with the histological and/or radiological pattern of usual interstitial pneumonia.The mean age of the disease is 65 and it is more frequent in men than women. The disease was

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Zehra YAŞAR
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BOLU - TURKEY
e-mail: zehraasuk@hotmail.com

historically considered as an inflammatory disease, but currently this has shifted towards a prominent role of impaired wound healing process. The diagnosis of disease requires exclusion of other known causes of interstitial lung disease, the presence of a usual interstitial pneumonia pattern on high -resolution computed tomography (HRCT) in patients or specific combinations of HRCT and surgical lung biopsy patterns. The patients are considered as mild, moderate and severe according to the symptoms, radiological and pulmonary function tests. It is difficult to predict the course of the disease; clinical exacerbation can be seen after a long stable period. Average median survival is approximately 3 years. Advanced age, smoking, low body mass index, widespread radiological involvement, comorbidities and complications (pulmonary hypertension, emphysema, and bronchogenic cancer) are considered as poor prognostic factors. The treatment approach is the basis on the severity of the disease and patient preference. The recent positive result of the pirfenidone and nintedanib phase II and III clinical trials based on the prevailing mechanism of İPF pathogenesis particularly targeted fibroblast activation and myofibroblast differentiation have currently been reported. Initiating therapy with pirfenidone and nintedanib is recommended for the patients with mild and moderate İPF who do not have underlying liver disease and who live in area where these drugs are available. Nausea and rashes are more common in treatment with pirfenidone while diarrhea and deterioration in liver function tests are seen more frequently in nintedanib. The information regarding participation in randomized trials should be given to all patients and also early referral for transplantation should be considered.

Key words: *Idiopathic pulmonary fibrosis, treatment*

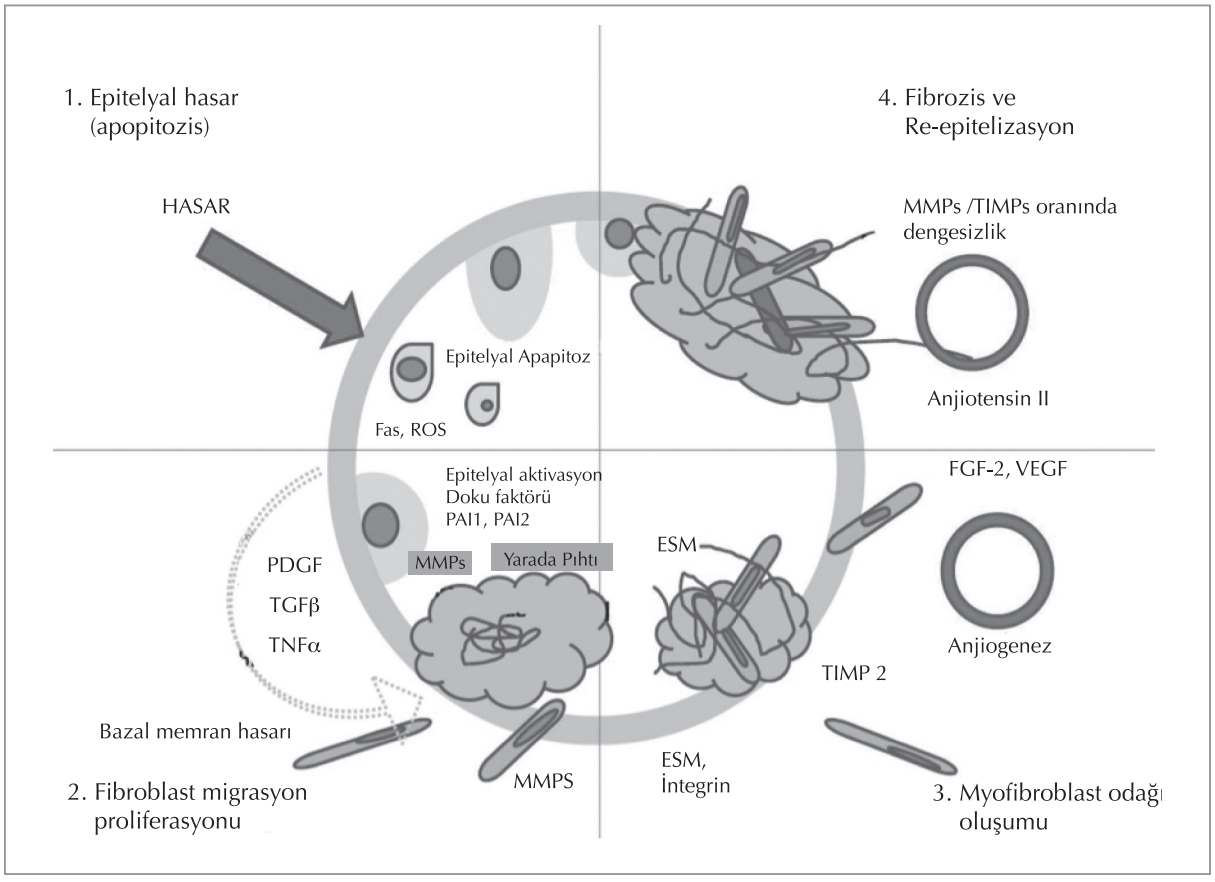
GİRİŞ

İdiopatik interstisyel fibrozis (İPF), sebebi bilinmeyen ilerleyici, geri dönüşümsüz, histolojik ve radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni ile uyumlu, akciğerlerle sınırlı kronik intersitisyel pnömonilerin bir formudur (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde prevelansı 14-63/100.000 arasında değişirken, Avrupa'da 11.5-26/100.000 olarak bildirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 65 olup erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (1,2). Hastalığın prognozu pek çok kanserden daha kötüdür. Median sağkalım ortalama tanıdan sonra 3 yıldır ve 5 yıllık sağkalım oranı %20-30 olduğu bildirilmektedir (3,4). Sağkalımı azaltan nedenler arasında ileri yaşta tanı alma, sigara kullanımı, düşük vücut kitle indeksi, yaygın radyolojik tutulum, eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlar (pulmoner hipertansiyon, amfizem, bronkojenik kanser) sayılabilir (5-7).

Etyoloji tam olarak aydınlatılamamasına rağmen hastalığın gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri sigara, ilerlemiş yaş, çevresel faktörler, viral infeksiyonlar, gastroösefajial reflü, ilaç maruziyeti ve genetik faktörlerdir. Etyolojide rol oynayabileceği düşünülen saptanmış gen mutasyonları ve polimorfizmler mevcuttur. TERT, TERC, SFTPC, SFTPA mutasyonları ailesel pulmoner fibrozisli olguların %20'sinde saptanmıştır (8,9).

İPF tanısı, intersitisyel akciğer hastalığının bilinen diğer nedenlerinin dışlanması, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterninin görülmesi ve biyopsi uygulanan hastalarda YÇBT ve biyopsi paternlerinin spesifik kombinasyonları ile konulur (1). Spesifik olmayan semptomlar, bazı hastalarda tanı için invaziv girişimlerin gerekliliği, İPF tecrübesi az olan merkezlerde hastanın takibi tanıyı geciktirebilmekte yanlış tanılarla hastanın takibine yol açabilmektedir. Tanının erken konması, gereksiz ve hastaya zarar verebilecek tedavilerden kaçınılması için İPF şüphesi olan hastalar, multidisipliner yaklaşımın yapılabileceği tecrübeli merkezlere yönlendirilmelidir.

Etyopatogenezinde daha önceleri ön planda kabul edilen inflamasyon teorisi son yıllarda yerini fibrozisle sonuçlanan yara iyileşmesi teorisine bırakmıştır. Tekrarlayan epitelyal hasar alveoler epitel hücrelerini uyarır. Bu hücrelerde fibroblastları aktive ederek proliferasyonlarının ve myofibroblastalara dönüşümlerinin artmasına neden olur. Fibroblastlar ve myelofibroblastlar ekstrasellüler matriks (ESM) salgılarlar. ESM içinde fibroblastlar, myelofibroblastlar, makrofajlar ve diğer hücreler prolifere olarak granulasyon dokusunu oluşturur. Süreç normal yara iyileşmesinden çıkarak alveoler kollaps ve reepitelizasyon ile fibrozise gider (Şekil 1) (10). Daha önce yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar tedavi ile fibrozisin önlenmesi ya da sınırlanması beklenirken bu yanıtın alınamaması da bu teoriyi güçlendirmektedir (1,11). Sonuç olarak hava yolu inflamasyonunun bir neden değil fibrozisin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar İPF'nin yeni dönem tedavisinde, antiinflamatuvar ve immünsüpresif tedavilerden ziyade fibroproliferatif cevabı sınırlayan ve normal alveoler re-epitelizasyonu düzenleyen ilaçlara yönlenilmesi gerekliliği üzerinde durmaktadır (10). Bu derlemede İPF'de güncel tedavi



Şekil 1. İdiopatik pulmoner fibrozis etyopatogenezi.

yaklaşımlarının literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL YAKLAŞIM

İPF tanılı hastaya uygun yaklaşımın planlanabilmesi için öncelikle tanının doğruluğundan emin olmak gerekmektedir. Multidisipliner yaklaşımla kılavuzlar doğrultusunda hasta değerlendirilmelidir. İPF'de tedavi seçenekleri sınırlıdır ve tamamen kür şansı yoktur. Uygun tedavi yaklaşımı için hastalığın şiddetini belirlemek önemlidir. Hastalığın şiddeti ve hasta tercihi İPF'de tedavi yaklaşımının temelini oluşturur. Hastalar belirli bir evreleme sistemi olmamasına rağmen semptomlara, radyolojik ve solunum fonksiyon testlerine göre hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilir (Tablo 1). Hastalığın seyrinin öngörülmesi zordur uzun süren stabil dönemden sonra hastanın kliniğini kötüleştiren akut ataklar izlenebilir. Klinik çalışmaların tedavi almayan plesebo kollarının incelenmesi ile yıllık FVC kaybının 150-200 mL olduğu bildirilmektedir (12). Hastalığın saptanmasından itibaren klinik gidişi ve hızlı progrese olan hastaları belirlemek, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sahibi olmak için semptomları, zorlu vital kapasite (FVC)'yi, total akciğer kapasitesi (TLC)'ni, difüzyon kapasitesi (DLCO)'ni ve oksijenizasyonu düzenli olarak değerlendirmek gerekir. Tedavi başlangıcında daha sık olmak üzere tedavi cevabının değerlendirilmesinde 3-6 ay aralarla bu değerlerin takibi önerilmektedir (6,13-15). Destek tedavi (O2 desteği, pulmoner rehabilitasyon, aşılama, palyatif bakım), medikal tedavi, akciğer transplantasyonu için değerlendirme, komplikasyonlar (hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli) ve komorbiditelerin (KOAH, kalp yetmezliği, OSAS, anksiyete depresyon) tespiti ve tedavisi tüm İPF tanılı hastalarda planlanmalı ve multidisipliner olarak yönetilmelidir.

DESTEK TEDAVİLER

İPF tanılı hastalarda tedavinin en önemli bölümü olup, her hastada öncelikle düşünülmelidir. Hasta tedavi seçenekleri ve prognoz açısından mutlaka bil-

Tablo 1. İdiopatik pulmoner fibrozis tanılı hastaların şiddetinin değerlendirilmesi

Parametreler	Hafif	Orta	Şiddetli
Semptomlar (nonproduktif öksürük/egzersiz dispnesi)	Asemptomatik/hafif	Orta derece	Şiddetli Hafif egzersizde
Radyolojik bulgular (retiküler dansiteler/bal peteği)	Subplevral ve basiler ≤ %10 parankim tutulumu	Akciğerin %20-30 parankim tutulumu	Üç veya daha fazla zonda > %5 parankim tutulumu
Solunum fonksiyon testi			
FVC % beklenen	Hafif düşüş	%50-70	≤ %50
DLCO % beklenen	Hafif düşüş	%45-65	≤ %45
P[A-a] O2	≤ 20 mmHg	21-30 mmHg	> 30 mmHg
O2 desteği	Gerekli değil	Egzersizde gerekli olabilir	İstirahatte gerekli
6 dakika yürüme testi	Mesafede hafif düşüş	≤ %4 O2 desaturasyonu	≥ %4 O2 desatürasyonu

FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Difüzyon kapasitesi.

gilendirilmelidir. Hasta ile birlikte tedavi planı yapılmalı, tüm seçenekler tartışılmalıdır. Özellikle hastalık düzeyi hafif ve orta düzeyde olan hastaları iyi düzenlenmiş güvenli klinik çalışmalara yönlendirmek için hastayla konuşulmalı ve alternatif olarak sunulmalıdır. Bunun yanında genç ve komorbiditesi olmayan ağır hastalıkta akciğer transplantasyonu erken dönemde planlanmalıdır.

Oksijen tedavisi başlangıçta egzersiz anında daha sonra istirahatte olmak üzere normal aktivitelerin sürdürülmesini kolaylaştırır ve pulmoner hipertansiyon oluşumunu geciktirir. Semptomlarda iyileşme, yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde artış sağlar. Artan dispne ile hasta rutin günlük aktivitelerini bırakma eğilimindedir. Pulmoner rehabilitasyon İPF'li hastalarda önerilmektedir. Pulmoner rehabilitasyon ile dispnede anlamlı azalma ve 6 dakika yürüme testinde düzelme bildirilmiştir. Pulmoner rehabilitasyon egzersiz eğitimi, beslenme düzenlenmesi ve psikolojik destek basamaklarını içerir (16).

İnfluenza ve pnömokok aşıları bu infeksiyonlara karşı toleransın azalması nedeni ile önerilmelidir. İPF gelişimi ve progresyonunda gastroösefagial reflü (GÖR) önemli bir risk faktörüdür. İPF hastalarının % 90'ında tespit edilmiştir (17). Üç randomize çalışmanın verileri kullanılarak yapılan çalışmada proton pompa inhibitörü veya H2 reseptör blokörü alan hastalarda FVC ve DLCO daki düşüş tedavi almayanlara göre daha az olarak bildirilmektedir (18). Son dönem hastada aşırı öksürük ve dispne için opiatlar ve anksiyete için anksiyolitikler önerilir. Mekanik ventilatör desteği olabildiğince ertelenmelidir. Çünkü bu hastaların hastane mortaliteleri çok yüksektir ve ventilatörden ayırma oldukça zordur (19).

MEDİKAL TEDAVİ

İPF'de medikal tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllara kadar İPF'nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğü için kortikosteroidler, immünsüpresifler ve sitotoksik ilaçlar yeterli kanıtlanmış veriler olmamasına rağmen kullanılmaktaydı. Tedavide kullanılan birçok bileşiğin Faz 2 ve 3 çalışmalarla etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir (Tablo 2). Son yıllarda İPF patogenezinde öne sürülen mekanizmalara yönelik olarak Faz 2 ve 3 çalışmaları epitel hücre hasarı ve ölümü, immün sistem degranulasyonu, fibroblast birikimi ve myelofibroblasta dönüşümü, ESM birikimini gibi anormal yara iyileşmesi komponentlerini hedef alan ajanlar üzerinde yapılmaktadır (Şekil 1). Özellikle bu patolojik yolakta fibroblast birikimi ve myelofibroblastlara dönüşüm basamağını hedef alan pifenidon ve nintedanibin Faz 2 ve 3 calışmalarında umut vadeden başarılı sonuçlar bildirilmiştir (20-26)

Hafif ve orta şiddette İPF olarak değerlendirilen hastalar altta yatan karaciğer hastalığı yoksa ve bu ajanlara ulaşılabiliyorsa ilk tedavi olarak gecikmeden başlanması önerilmektedir. İki ajan arasında hangisinin tercih edilmesi gerektiği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Hasta tercihi ya da yan etkilere tolere edilebilirlik göz önüne alınarak karar verilebilir. Nintedanib ile diare ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma daha sık izlenirken pirfenidonda bulantı ve döküntü daha sık izlenir.

Pirfenidon

Pirfenidon veya 5-Methyl-1-phenyl-2-(1H) ağızdan alınabilen antifibrotik, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri hayvan deneyleri ile in vitro ve in vivo

Tablo 2. İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisinde klinik çalışmalarla yararı olmadığı kanıtlanan ajanlar

Ajan	Etki mekanizması	Çalışmanın adı	Çalışma dizaynı	Sonuç
Warfarin	Antikoagülan	ACE-İPF NCT00957242	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Warfarin kolunda ölümlerin yüksek olması ile çalışma durduruldu.
Bosentan	Endotelin reseptör antagonisti	BUILD 1 BUILD 2	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Gruplar arasında fark saptanmadı.
Masitentan	Endotelin reseptör antagonisti	MUSIC	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Gruplar arasında fark saptanmadı.
Ambrisentan	Endotelin A reseptör antagonisti	ARTEMIS-İPF	Faz3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Ara analizde yarar saptanmadığı için çalışma durduruldu.
İnterferon IFN-γ 1b	İmmün regülatör sitokin	INSPIRE	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	İkinci ara analizde yarar saptanmadığı için çalışma durduruldu.
Sildenafil	Fosfodiesteraz 5 inhibitörü	STEP-İPF	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Gruplar arasında fark saptanmadı.
İmatinib mesilat	Tirozin kinaz inhibitörü	Imatinib-İPF	Faz 2, 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Gruplar arasında fark saptanmadı.
Oktreotid	Somatostatin analoğu	FIBROSAND	Faz 2, Açık-etiketli	FVC ve DLCO'da control grubuna göre düşüş.
Etanercept	TNF-α inhibitörü	NCT0006369	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Gruplar arasında fark saptanmadı.
Carlumab	Anti-CCL2 monoklonal antikor	NCT0086201	Faz 2, randomize,çiftkör, plasebo-kontrollü	Ara analizde yarar saptanmadığı için çalışma durduruldu.
QAX576	IL-13 blokajı	NCT01266135	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Çalışma sonlandı.
Prednizon/azotioprin/ NAC	İmmünsüpresyon	PANTHER-İPF	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Ara analizde tedavi grubunda hastaneye yatış, yan etkiler ve ölüm daha fazla olduğu için çalışma sonlandırıldı.
NAC	Antioksidan	PANTHER-İPF	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Gruplar arasında fark saptanmadı.

gösterilmiş piridon bileşiğidir. Antifibrotik aktivitesinin TGF-β ve fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi profibrotik sitokinlerin üretimini azaltarak kollajen sunumu, sentezi ve birikimini, ekstrasellüler matriks üreten hücrelerin inhibisyonunu ve myofibroblastlara dönüşümün azaltılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca pirfenidonun antiinflamatuvar özelliğinin TNF-α gibi birçok proinflamatuvar sitokinleri azaltmasına, antioksidan özelliğinin ise oksidatif stresin modülasyonuna bağlı olduğu üzerinde durulmaktadır (27-35).

Klinik çalışmalar

Pirfenidonla ilk çalışma 54 ciddi fibrozisi olan İPF hastaları üzerinde yapılmış ve iyi tolere edildiği, solunum fonksiyonlarını stabilize ettiği bildirilmiştir (36). Azuma ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü Faz 2 çalışmasında %80 üzerinde SpO2 değerini koruyan subgrupta 6 ve 9 aylık tedavi sonunda 6 dakika yürüme testinde anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Dokuz aylık tedavi sonunda vital kapasite (VC) ve İPF alevlenmesinde tedavi grubu lehine değişiklik saptanmıştır.

Tedavinin etkisinin düşük ve orta şiddette hastalarda daha etkili olabileceği vurgulanmıştır. Plasebo grubunda alevlenme %40 oranında saptanması nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır (20). Bunu takip eden Tanguichi ve arkadaşları yaptığı yüksek doz pirfenidon (1800 mg/gün), düşük doz pirfenidon (1200 mg/gün) ve plasebo grubunun olduğu Faz 3 çalışmada, vital kapasite değişiminde yüksek doz alan grup ile plasebo arasında 52 haftada anlamlı fark izlenmiştir. İkincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım oranında da anlamlı farklılık bildirilmiştir (25).

Japon çalışmalarından çıkan bu sonuçların doğrulanması için çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü ikiz çalışma (CAPACITY 004 ve CAPACİTY 006) planlanmıştır. 72 hafta sonunda FVC değişiminin araştırılması planlanmıştır. Hafif-orta şiddette İPF olarak değerlendirilen hastalar (FVC ≥ %50 ve DLCO ≥ %35) çalışma 004 te 2403 mg/gün pirfenidon, 1197 mg/gün pirfenidon ve plasebo, çalışma 006'da ise 2403 mg/gün pirfenidon ve plasebo olarak randomize edilmiştir. 72 hafta sonunda çalışma 004'te yüksek doz pirfenidon ile plasebo arasında FVC'deki kaybın azaltılmasında anlamlı fark izlenirken 006'da 6 dakika yürüme testinde kayıpta anlamlı düzelme izlenmiştir. Bu veriler İPF'de pirfenidonun daha yaygın bir şekilde kullanılmasını destekler nitelikte idi (23). Bu çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde pirfenidonun pleseboya göre hastalık progresyonunu ve solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlattığı sonucuna varıldı. Tüm bu çalışmaların sonuçlar ile Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) pirfenidonun kullanımına izin vermemesine rağmen ilaç Japonya, Hindistan ve hafif orta hastalar için Avrupa'da lisans almıştır.

Pirfenidonun uzun dönem etkisini araştıran açık etiketli 603 hastada yapılan RECAP çalışmasında, yüksek doz pirfenidonun plaseboyla kıyaslandığında 60. haftada tespit edilen FVC'deki düşüşün CAPACITY çalışmasıyla benzer olduğunu bildirilmiştir (21). Pirfenidonun etkisini araştırmada solunum fonksiyon testleri dışında başka parametrelerinde kullanılabileceği üzerinde durulmuştur. Iwasava ve arkadaşlarının pirfenidonun solunum fonksiyonları üzerindeki etkisini bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ile karşılaştırdıkları çalışmada, BT bulgularındaki değişikliklerin VC'deki değişikliklerle korele olduğunu ve BT görüntülemenin pirfenidonun sonuçlarını değerlendirmede yararlı bir araç olabileceğini bildirmişlerdir (37).

Pirfenidonun etkinlik ve güveniliğini araştıran çalışmalar sürdürülmüş ve ASCEND çalışmasında 555 hasta 52 hafta 2403 mg/gün oral pirfenidon ve plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Pirfenidon tedavisi ile bir yıllık FVC'deki düşüş oranının belirgin olarak azaldığı, plasebo ile karşılaştırıldığında FVC'de %10 ve üzerindeki düşüşün ve ölüm oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. 52. haftada plasebo alan grupta FVC'de %10 düşüş saptanmasına karşın pirfenidon alan %23 hastada FVC kaybı izlenmemiştir. Aynı zamanda ikincil sonlanım noktası olarak belirlenen 6 dakika yürüme mesafesindeki kaybın azaldığı ve progresyonsuz sağkalımın arttığı fakat dispnede azalmanın izlenmediği bildirilmiştir. CAPACITY çalışmasının verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, pirfenidon ile herhangi bir nedene bağlı ölümlerin 52 haftalık değerlendirmede plasebo grubuna göre daha düşük olduğuda vurgulanmıştır. FDA tarafından bu çalışmanın olumlu sonuçlarının yayınlanmasından sonra kullanımı için onay verilmiştir.

Pirfenidondan önce hiçbir tedavinin İPF'de sağkalımı arttırdığı bildirilmemiştir. FVC'deki %10'luk azalma mortalitenin bir belirteci olduğu bilinmektedir (22,38). Bunun için İPF'nin erken tanısı ve tedavinin solunum fonksiyon testlerindeki kayıp çok fazla ilerlemeden erken evrede başlanması önemlidir. Tedavinin ne kadar devam edileceği konusunda fikir birliği yoktur. Tedavinin hastaya göre en uygun başlama zamanı ve tedavi süresi hakkında güvenilir verilere ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Doz ve uygulama

Pirfenidon, oral alımı, hızlı absorsorbsiyon, yüksek biyoyararlanım ve geniş bir dağılıma sahiptir. Yemeklerle birlikte alındığında yavaş absorbe olur maksimum plazma konsantrasyonuna 2.5-4 saatte ulaşır (39). Sağlıklı erişkinde yarılanma ömrü 2.4 saattir. Genel olarak CYP1A2 ile metabolize olur. Oral alınan pirfenidonun %80'i 5-karboksipirfenidon şeklinde, %20'si ise değişmeden 24 saat içinde atılır. Pirfenidon 40 mg/kg/gün (günde maksimum doz 2403 mg) üç bölünmüş doz şeklinde, doz titrasyonu yapılarak verilir. İlk hafta günde 3 kez 267 mg (1 kapsül) olarak başlanır, ikinci hafta günde 3 kez 2 kapsüle verilir ve üçüncü hafta 801 mg (3 kapsül) verilerek tam doza çıkılır. Mutlaka ilaç yan etkilerini azaltmak için yemeklerle beraber alınmalıdır.

Pirfenidon şiddetli ve son dönem karaciğer yetmezliklerinde kontrendikedir. Hafif ve orta karciğer hastalıklarında %60 oranında ilaç konsantrasyonu artacağı için dikkatli olunmalıdır. Hafif ve orta düzeyde renal hastalıklarda doz ayarlanmasına gerek yok iken, kreatin klirensinin 30 mL/dakika'nın altında olduğu renal yetmezliklerde kontrendikedir (40). Ayrıca CYP1A2 inhibitörü kullanan hastalar toksisite açısından yakın takip edilmelidir. Fluvoksamin gibi kuvvetli inhibitör ajanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. CYP1A2 inhibitörü ile birlikte kullanımı zorunlu ise pirfenidon dozu 801 mg/gün'e düşülebilir ve hasta yakın takibe alınır. Ciprofloksasin günde 2 doz şeklinde 750 mg verilmesi zorunlu ise, doz 1602 mg/gün'e düşülür. Amiodron, propefenon gibi ajanlar kullanıyorsa mutlaka dikkatli olunmalıdır. Rifampisin gibi hem CYP1A2 hem diğer CYP izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlardan da mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir. Sigaranın CYP1A2 indükleyici etkisi olduğu için tedavi başlamadan ve tedavi süresince sigara bırakılmalıdır.

Yan etki ve güvenlik

Pirfenidonun klinik güvenliği geniş, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (20,23,25). Valeyre ve arkadaşları pirfenidonun güvenlik profilini 8 yıla kadar tedavi alan 789 hastada çalışmışlardır. CAPACITY çalışmasında pirfenidon hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalardan edinilen yan etkilere karşı önerilen doz ayarlama stratejileri uygulanarak tedavi devamlılığı sağlanmıştır. En sık izlenen yan etkiler gastrointestinal yan etkiler ve deri reaksiyonlarıdır. Gastrointestinal yan etkileri bulantı (%36), diare (%29), dispepsi (%19) ve kusma (%14) ve cilt reaksiyonları döküntü (%30) ve fotosensitivite (%9)'dir. Bu yan etkiler hafif ve orta şiddette ve tolere edilebilir nitelikte olup tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve zamanla gerileme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (26). Sadece 6 hasta gastrointestinal sistem (GİS) yan etkisi ve 8 hasta cilt yan etkileri nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Hiç bir hasta ciddi yan etkiler ile hastaneye yatarak tedavi almak zorunda kalmadığı belirtilmiştir. Aynı zamanda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk pirfenidon kullanan grubun %4'ünde izlenmiştir. Karaciğer fonksiyon testleri tedavi başlangıcında, 6 ay boyunca her ay ve sonrasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir (40).

Gis yan etkileri ve yönetimi

Hayvan çalışmalarında pirfenidonun GİS yan etkilerinin gastrik boşalma ve intestinal geçiş oranını azaltmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (41). Farelerde yapılan deneylerde bu etkinin prokinetik ajanlarla birlikte alındığında azaldığı bildirilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmalarda pirfenidonun yemeklerle birlikte alınmasının GİS yan etkilerini azalttığı ve tolere edilebilirliği arttırdığı gösterilmiştir.

GİS yan etkilerini azaltmak için pirfenidon yemeklerle özellikle yemek sırasında tercihen sonrasında alınmalıdır.Tedavinin bölünmüş dozlarda verilmesi pirfenidonun gastrik motilite üzerindeki inhibitör etkisini azaltır. Chaudkuri ve arkadaşları yemek başlangıcı, ortası ve sonunda bölünmüş olarak alınmasının yan etkileri azalttığını bildirmişlerdir (42). Bunun yanında, tolerabiliteyi arttırmak için daha uzun zamanda doz titrasyonu yapılabilir. Günde 3 doz şeklinde 2 haftada yerine 4 haftada istenen doza çıkılabilir. Tüm bunlara rağmen ilaç tolere edilemiyorsa, günde 3 doz şeklinde yemekle 1 veya 2 kapsül olarak doz azaltılabilir. Tolere edilebildiği günlük doza kadar çıkılması hedeflenir. Yan etkilerin çıktığı zamana göre de doz ayarı yapılabilir. Mesela bulantı sadece sabah oluyorsa yanlızca sabah dozu düşürülür. Hastanın yeme alışkanlıkları da yan etkilerin yönetiminde dikkate alınmalıdır.

GİS yan etkileri doz azaltılmasına rağmen kaybolmuyorsa tedavi hastanın semptomları kaybolana kadar tamamen kesilir. Semptomlar tamamen kaybolduğunda tekrar başlanır ve bazı hastalarda günlük doza daha uzun sürede çıkılacak şekilde tedavi planlanır. Ayrıca domperidon, metoklopromid gibi prokinetik ajanlarda yan etkileri azaltmak için kullanılabilir. Metoklopromid maksimum 5 gün, domperidon süre kısıtlaması olmadan günde 3 kez 10 mg olarak verilebilir (41). Proton pompa inhibitörleri de yan etkileri azaltmada kullanılabilirler (43).

Cilt yan etkileri

Cilt yan etkileri döküntü ve fotosensitivite olarak vücudun güneş gören yerlerinde ortaya çıkar ve bu özelliği ile allerjik reaksiyonlardan ayrılır. CAPACITY çalışmasında fotosensitivite 3 hastada, döküntü ise 5 hastada tedavinin kesilmesine neden olmuştur (23). İlaca bağlı fotosensitivite reaksiyonları ilacın UVA ve UVB olmak üzere UV ışınlarını absorbe etmesine bağlıdır. İn vitro çalışmalar UV ışınların absorbsiyonu

ile reaktif oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun ortaya çıktığını göstermiştir (44). Bu yan etkiler UV maruziyeti ve ilaç dozu ile orantılı ve geçicidir. Yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular ile yan etkiler azalabilir. İlacı aldıktan 1-2 saat sonrasına kadar güneş maruziyetinden kaçınılmalıdır. Hastaya direkt güneş ışığından ve flöresan lambalardan kaçınması, yüksek faktörlü güneş koruyucu kullanması, güneşten koruyucu kıyafet giymesi ve fotosensitivite yapan ajanlardan uzak durması önerilmelidir. Güneş gören alanlarda yüzeyel ve ağrılı eritemin görüldüğü, ödemin, eksüdasyonun olmadığı hafif ve orta düzeyde fotosensitivitede semptomlarda kendiliğinden azalma yoksa 7 gün veya kızarıklık geçene kadar günde 3 kez 1 kapsül verilir. Eğer bulgular kaybolmaz ise 15 gün tedaviye ara verilir. Semptomlar düzeldikten sonra tedavi yeniden başlanır istenen ya da tolere edilebilen günlük doza daha uzun zamanda çıkılır. Şiddetli reaksiyonlarda semptomlar düzelene kadar ilaç kesilir ve topikal tedavi (gümüş sülfadiazin veya steroidler) kullanılabilir. Yan etkliler tamamen kaybolunca tekrar başlanır basamaklı olarak doz arttırılır. Eğer güneş ışığına maruz kalınacak dönem gün ortasına geliyorsa o doz atlanabilir ya da doz azaltılabilir. Allerjik temelli reaksiyonlarda pirfenidon kalıcı olarak kesilir, antihistaminik ve oral steroid verilir. Bu yüzden allerjik reaksiyonla dikkatli olarak ayrımı yapılmalıdır. Tüm alınan önlemlere rağmen fotosensitivite oluşuyorsa vit D eksikliğide göz önünde bulundurulmalı ve uygun hastalarda oral vitamin D takviyesi yapılmalıdır. Yan etki yönetimi Tablo 3'te özetlenmektedir.

Hasta eğitimi ve takibi yan etkilerle başa çıkılmasını kolaylaştırır ve hastanın tedavi uyumunu ve devamlılığı arttırır. Tüm bu kapsamlı çalışmalar yanında öksürük ve diğer yaşam kalitesi ölçütleri üzerinde pirfenidonun etkisinin araştırıldığı çalışmalar da devam etmektedir. Dozu ve doz sıklığını azaltabilecek yeni pirfenidon formülleri hastaların tedavi uyumunu arttırabilir. Trivedi ve arkadaşları pirfenidon nonopartiküllerinin intratrakeal uygulanmasının direkt olarak akciğere ilaç verilmesini sağladığını ve pirfenidonun etki ve güvenlik profilini arttırdığını bildirmişlerdir (45). Diğer bir preklinik çalışmada fareler üzerinde inhaler olarak uygulanan pirfenidonun azalmış yan etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Tabiki bu bulguların doğrulanabilmesi için geniş çapta klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nintedanib (Tirozin kinaz inhibitörü)

Tirozin kinaz ve reseptörlerinin fibrinogenezde rol oynadıkları bilinmektedir. Kanser tedavisinde değişik tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmıştır (47). Aynı mekanizma ile İPF'de fibroblast proliferasyonunu

Tablo 3. Pirfenidon ilişkili yan etkilere genel yaklaşım

GİS yan etkileri	• Tedavi yemeklerle birlikte alınmalı. • Tedavi dozu 1 ya da 2 kapsül olarak azaltılabilir. • Tedavi maksimum doza daha uzun sürede (4 hafta) çıkılabilir. • Bulantı zamana bağlı ise (örn. sabah bulantısı) o doz atlanabilir. • Doz azaltılması ile semptom düzelmez ise tedavi kesilir. • Semptomlar kaybolunca tekrar başlanır ve kademeli olarak arttırılır. • Prokinetik ajanlar denenebilir.
Cilt yan etkileri	1. Fotosensitiviteden korunmak • UV ışınlara daha fazla maruz kalınan zamanlarda güneşten korunma. • Yemekle birlikte alınan tedavi dozundan sonra 1 kaç saat güneşten korunma. • Güneş ışınlarından yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular kullanmak. • Güneşten korunmak için gözlük, şapka, uzun kollu kıyafetler ve eldiven kullanmak. 2. Deri döküntülere yaklaşım • Pirfenidon dozu azaltılır. Döküntü 7 günde düzelmez ise tedavi 15 gün kesilir. • Semptomlar düzelince başlanır kademeli olarak arttırılır. • Döküntüler allerjik reaksiyona bağlı ise tedavi tamamen kesilir. • Fotosensitivite şiddetli ise tedavi kesilir. 7-10 gün 25 mg/gün prednison başlanır. • Döküntü kaybolunca kademeli olarak düşük dozdan başlayarak arttırılır.

GİS: Gastrointestinal sistem.

engelleyerek etkili olabileceği düşünülerek imatinib mesilat ile yapılan Faz 3 klinik çalışmada FVC azalması üzerine ve survi üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir (48). Daha sonra Richeldi ve arkadaşları tarafından yapılan TOMORROW çalışmasında, platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) üzerine etkili potent bir tirozin kinaz inhibitörü olan Nintedanib (BIBF 1120)'in İPF tedavisi üzerindeki yararlı etkileri bildirilmiştir. Günde 150 mg olarak 2 doz halinde verilmesinin plasebo alan gruba göre FVC'deki azalmayı düşürdüğü ve akut atak oranını anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (49). Ayrıca nintedanibin antifibrotik ve antiinflamatuvar etkisi hayvan modellerinde gösterilmiş ve in vitro olarak fibroblastların proliferasyonu, myelofibroblastlara dönüşümünün inhibe ettiği gösterilmiştir (49). Bu olumlu sonuçların doğrulanması için planlanan INPULSIS 1 ve INPULSIS 2 çalışmasında 52 hafta sonunda 150 mg günde 2 doz nintedanib ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır (24). Bu iki çalışmada FVC'deki kaybın plaseboya göre daha az olduğu gösterilmiştir. INPULSIS 2 çalışmasında akut atağa kadar olan sürenin uzadığı bildirilmiştir.

Nintedanib oral olarak günde 2 kez 150 mg olarak alınır. Karaciğerde hızla metabolize olur maksimum konsantrasyona 2.5 saatte ulaşır. Büyük bölümü karaciğerde metabolize olurken idrarla çok az bir miktarı atılır. CYP 450'den bağımsız olarak metabolize edildiği için ilaç ekileşimi bildirilmemiştir. P-glikoprotein ve CYP 3A4 inhibitör ve indükleyicileri ile etkileşebilir ve antikoagulanlara bağlı kanama riski artabilir. Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta, 3 ay boyunca her ay, daha sonra 3 ayda bir veya klinik şüphe olduğunda istenmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandığında ilaç kesilebilir ya da doz azaltılarak tolerasyon sağlanır.

En sık gözlenen yan etkiler ishal (%62), bulantı (%24), kusma (%12) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%14)'dir. Klinik çalışmalarda diare hidrasyon ve antidiaretik ilaçlar ile tedavi edilmiş ve bazı hastalarda günde 2 kez 100 mg olarak doz ayarı yapılmıştır. Bunlara rağmen yan etkiler devam ediyorsa tedavinin sonlandırılması gerekebilir.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

İleri evre İPF hastaları için özellikle DLCO < %35, ekokardiografide sağ ventrikül disfonksiyonu var ise ve fosfodiesteraz inhibitörleri için risk faktörü yok ise bu hastalarda fosfodiesteraz inhibitörü kullanımı düşünülebilir. İPF ilerledikçe hastaların önemli bir kısmında pulmoner hipertansiyon gelişir. PHT fosfodiesteraz inhibitörleri ile tedavi edildiğinde idiopatik PHT'de olduğu gibi egzersiz toleransında iyileşme bildirilmektedir (50,51). Collard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme, ortalama 49 metre artış saptandığını bildirmişlerdir (50). İlk doz 20 mg olarak hastanın semptomları, kan basıncı, O2 saturasyonu 60 dakika monitorize edilerek başlanır ve hasta tolere edebilirse günde 3 kez 20 mg dozda tedaviye devam edilir. Uzun süre kullanımında etkinlik ve güvenilirliğinin saptanması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

TRANSPLANTASYON

İPF akciğer transplantasyonu için en sık başvuru nedenlerindendir. Ayrıca İPF transplantasyon bekleme listesinde hayatını kaybeden en sık hasta grubudur. Bunun için transplantasyon için hasta referansı tanı konulduğu zaman yapılmalıdır. Ayrıca transplantasyon için histolojik veya radyolojik olarak UIP paterni olmasının yanında, DLCO < %39, son 6 ayda FVC'deki azalmanın > %10 olması, 6 dakika yürüme testi boyunca O2 saturasyonunun %88 altına düşmesi ve HRCT'de bal peteği görünümünden birinin olması gerekmektedir (52). Beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50'dir. Bekleme sürecindeki geçirilen akut ataklar ve mekanik ventilasyon öyküsü transplantasyon sonrası birinci yılda mortaliteyi arttırmaktadır (53).

Tek akciğer transplantasyonu standart prosedür olarak kabul edilmektedir (54). Diğer akciğerde vasküler rezistansın armış olması ve transplant yapılmış akciğerin kompliansı az olması nedeni ile ventilasyon ve perfüzyon bu akciğerde olur. Kist, bül ve bronşektazi bilateral mevcut ise bu akciğer infeksiyon odağı olacağından bilateral akciğer transplantasyonu tercih edilmelidir. Transplantasyon bekleyen hastalarda beklerken gelişen mortaliteleri azaltmak için canlıdan lober akciğer transplantasyonu da düşünülebilir. Hastada uygulanan lober transplantasyon sonrası bir hasta dışında sekiz tanesi yaklaşık 10-48 aydır takiptedir (55).

Transplantasyon sonrası bir yıllık takipte bilateral akciğer transplantasyonunda tek taraflı transplantasyona göre ortalama FEV_1 daha yüksektir. Daha önce hastanın steroid kullanmasının transplantasyon sonuçları üzerindeki etkisi kesinleşmiş değildir. Düşük doz kul-

lanımın sonuca etkisinin olmadığı ancak yüksek dozların transplantasyon sonrası sağkalımın azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (56).

İPF AKUT ATAĞA YAKLAŞIM

İPF tanılı hastalarda infeksiyona, pulmoner ödeme, pnömotoraksa ve kalp yetmezliğine bağlı klinik kötüleşmeler gözlenebilir. Aynı zamanda nedeni bilinmeyen akut ataklar izlenebilir ve ataklar kötü prognozla bağlantılıdır. İPF tanısı ile takip edilen %10-57 hastada akut atak görülebilir. Viral infeksiyonun etyolojide önemli olabileceği düşünülmektedir. Eğer bu dönem biyopsi yapılırsa UIP üzerine süperpoze olmuş difüz alveol hasar tespit edilebilir.

Akut atak tanı kriterleri arasında, daha önce İPF tanısının olması, 30 gün içinde nefes darlığında açıklanamayan bir kötüleşme olması, YÇBT'de balpeteği ve retiküler görüntü üzerine eklenmiş yeni bilateral buzlu cam ve/veya konsolidasyonun eklenmesi, endotrakeal aspirasyon ve BAL'da infeksiyon bulgusu olmaması ve diğer nedenlerin dışlanması sayılabilir. Bu kriterleri karşılamıyor ise şüpheli akut alevlenme olarak tanımlanabilir.

Hasta akut alevlenmede 30 günden kısa olmak üzere nefes darlığında kötüleşmeden yakınır, öksürük, ateş, grip benzeri semptomlar görülebillir. En sık izlenen ve gaz alış verişinin bozulduğunu gösteren bulgu PaO2/FIO2 oranının 225 mmHg'nın altında olması ve PaO2'nın %10 veya daha fazla düşüşüdür. YÇBT'de periferik tutulum iyi prognozu, multifokal tutulum orta ve difüz tutulum kötü prognozu gösterir.

Akut alevlenmeye yol açan diğer nedenler dışlandıktan sonra hastaya geniş spektrumlu antibiyotik ve yüksek doz steroid (prednison 1 mg/kg veya metilprednizolon 1-2 gr/gün) başlanır. Akut atağı zamanında teşhis etmek ve tedavi planlamak İPF'de mortaliteyi azaltır. Mekanik ventilasyon gerekebilir fakat mortalite oranı yüksektir.

İPF TEDAVİSİNDE GELECEKTE BEKLENTİLER

İPF patogenezinde ortaya konulan yeniliklerden sonra bu farklı yolakları etkileyen antifibrotik ilaç çalışmaları devam etmektedir (Tablo 4). Bu çalışmalar sonunda tedavi sonuçlarını daha da iyiye götüren pirfenidon ve nintedanibe yeni tedavilerin ekleneceği beklenmektedir. İPF tanısının heterojenitesi göz önüne alındığında tek bir ajanın tedavide yetersiz

Tablo 4. İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisinde tamamlanan ya da devam eden klinik çalışmalar

Ajan	Etki mekanizması	Çalışmanın adı	Çalışma dizaynı	Sonuç
Tralokinumab	IL-13 blokajı	NCT01629667	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Devam ediyor.
Lebrikizumab	IL-13 blokajı	NCT01872689	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Devam ediyor.
Pirfenidon	Antifibrotik, Antiinflamatuvar, Antioksidav	ASCEND	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	İPF progresyonu yavaşlatmada etkili
Nintedanib	Tirozin kinaz inhibitörü (VEGFR, FGFR, PDGFR)	IMPULSIS 1 IMPULSIS 2	Faz 3, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	İPF progresyonu yavaşlatmada etkili
STX-100	Integrin αvβ6 monoklonal antikor	NCT01371305	Faz 2, randomize,çiftkör,	Devam ediyor.
FG-3019	CTGF inhibitörü	NCT01890265	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Devam ediyor.
BMS-986020	Lisofosfatidik asit reseptör antagonisti	NCT01766817	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Devam ediyor.
Simtuzumab	LOXL2 monoklonal antikor	NCT0769196	Faz 2, randomize, çiftkör, plasebo-kontrollü	Devam ediyor.

kalabileceği düşünülebilir. Onkolojik ilaçlarda olduğu gibi patogenez, tanı ve tedavideki gelişmeler sonunda, İPF'de kişiselleştirilmiş tedavilerin gündeme geleceği hem tedavi cevabını arttıracağı hemde yan etki ve maliyeti azaltacağı beklenmektedir.

İPF patogenezi kompleks mekanizmaları içermektedir. Hastalığın tanısını, prognozunu ve altta yatan patogenezi öngördürecek biyomarkerler tedavinin planlanmasında rol oynayabilir. Patogenezde rol oynayan inflamatuvar ve fibrojenik mekanizmaları hedefleyen kombinasyon tedavileri de yakın gelecekte gündeme gelecektir.

Sonuç olarak, İPF düşündüğümüz hastalarda tanı tam olarak netleştirildikten sonra hasta güvenli klinik çalışmalara katılmak isterse yönlendirilmelidir. Fonksiyonel parametrelerde kayıp artmadan FEV_1 kaybını azaltan ve progresyonsuz sağkalımı arttıran ulaşılabileceğimiz kanıtlanmış tedavilerden birini seçerek tedavi başlanmalıdır. Hastayı transplantasyona yönlendirmek için geç kalınmamalıdır. Komplikasyonlar ve ek hastalıklar multidisipliner bir ekiple değerlendirilmeli, tedaviler düzenlenmelidir. Pulmoner rehabilitasyon ve hastanın eğitimi İPF tanılı hasta yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Gelecekte İPF'de bulunacak olan genetik farklılıklar, hasta subgrupları, etkili olan patofizyolojinin netleşmesi ile uygulanacak kişiselleştirilmiş tedaviler ile kür sağlanması umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

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;183:788-824.*
2. *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;161:646-64.*
3. *Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:199-203.*
4. *Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J 2002;19:275-83.*
5. *du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:459-66.*
6. *King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1171-81.*
7. *Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005;128(Suppl 6):S616-S7.*
8. *Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. Proc Am Thorac Soc 2011;8:158-62.*
9. *Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis--familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Med Sci 2011;341:439-43.*
10. *Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 2001;134:136-51.*
11. *Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? Eur Respir J 2007;30:835-9.*
12. *Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med 2005;142:963-7.*
13. *du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1382-9.*
14. *Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1084-90.*
15. *Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Proc Am Thorac Soc 2006;3:330-8.*
16. *Spruit MA, Janssen DJ, Franssen FM, Wouters EF. Rehabilitation and palliative care in lung fibrosis. Respirology 2009;14:781-7.*
17. *Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2006;27:136-42.*
18. *Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2013;1:369-76.*
19. *Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiere O, Marceau A, Jebrak G, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. Chest 2001;120:213-9.*

20. *Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1040-7.*

21. *Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE Jr, Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:198-205.*

22. *King TE Jr, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005;127:171-7.*

23. *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;377:1760-9.*

24. *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;370:2071-82.*

25. *Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821-9.*

26. *Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, King TE Jr, Leff JA, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 2014;19:740-7.*

27. *Carter NJ. Pirfenidone: in idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs 2011;71:1721-32.*

28. *Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:211-8.*

29. *Iyer SN, Hyde DM, Giri SN. Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation. Inflammation 2000;24:477-91.*

30. *Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, Ishii H, Abe K, Fujii T, et al. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2004;24:57-65.*

31. *Liu H, Drew P, Gaugler AC, Cheng Y, Visner GA. Pirfenidone inhibits lung allograft fibrosis through L-arginine-arginase pathway. Am J Transplant 2005;5:1256-63.*

32. *Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. Eur J Pharmacol 2002;446:177-85.*

33. *Oku H, Nakazato H, Horikawa T, Tsuruta Y, Suzuki R. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. Eur J Pharmacol 2002;446:167-76.*

34. *Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, 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;590:400-8.*

35. *Zhou H, Latham CW, Zander DS, Margolin SB, Visner GA. Pirfenidone inhibits obliterative airway disease in mouse tracheal allografts. J Heart Lung Transplant 2005;24:1577-85.*

36. *Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1061-9.*

37. *Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur J Radiol 2014;83:32-8.*

38. *Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-42.*

39. *Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG, Forrest A, Loutit JS. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults. Pulm Pharmacol Ther 2009;22:279-85.*

40. *European Medicine Agency. Esbriet® (pirfenidone) Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf (last accessed Feb 2014).*

41. *Itoh T KK, Morimoto A. Ameliorative effects of mosapride or Rikkunshi to on the suppression of gastrointestinal motility by pirfenidone in rats. Jpn Pharmacol Ther 2012;45:405-11.*

42. *Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2014;108:224-6.*

43. *Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1390-4.*

44. *Seto Y, Inoue R, Kato M, Yamada S, Onoue S. Photosafety assessments on pirfenidone: photochemical, photobiological, and pharmacokinetic characterization. J Photochem Photobiol B 2013;120:44-51.*

45. *Trivedi R, Redente EF, Thakur A, Riches DW, Kompella UB. Local delivery of biodegradable pirfenidone nanoparticles ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Nanotechnology 2012;23:505101.*

46. *Onoue S, Yamada S. Pirfenidone in respirable powder form for the treatment of pulmonary fibrosis: a safer alternative to the current oral delivery system? Ther Deliv 2013;4:887-9.*

47. *Grimminger F, Schermuly RT, Ghofrani HA. Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2010;9:956-70.*

48. *Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:604-10.*

49. *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;365:1079-87.*

50. *Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;131:897-9.*

51. *Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gomez-Marin O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. Lung 2010;188:115-23.*

52. *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;25:745-55.*

53. *Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung allocation score predicts survival in lung transplantation patients with pulmonary fibrosis. Ann Thorac Surg 2009;88:1757-64.*

54. *Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant 2014;33:1009-24.*

55. *Date H, Tanimoto Y, Goto K, Yamadori I, Aoe M, Sano Y, et al. A new treatment strategy for advanced idiopathic interstitial pneumonia: living-donor lobar lung transplantation. Chest 2005;128:1364-70.*

56. *McAnally KJ, Valentine VG, LaPlace SG, McFadden PM, Seoane L, Taylor DE. Effect of pre-transplantation prednisone on survival after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006;25:67-74.*