

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tedavisi, Kime?

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatment, to Whom?

Bünyamin SERTOĞULLARINDAN,^a
Erdogan ÇETİNKAYA^b

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Van

^bYedikule Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul, TÜRKİYE
ecetinkaya34@yahoo.com

ÖZET İPF patogenezinde önceden kabul edilen teori; generalize enflamasyonun yaygın parankimal fibroze ilerlediğiydi. Günümüzde İPF epitelyal-fibroblastik bir hastalık olarak kabul edilmektedir; burada bilinmeyen eksojen veya endojen bir neden alveol epitel hücre hemostazını bozar, buda aşırı epitel aktivasyonu ve bozulmuş epitel hücre hasarıyla sonuçlanır. İnflamatuar ve mezenkimal hücreler arasındaki ilişki birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. İPF patogenezinde yeni faktörlerin tanınması yeni tedavi yaklaşımların gelişmesine yol açmıştır. Bazı ajanlarla yapılan klinik çalışmalar muhtemel yararlarına işaret etmesine rağmen, İPF tedavisinde spesifik bir farmakolojik etken kullanımını destekleyen yeterli kanıt mevcut değildir. Bu nedenle hastalar tedavi için seçilirken kar-zarar oranına dikkat edilmelidir. Olgulara tedavi konusunda karar verirken tedavinin faydaları yanında gelişebilecek yan etkileri de konusunda yeterli aydınlatma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik pulmoner fibrozis; tedavi

ABSTRACT The previous hypothesis regarding the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (İPF) was that generalized inflammation progressed to widespread parenchymal fibrosis. It is currently believed that İPF is an epithelial-fibroblastic disease, in which unknown endogenous or environmental stimuli disrupt the homeostasis of alveolar epithelial cells, resulting in diffuse epithelial cell activation and aberrant epithelial cell repair. The interplay between inflammatory and mesenchymal cells is regulated by a number of factors. The recognition of new factors contributing to the pathogenesis of İPF has led to the development of novel approaches to treat İPF. There are not sufficient evidence to support the use of any specific pharmacologic therapy for patients with İPF. Although clinical trials of some agents suggest a possible benefit. Therefore, in selecting patients for treatment, careful consideration should be give to the risk-to-benefit ratio. Patients should understand the risk of adverse effects from treatment along with any potential merits of therapy before deciding on a course of action.

Key Words: Idiopathic pulmonary fibrosis; treatment

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2012;13(Suppl):S67-S73

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) nedeni bilinmeyen kronik progresif interstisyel pnömonilerin bir spesifik formu olarak tanımlanır. Başlıca yaşlı erkeklerde görülür. Hastalık akciğerlerle sınırlıdır ve histopatolojik ve/veya radyolojik usual interstisyel pnömoni (UİP) formu ile ilişkilidir.¹ Günümüzde İPF epitelyal-fibroblastik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bilinmeyen endojen veya çevresel bir uyarının alveolar epitelyal hücre hemostazını bozduğu, bununda diffüz epitel hücre aktivasyonu ve bozulmuş epitel hücre tamiri ile sonuçlandığına inanılmaktadır.^{2,3} İPF patogenezinde katkıda bulunan yeni faktörlerin tanınması İPF

tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarının gelişmesine yol açmıştır.

Kanıtı dayalı tanı ve tedavi rehberleri İPF olgularının tedavisi için spesifik bir farmakoterapi kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmadığını bildirmiştir.¹ Bununla birlikte bazı ajanlarla yapılan klinik çalışmalar muhtemel yararları işaret etmektedir. Tedaviler kanıtı dayalı rehberleri tarafından güçlü ve zayıf öneri şeklinde sınıflandırılmıştır. Bir tedavinin kullanılmasının güçlü bir şekilde önerilmesi tedavinin faydalı etkilerinin yan etkilerine ağır geldiği inancını yansıtmaktadır. Rutin kullanım için yeterli kanıtı olmayan çoğu tedavi seçeneği için öneri güçlü olarak kullanılmaması şeklinde belirtilmiştir. Kar zarar durumu kesin olmayan veya daha iyi verilere ihtiyaç duyulan tedaviler zayıf olarak önerilmiştir. Güçlü bir öneri hastalar, hekimler ve kural koyucular için önemli sonuçlara sahiptir. Zayıf olarak önerilen bazı tedavilerin seçilmiş bazı vakalar için uygun olabileceği bildirilmiştir. Olgular tedaviye başlamadan önce elde edilecek faydalarla birlikte potansiyel yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. İyi bilgilendirilmiş bir olgunun farmakolojik tedaviyi ısrarlı bir biçimde istemesiyle zayıf olarak önerilen ajanlardan birinin kullanılabilmesi bildirilmiştir.¹

FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ

Kortikosteroidlerin tek olarak kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Retrospektif kontrolsüz çalışmalar olguların yaşam süresi üzerine olumlu etkisini göstermemiştir, bununla birlikte olguların küçük bir bölümünde akciğer fonksiyonlarında minimal iyileşme bildirilmiştir.^{4,5} Retrospektif kontrollü çalışmalar da sürvi üzerine etkisini gösterememiştir.^{6,7} Bunun yanında önemli yan etkiler bildirilmiştir. Kanıtı dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının tek başına kortikosteroid ile tedavisini önermemektedir¹ (güçlü öneri, çok düşük düzeyde kanıt).

KOLŞİSİN

İnvitro çalışmalar kolşisin fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ettiğini göstermiştir.⁸ İPF olgularıyla yapılan ilk çalışmalar bir potansiyel yararına işaret etmiştir. Farklı ilaçlarla yapılan prospektif karşılaştırmalı çalışmalar klinik sonuçların farklı olmadığını göstermiştir.⁹⁻¹² Retrospektif bir çalışmada tedavi alınan olgularla yapılan karşılaştırmada sürvi üzerine bir etkisi gösterilememiştir.⁶ Tedavi rehberleri İPF olgularının kolşisinle tedavi edilmesini önermemektedir (güçlü öneri, çok düşük düzeyde kanıt).

SİKLOSPORİN A

Kontrollü olmayan küçük gruplarla yapılmış ilk çalışmaların raporları İPF tedavisinde siklosporin A'nın muhtemel yararına işaret etmiştir.^{13,14} On vakayla yapılmış retrospektif bir çalışmada belirgin bir faydası gösterilememiştir.¹⁵ Posttransplant hastalarda siklosporin içeren immünsüpresif ilaçlarla yapılan çalışmalar transplante olmayan akciğerde hastalığın progresyonunu göstermiştir.^{16,17} Kanıtı dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının siklosporin A ile tedavisini önermemektedir (güçlü öneri, çok düşük düzeyde kanıt).

KORTİKOSTEROİD VE İMMUNOMODÜLATÖR KOMBİNASYONU

Retrospektif küçük bir çalışma kortikosteroid ile azatioprin kombinasyonu potansiyel bir yarar gösterilmiştir.¹⁸ Tek kortikosteroid ile kortikosteroid ile azatioprin kombinasyonunu karşılaştıran randomize kontrollü küçük bir çalışma kombinasyon tedavisiyle sürvi üzerinde olumlu yönde bir eğilim varlığını bildirmiştir.¹⁹ Yine tek kortikosteroid ile kortikosteroid ile siklofosfamid kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada da kombinasyon tedavisinin sürvi üzerine faydası gösterilmiştir.²⁰ Kortikosteroid ile siklofosfamid kombinasyonunu tedavi almayan ve tek kortikosteroid alan gruplarla karşılaştıran iki retrospektif çalışmadan birincisinde sürvi üzerine olumlu bir etki bulunmazken ikincisinde kombinasyon tedavisinin sürviye olumlu etkisi gösterilmiştir.^{21,22} Kanıtı dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının kortikosteroid ve immunomodülatör tedavi kombinasyonu ile tedavi edilmesi rutin olarak önermemektedir (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).

KORTİKOSTEROİD, AZATIOPRİN VE ASETİLSİSTEİN KOMBİNASYONU

Asetilsistein antioksidan glutatyonun prekürsörüdür. Glutatyon İPF olgularında azalabilmektedir.^{23,24} Kortikosteroid, azatioprin ve asetilsistein tedavisi alan olguların sadece kortikosteroid ve azatioprin alan olgularla karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 12 aylık takipte asetilsistein grubunda vital kapasite (VK) ve difüzyon kapasitesi (DLCO) düzeylerindeki azalma belirgin olarak düşük bulundu.²⁵ Bununla birlikte gruplar arasında mortalite, yaşam kalitesi, dispne, egzersiz fizyolojisi ve radyolojik görünüm açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın bazı önemli limitasyonları

olduğu bildirilmiştir.^{26,27} Kanıta dayalı tedavi rehberleri bu kombinasyonu İPF olgularının çoğu için bir tedavi seçeneği olarak önermemiştir. Çok düşük düzeyde olabilecek olumlu sonuçlarla birlikte gelişebilecek yan etkileri kabullenen küçük bir grup hasta için bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (Zayıf öneri, düşük düzeyde kanıt). Prednizon, azatioprin ve asetilsistein ile sadece asetilsistein ve placebo grupların karşılaştırıldığı randomize çift-kör kontrollü yeni bir çalışmada kombinasyon tedavisiyle plasebo gruba göre artmış ölüm ve hastaneye yatış izlenmesi üzerine kombinasyon alan grup erken sonlandırılmıştır.²⁸

ASETİLSİSTEİN MONOTERAPİSİ

Kortikosteroid azatioprin ve asetilsistein tedavisi alan olguların sadece kortikosteroid ve azatioprin alan olgularla karşılaştırıldığı çalışmada asetilsistein eklenen grupta akciğer fonksiyonlarındaki azalma daha düşük olarak saptandı.²⁵ Asetilsistein monoterapisi ile yapılan 12 haftalık kontrolsüz bir çalışma akciğer fonksiyonlarından VK, DLCO, PaO₂ düzeyinde iyileşme gösterdi. Bir diğer çalışmada aerolize asetilsistein veya plasebo olarak randomize edilen 30 olguda radyolojik düzelmeler izlenirken fizyolojik parametrelerde ve yürüme mesafesinde farklılık izlenmedi.²⁹ Kanıta dayalı tedavi rehberi asetilsistein monoterapisini olguların çoğu için bir tedavi seçeneği olarak önermemiştir. Çok düşük düzeyde olabilecek olumlu sonuçlarla birlikte gelişebilecek yan etkileri kabullenen küçük bir grup hasta için bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (Zayıf öneri, düşük düzeyde kanıt). Çok merkezli, randomize, kontrollü çift kör yeni bir çalışmada post hoc analiz tek asetilsistein tedavisinin erken dönem olgularda FVC üzerinde stabilize edici bir etkisini göstermiştir.³⁰

İNTERFERON- γ 1b TEDAVİSİ

İnterferon- γ 1b (INF- γ) endojen olarak üretilen anti-fibrotik ve immünomodülatör özelliğe sahip bir sitokindir. Yapılan pilot bir çalışma İPF olgularında yararlı olabileceğine işaret etmiştir.³¹ 330 vakanın plasebo ve haftada 3 kez 200 μ g subkutan INF- γ grublarına randomize edildiği bir çalışmada klinik kötüleşme zamanı veya ölüm oranlarında fark bulunamamıştır.³² Post hoc analiz sonucu klinik olarak daha az kötü hastalarda sürvi üzerinde olumlu bir gidişe işaret etmiştir. Daha az fizyolojik anormallığe sahip olgularda kolşisinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışma yararlı olabileceğine işaret etmiştir.¹¹ Bu hipotezin test edildiği 800 den fazla olguyla yapılan tanımlayıcı bir çalışmada mortalite oranlarında

fark bulunamamıştır.³³ Kanıta dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının İnterferon- γ 1b ile tedavi edilmesini rutin olarak önermemektedir (güçlü öneri, yüksek düzeyde kanıt).

BOSENTAN

Endotelin-1 pulmoner hipertansiyon patogeneğinde yer alan güçlü bir vazokonstriktör ve büyüme faktörüdür. İPF olgularında serum ve BAL sıvısında artmış endotelin düzeyi, akciğer dokusunda aşırı endotelin reseptörü ve endotelin-1 varlığı gösterilmiştir.³⁴ İPF olguları ile yapılan bir faz 2 çalışmada 6 dakika yürüme testi (6DYT) değişiklikleri incelenmiş ve olumlu sonuçlar saptanmamıştır, hastalık progresyon veya ölüm zamanı, yaşam kalitesi, dispne gibi bazı ikincil sonuçlarda olumlu bir gidiş saptanmıştır. Post hoc analiz açık akciğer biopsisi ile tanı alan olgularda hastalık progresyon veya ölüm zamanı ve yaşam kalitesinde bosentanın yararlı etkisine işaret etmiştir.³⁵ Kanıta dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının bosentan ile tedavi edilmesini önermemektedir (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).

ETANERCEPT

Etanercept rekombinant solubl insan TNF inhibitörüdür, TNF'e reseptörüne bağlanarak aktivitesini nötralize eder.³⁶ İPF patogeneğinde TNF- α 'nın rolü bildirilmektedir.^{37,38} Etanercept ile yapılan ve birincil sonlanma noktası FVC değişiklikleri olan bir çalışmada gruplar arasında fark bulunmamıştır.³⁹ Kanıta dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının etanercept ile tedavi edilmesini önememektedir (güçlü öneri, orta düzeyde kanıt).

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Randomize, kontrollü kör olmayan bir çalışmada, kortikosteroid ile antikoagülan tedavi alan grupla sadece kortikosteroid alan grup karşılaştırılmış ve sürvi üzerinde olumlu etkisi görülmüştür.⁴⁰ Bununla birlikte çalışmanın önemli limitasyonları olduğu belirtilmiştir. Kanıta dayalı tedavi rehberleri antikoagülan tedaviyi çoğu olgu için bir tedavi seçeneği olarak önermemiştir. Çok düşük düzeyde olabilecek olumlu sonuçlarla birlikte gelişebilecek yan etkileri kabullenen küçük bir grup hasta için bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (Zayıf öneri, çok düşük düzeyde kanıt). İPF olgularında warfarin etkisini inceleyen randomize kontrollü çift-kör yeni bir çalışma antikoagülasyon için endikasyon olmayan olgularda warfarin kullanımını artmış mortalite ile ilişkili bulmuştur.⁴¹

PIRFENİDON

Pirfenidon pleitropik, antiinflamatuvar, antifibrotik ve antioksidan özellikleri olan ve TGF-1β etkilerini antagonize eden bir piridon bileşimidir. Pilot çalışmalar pirfenidonun yararına işaret etmiştir.^{42,43} Yapılan plasebo kontrollü bir çalışma akut atakların plasebo alan grupta sık görülmesi nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Çalışma erken sonlandırılmasına rağmen 6DYT sırasında oksijen düzeyinde iyileşme ve VK kaybında azalma bildirilmiştir.⁴⁴ Faz 3 bir çalışmada yüksek doz (1800 mg), düşük doz (1200 mg) pirfenidon plasebo ile karşılaştırılmış, plasebo ve yüksek doz pirfenidon grubu arasında VK azalmasında önemli farklılık ve progresyon olmadan geçen sürvi üzerine anlamlı etkisi bulunmuştur.⁴⁵ The clinical studies assessing pirfenidon in IPF: research of efficacy and safety outcomes (CAPACITY) program tarafından Yürütülen 2 çalışmadan birinde pirfenidonun FVC azalması üzerine anlamlı etkisi saptanırken, diğer çalışmada bu etki saptanmamıştır. İki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde FVC azalması üzerine pirfenidonun önemli olumlu etkisi görülmüştür.⁴⁶

Pirfenidon Japonya ve Avrupa'da İPF tedavisi için onay almıştır. Amerikan gıda ve ilaç dairesi tarafından İPF tedavisinde henüz onay verilmemiş, fakat yeni bir klinik çalışma yapılmasını istemiştir. Kanıta dayalı tedavi rehberleri pirfenidonu çoğu olgu için bir tedavi seçeneği olarak önermemiştir. Çok düşük düzeyde olabilecek olumlu sonuçlarla birlikte gelişebilecek yan etkileri kabullenen küçük bir grup hasta için bir seçenek olabileceği bildirilmiştir¹ (Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt).

NON FARMAKOLOJİK TEDAVİLER VE EK HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

UZUN SÜRELİ OKSİJEN TEDAVİSİ

Retrospektif bir çalışmada oksijen tedavisinin sürvi üzerine bir faydası gösterilememiştir.⁶ Diğer bir çalışmada istirahat sırasında hipoksisi olan hastalarda egzersiz kapasitesinde artış bildirilmiştir.⁴⁷ Kanıta dayalı tedavi rehberleri istirahat sırasında hipoksemi gelişen İPF olgularının uzun süreli oksijen tedavisi ile tedavi edilmesini önermiştir¹ (güçlü öneri, çok düşük düzeyde kanıt).

AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

Akcığer transplantasyonu yapılmış İPF olguları diğer hastalık gruplarıyla karşılaştırıldığında 5 yıllık sürvile-

rinin daha uzun olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ İPF tanısı alan tüm olgular transplantasyon ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Zamanlama konusunda kesin bir kriter olmamakla birlikte diffüzyon kapasitesi ve hastalık progresyonunun varlığı önerilmektedir.⁴⁹ Kanıta dayalı tedavi rehberleri uygun olan İPF olgularına akciğer transplantasyonu yapılmasını önermektedir¹ (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).

MEKANİK VENTİLASYON

İPF nedeni ile solunum yetmezliği gelişen ve mekanik ventilasyon uygulanan olgularda yüksek oranda hastane mortalitesi bildirilmiştir.^{50,51} Kanıta dayalı tedavi rehberi çoğu olgu için mekanik ventilasyon tedavisi önermemektedir. Noninvaziv mekanik ventilasyonun bazı olgular için uygun olabileceği bildirilmiştir. Mekanik ventilasyonun akciğer transplantasyonu için bir köprü olarak kullanılabileceği bildirilmiştir¹ (Zayıf öneri, düşük düzeyde kanıt).

PULMONER REHABİLİTASYON

Pulmoner rehabilitasyon yapılan İPF olgularının yürüme mesafeleri, yaşam kaliteleri, semptomlarında iyileşmeler gösterilmiştir.^{52,53} Kanıta dayalı tedavi rehberleri İPF olgularının çoğunluğu için pulmoner rehabilitasyon tedavisini önermemektedir. Az bir olgu grubu için uygun olabileceği bildirilmiştir¹ (Zayıf öneri, düşük düzeyde kanıt).

GASTRO ÖZEFAGİAL REFLÜ (GÖR) TEDAVİSİ

İPF olgularının çoğunda anormal GÖR varlığı bildirilmiştir ve olguların yarısında asemptomatik seyretmektedir.^{54,55} Cerrahi veya medikal olarak tedavi edilen olgularda pulmoner fonksiyonlarda ve oksijen ihtiyacında stabilizasyon geliştiği bildirilmiştir.^{54,56} Kanıta dayalı tedavi rehberi asemptomatik GÖR hastalığının olguların çoğunda tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir¹ (zayıf öneri, çok düşük değerde kanıt). Non-asid reflü tedavisi ve funduplikasyonla cerrahi tedavi bu öneri kapsamına alınmamıştır.

AKUT ATAKLARIN KORTİKOSTEROİDLERLE TEDAVİSİ

Kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte birçok çalışma İPF akut atakta kortikosteroid kullanımını ile fayda görüldüğünü anekdotal olarak bildirmiştir.^{44,57} Kanıta dayalı tedavi rehberi İPF akut ataklarının kortikosteroidlerle tedavisini önermiştir¹ (zayıf öneri, çok düşük düzeyde kanıt).

PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

İPF olgularında pulmoner hipertansiyon tedavisinde farklı ilaçlarla yapılmış retrospektif ve prospektif kontrollsüz çalışmalarda 6 DYT ve yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir.⁵⁸⁻⁶⁰ Kanıta dayalı tedavi rehberi İPF olgularında pulmoner hipertansiyon tedavisini olguların çoğunluğu için rutin olarak önermemektedir¹ (zayıf öneri, çok düşük düzeyde kanıt).

ÖNERİ YAPILMAMIŞ TEDAVİLER VE YENİ ÇALIŞMALAR

Kanıta dayalı tedavi rehberi, tedavi önerileri için uzman tartışmaları tamamlandıktan sonra yayınlanan klinik çalışmalar hakkında bir öneride bulunmamıştır. Aşağıda yeni etkenlerle yapılmış tedavi çalışmaları ve kanıta dayalı tedavi rehberinin öneride bulunmadığı tedaviler belirtilmiştir.

Sildenafil; Sildenafil ile yapılan randomize plasebo kontrollü Faz 3 bir çalışmada ileri derecede azalmış DLCO (>%35)'ya sahip İPF olgularında 12 haftalık tedavi sonucunda 6 DYT'de fark saptanmamıştır. Dispne, PaO₂, DLCO ve yaşam kalitesinde sildenafil lehine değişiklik saptanmıştır.⁶¹ Diğer bir randomize kontrollü çalışmada DLCO değerleri daha iyi (ortalama %42) olan olgularla yine 6 DYT sonucunda fark saptanmamıştır.⁶²

Tirozin kinaz (TK) inhibitörleri; Akciğer fibrozisinde bazı yolakların TK reseptörleri tarafından aktive edildiği gösterilmiştir. TK reseptörlerinin inhibisyonunun akciğer fibrozisinde yavaşlamaya yol açabileceği düşüncesi ile bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir TK inhibitörü

olan **İmatinib** ile yapılan faz 2 plasebo kontrollü bir çalışmada birincil sonlanma noktası olan hastalık progresyonu açısından bir fark bulunmamıştır. İmatinib alan grupta daha fazla yan etki izlenmiştir.⁶³

Bir diğer TK inhibitörü olan **BIBF 1120** ile birincil sonlanma noktası yıllık FVC azalması ikincil sonlanma noktası akut ataklar yaşam kalitesi, total akciğer kapasitesi olan faz 2 bir çalışma yapılmıştır. 432 vaka dört farklı doza randomize edilmiştir (50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg). 300 mg alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık FVC düşüşünde azalma eğilimi, ataklarda azalma ve yaşam kalitesinde korunma bildirilmiştir.⁶⁴ Daha sonra yapılan duyarlılık analizleri ile tedavi etkinliği desteklenmiştir.⁶⁵ Yine yaşam kalitesinde akciğer kayıplarındaki azalma ile ilişkili olabilecek şekilde korunma bildirilmiştir.⁶⁶

Macitentan; Endotelin Ave B reseptör antagonisti- dir. Prospektif, çokmerkezli, randomize kontrollü, çift kör paralel gruplu bir çalışmada 12 aylık tedavi sonucu FVC değişiklikleri bakımından plaseboya bir üstünlüğü saptanmamıştır.⁶⁷

Ambrisentan; Endotelin A reseptörü için spesifik bir antagonisttir. İPF olgularının tedavisinde etkili bulunmamıştır, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış hastane yatışı ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁶⁸

Mycophenolate mofetil; Lenfotik proliferasyonu inhibe eden immünomodülatör bir ajandır. 10 vakalık bir çalışmada İPF olgularında güvenli bulunurken radyolojik ve pulmoner parametreler üzerine faydalı bir etki göstermemiştir.⁶⁹

KAYNAKLAR

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788-824.
- Verma S, Slutsky AS. Idiopathic pulmonary fibrosis--new insights. N Engl J Med 2007; 356(13):1370-2.
- Harari S, Caminati A. IPF: new insight on pathogenesis and treatment. Allergy 2010; 65(5):537-53.
- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. Thorax 1980;35(8):593-9.
- Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(4 Pt 1):1063-72.
- Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(4 Pt 1):1172-8.
- Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki H, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16(2): 209-14.
- Entzian P, Schlaak M, Seitzer U, Bufe A, Acil Y, Zabel P. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. Lung 1997;175(1): 41-51.
- Selman M, Carrillo G, Salas J, Padilla RP, Pérez-Chavira R, Sansores R, et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. Chest 1998; 114(2):507-12.
- Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, Zotti M, Li BE, Serpilli M, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2008;12(2):105-11.

11. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, Malagari K, Latsi P, Rapti A, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;28(3):496-504.
12. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):220-5.
13. Alton EW, Johnson M, Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989;83(4):277-9.
14. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991;46(8):592-5.
15. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005; 44(11):1144-50.
16. Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, Koenig J, Uder M, Sybrecht GW, et al. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration* 2008;76(2):139-45.
17. Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SM, McAdams HP. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest* 2002;121(6):2072-6.
18. Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, Hays JE, Pardee NE, Morgan EH, et al. Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med* 1978;65(4): 661-72.
19. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2): 291-6.
20. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989;44(4): 280-8.
21. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE Jr, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004;125(6):2169-74.
22. Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006;100(2):340-7.
23. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):370-2.
24. Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1897-901.
25. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al.; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2229-42.
26. Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2285-7.
27. Wells AU. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur Respir J* 2006;27(4):664-6.
28. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366(21): 1968-77.
29. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005;10(4):449-55.
30. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, et al.; Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012;17(3):467-77.
31. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1264-9.
32. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350(2):125-33.
33. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al.; INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9685):222-8.
34. Thannickal VJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Idiopathic pulmonary fibrosis: emerging concepts on pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(8):1671-86.
35. Raghu G, King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J* 2010;35(1):118-23.
36. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremmer KE, Fung VP, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993;151(3):1548-61.
37. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, et al. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998;153(3):825-32.
38. Piguet PF, Ribaux C, Karpuz V, Grau GE, Kapanci Y. Expression and localization of tumor necrosis factor-alpha and its mRNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993;143(3):651-5.
39. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(9):948-55.
40. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128(3):1475-82.
41. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al.; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(1): 88-95.
42. 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(4 Pt 1):1061-9.
43. Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2002;41(12): 1118-23.
44. 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(9):1040-7.

45. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35(4):821-9.
46. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377(9779):1760-9.
47. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992;102(2):542-50.
48. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugière O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(2):469-75.
49. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005;60(4):270-3.
50. Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugière 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(1):213-9.
51. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102(10):1355-9.
52. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63(6):549-54.
53. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13(3):394-9.
54. 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(1):136-42.
55. Tobin RW, Pope CE 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1804-8.
56. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(2):438-46.
57. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(4):285-92.
58. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, Mehta AC. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102(7):1015-20.
59. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44(5):372-6.
60. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131(3):897-9.
61. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363(7):620-8.
62. Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gómez-Marin O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010;188(2):115-23.
63. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(6):604-10.
64. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365(12):1079-87.
65. Richeldi L, Brown KK, Costabel U, Flaherty KR, Kim DS, Noble PW, et al. Efficacy of the tyrosine kinase inhibitor BIBF 1120 in patients with IPF: Consistent pattern of primary endpoint results in sensitivity analyses of the TOMORROW Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3633.
66. Brown KK, Richeldi L, Costabel U, Flaherty KR, Kim DS, Noble PW, et al. Treatment Of IPF With The Tyrosine Kinase Inhibitor BIBF 1120: Patient-Reported Outcomes In The TOMORROW Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3634.
67. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. Efficacy and safety of macitentan in idiopathic pulmonary fibrosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3631.
68. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan J, Kawut SM, Flaherty KR, et al. A placebo-controlled trial of ambrisentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3632.
69. Tzouvelekis A, Bouros E, Oikonomou A, Ntoliou P, Zacharis G, Kolios G, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2011;2011:849035.