

# İdiyopatik Pulmoner Fibrozisin Tedavisinde Neler Değişti?

## What Has Changed in the Treatment of IPF?

**Dr. Nesrin MOĞULKOÇ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

### ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) akciğerlerde yaygın skarlaşmaya yol açan hastalıklar arasında en sık görüleni ve en ölümcül olanıdır, mortalite oranı pek çok kanser türünden fazladır. Son yıllarda IPF tedavisinde etkili olabilecek ilaçlarla iyi düzenlenmiş klinik araştırmalar yapılmıştır. Ancak, herkesin fikir birliği içinde olduğu standart bir tedavi protokolünü öneren rehberler henüz yayınlanmamıştır. Daha etkili tedavi modellerine yönelik araştırmalar sürdürülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik pulmoner fibrozis/ilaç tedavisi, klinik araştırmalar

### SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common and the most lethal form of diffuse scarring lung disease, the mortality exceeding that of many types of cancer. In recent years there have been well-designed clinical trials which indicate which treatments are likely to be efficacious and which not. However, a consensus enabling the publication of new guidelines has yet to be agreed. The search for more effective treatment modalities needs to continue.

**Key Words:** Idiopathic pulmonary fibrosis/drug therapy, clinical trials

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Nesrin MOĞULKOÇ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir  
e-posta: nesrin.mogulkoc@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2014.025

## GİRİŞ

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları arasında idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF); en sık görülen, nedeni bulunamayan, kronik ve fibrozan bir hastalık olmasının yanı sıra en ölümcül olan özelliğini de taşımaktadır. Tanıdan sonra ortalama yaşam süresi ~3 yıldır ve daha da ürkütücü olanı prevalansında her yıl ~%5 artış görülüyor olmasıdır<sup>(1)</sup>. Günümüzde IPF'nin mortalite oranı, pek çok kanser türünü geçmektedir.

Normalde, travmatik akciğer hasarı veya tüberküloz gibi bazı enfeksiyonların yol açtığı akciğer zedelenmesini, iyileşme yönünde bir yara düzelmesi izler. IPF'de ise, akciğerlerin değişik bölgelerinde tekrarlayan mikro hasarlardan veya bir hasar iyileştikten sonra onarım sürecinin son bulmayıp devam etmesinden kaynaklanan, temelde "yara"nın normal yolla iyileşmemesi söz konusudur. Bunun başlıca nedeni, hasar gören alveoler epitel hücre tabakasının kendisini yenileyememesidir. Böyle durumlarda skar oluşum süreci, denetimsiz ve düzensiz duruma gelir. Epitel hücresi üzerine toksik etki potansiyeli nedeniyle hastalık başlangıcı ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler arasında, viral enfeksiyonlar, sigara, gastro-özofajiyal reflü, iş ortamında ağaç veya metal tozuna maruz kalma yer alır. Ayrıca yaşlanmanın etkisiyle de, bütünlüğü bozulmuş bir epitel bariyerin yenilenmesi, genç bireylerdeki ölçüde yeterli olmayabilir<sup>(2-5)</sup>.

## IPF'de tedavi yaklaşımlarının tarihçesi

### Kortikosteroidler:

İdiyopatik pulmoner fibrozisin tedavisine yönelik ilk çalışmalar, anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle, büyük ölçüde kortikosteroidlerin etkisi üzerine odaklanmıştır. Genellikle bu çalışmalar, anekdotal veya kontrol grubu olmayan çalışmalardır. Bu çalışmaların, günümüzde IPF sayılmayacak bazı hastaları kapsadıklarına kesin gözüyle bakılabilir. Ayrıca, hastaların küçük bir bölümünde kortikosteroidlerin görünürdeki etkinliğine ilişkin bazı sonuçlara karşın, metaanaliz ölçütlerini karşılayacak bir yayın bulunmamaktadır. Dolayısıyla da, kortikosteroid tedavisinin IPF'li hastalar üzerinde etkili olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt söz konusu değildir<sup>(6)</sup>. Günümüzde yansal değil, fibrotik bir hastalık olan IPF tedavisinde, belki sadece akut alevlenmeler dışında kortikosteroidlerin bir rolü olmadığına inanılmaktadır.

### İmmünsüpresif ilaçlar:

Özellikle azatioprin ve siklofosfamid olmak üzere, immünsüpresif ilaç kullanımına ilişkin değerlendirmelerde de, steroidlere benzer sonuçlara ulaşılmıştır. IPF

tedavisinde immünsüpresyonun etkinliği konusunda kaliteli bilgiler çok kısıtlıdır. Bu alanda metaanalize olanak sağlayacak üç çalışma bulunmaktadır<sup>(7)</sup>. Metaanaliz ölçütlerini karşılayan bir çalışmada, yüksek dozda prednizolon ile kolşisin 26 hastada karşılaştırılmıştır<sup>(8)</sup>. Tedavi ile her iki grup arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, kolşisinin daha güvenli olduğu ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Hasta sayısının az olması, çoğu olguda tanı için cerrahi biyopsi yapılmaması ve kontrol grubunun yokluğu verilerin yorumunu zorlaştırmaktadır.

### İnterferon-gamma:

İnterferon-gamma (IFN $\gamma$ ), antifibrotik ve immün-modülatör etkileri olan bir sitokindir. Dört haftalık bir tedaviden sonra prednizolon ile solunum fonksiyonlarında düzelme sağlanamayan olgulardan; 12 ay süreyle 9'u yalnızca oral prednizolon ve 9'u ise IFN $\gamma$ 1b ve prednizolon kombinasyonu ile tedavi edilmiştir<sup>(9)</sup>. IFN $\gamma$  bütün hastalarda toplam akciğer kapasitesinde ve istirahatte arteriyel oksijen parsiyel basıncında (PaO $_2$ ) iyileşme sağlamış ve dokuz hastadan sekizinde maksimum eforda PaO $_2$  iyileşmesi görülmüştür. Plasebo alan dokuz hastanın sekizinde, her üç parametrede de kötüye gidiş görülmüştür. Bu çalışmada, IFN $\gamma$  ile tedavi edilen hastalarda gözlenen düzelmelerin ve en az 3 yıllık sağ kalımdaki avantajların boyutları şaşırtıcı olmuştur. Hasta sayısının az olması ve çoğunluğunda tanının cerrahi biyopsi ile doğrulanmamış olması, bu sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Fakat bu gerçeğe rağmen bu çalışma, IFN $\gamma$  ile IPF'de yeni tedavi araştırmaları için kataliz rolü oynamıştır. Daha sonra yürütülen küçük çaplı iki çalışmanın birincisinde, IFN $\gamma$  ile tedavi edilen 32 hasta, kolşisin ile tedavi edilen 18 hastaya kıyasla daha uzun bir sağkalım göstermiştir. Yirmi iki hastayı kapsayan ikinci çalışmada ise; IFN $\gamma$  tedavisi öncesindeki solunum fonksiyonu değişim hızı, aynı hastalarda IFN $\gamma$  tedavisine başlandıktan sonraki değişim hızı ile karşılaştırılmış ve IFN $\gamma$  tedavisi ile solunum fonksiyonundaki bozulma hızının yavaşlatıldığı görülmüştür<sup>(10,11)</sup>.

Bunları takiben yapılan, IFN $\gamma$ 'nin güvenilirliği ve etkinliğini araştıran geniş çaplı, çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada; 330 hasta, haftada üç kez subkutan yolla IFN $\gamma$ 1b veya plasebo almak üzere 1:1 oranında iki gruba ayrılmıştır<sup>(12)</sup>. Primer sonlanım noktası, progresyonsuz sağ kalım olarak belirlenmiştir. Araştırma, ortalama 58 haftalık tedavi döneminde, primer sonlanım noktasını karşılamakta başarısız olmuştur. Tedavi alması planlanan grupta önceden planlanmış bir ara sağkalım analizinde, randomize olarak IFN $\gamma$  ile tedaviye alınmış hastalarda, sağkalımda iyileşme yönünde bir eğilim gözlenmiştir, ancak bu progresyonsuz sağkalım

ile aynı şey değildir. Bu etkinin, bazal solunum fonksiyon değerleri ile hafif ve orta şiddette hastalığı bulunanlarda daha belirgin olduğu anlaşılmıştır. İşte bu zemin ve özellikle de önceden belirlenmiş analizdeki umut verici sonuç üzerine, IFN $\gamma$ 'nin hafif ve orta derece hastaların sağkalımı üzerine etkisini araştıran plasebo kontrollü ikinci bir çalışma düzenlenmiştir. INSPiRE adı verilen çalışmaya 826 hasta alınmıştır. Bu çalışma, IPF tedavisinde yapılmış en geniş ölçekli çalışma olmasına karşın, primer sonlanım noktasını karşılamakta başarısız olmuştur ve IFN $\gamma$ 'nin IPF'de sağkalımı uzatmadığı sonucuna varılmıştır<sup>(13)</sup>. Bu aşamadan sonra, IFN $\gamma$  IPF tedavisinde bir seçenek olmaktan çıkmıştır.

### Bosentan:

Preklinik çalışmalar, endotelin yolağının IPF patogenezinde rolü olduğunu göstermiştir. Bosentan, grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde etkili olduğu bilinen bir dual endotelin reseptör antagonistidir. Bu hastalıkta, IPF'de akciğer interstisyumunda oluşan progresif fibrozu anımsatacak şekilde, orta çaplı pulmoner arterlerde progresif skarlanma vardır. BUILD-1, büyük çaplı, çok uluslu, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir faz II bosentan çalışmasıdır ve 12 aylık bir dönemde IPF'li 158 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastalara 12 ay süreyle bosentan veya plasebo verilmiş, 12. ayda 6 dakikalık yürüme testinde bosentanın plasebo ile karşılaştırıldığında herhangi bir üstünlük göstermediği saptanmıştır<sup>(14)</sup>. Bu araştırmanın "post-hoc" analizine dayandırılarak, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve cerrahi doku biyopsi örnekleme ile tanısı doğrulanmış erken dönem IPF'li hastalarla BUILD-3 çalışması gerçekleştirilmiştir<sup>(15)</sup>. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda bosentan kullanımının güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendiren BUILD-3 çalışması, hastalığın kötüleşmesi veya ölümü geciktirmek şeklindeki primer sonlanım noktasını karşılamamıştır. Bununla birlikte, primer sonlanım noktasında ve bazı sekonder sonlanım noktalarında, bosentan lehine bir eğilim gözlenmiştir. Rölatif risk azalması olarak bosentan lehine yaklaşık %13 düzeyinde (istatistiksel olarak anlamlı olmayan) bir azalma saptanmıştır. Ne interferon-gamma-1b, ne de pirfenidon ile sağlık bağlamında yaşam kalitesi veya dispne açısından yararlı bir etki saptanmamıştır. IPF'li hastalarda bu iki önemli konuda yarar sağlandığını düşündüren ilk ilaç, bosentandır.

### Masitentan:

Masitentan da bosentan gibi bir dual endotelin reseptör antagonistidir, fakat farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. IPF tedavisindeki etkinliğini araştırmak için masitentan ile yapılan randomize, çift kör

ve plasebo kontrollü çalışmada (MUSIC); 119 hasta masitentan ve 59 hasta plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir<sup>(16)</sup>. İlaç çok iyi tolere edilse de, primer sonlanım noktası olan birinci yılın sonunda FVC değişikliği veya sekonder sonlanım noktası olan hastalığın kötüleşmesi veya ölümü geciktirme beklentileri karşılanmamıştır.

### Ambrisentan:

Ambrisentan PAH hastarında endikasyonu olan selektif ET<sub>A</sub> antagonistidir. Katalizör rolü oynayan BUILD-1 ve BUILD-3 çalışmaları sonucu IPF progresyonunda bosentandan farklı etkileri olacağı beklentisi üzerine randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz 3 çalışma olan ARTHEMIS-IPF yapılmış, IPF progresyonunu yavaşlatmadaki rolü araştırılmıştır<sup>(17)</sup>. Alınması planlanan hastaların %75'i dahil edilince, veri izleme komitesinin önerisi ile sponsor etkinlik ve güvenilirlik analizi gerçekleştirilmiştir. Ambrisentan alanlarda plasebo alanlara göre; hastalık progresyonu ve solunumsal nedenle hastane yatışı anlamlı olarak daha fazla, ölüm oranı ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha fazla saptanmıştır. Ambrisentan, IPF tedavisinde etkili bulunmamıştır. Etkinsizlik nedeni ile sponsor çalışmayı erken sonlandırmıştır. Ambrisentan, PAH olsun veya olmasın, IPF tedavisinde kullanılmamalıdır.

### Etanersept:

Etanersept, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir tümör nekroz faktörü (TNF) antagonistidir. Uluslararası, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada; 88 hasta subkutan etanersept veya plasebo almışlardır. Primer sonlanım noktaları, beklenen zorlu vital kapasite yüzdesi ve DL<sub>CO</sub> yüzdesindeki değişiklikler ve istirahatte alveoler-arteriyel oksijen basıncı grediyentindeki değişimdir. Başlangıç ile 48 hafta sonu ölçümleri karşılaştırılmıştır<sup>(18)</sup>. Bu çalışma, primer sonlanım noktalarına ulaşmakta başarısız kalmıştır. Fakat sekonder bir analizde, hastalık progresyonunun azalması yönünde, çeşitli parametrelerde etanersept lehine bir eğilim saptanmıştır.

### Antikoagülanlar:

Japonya'da tek bir bölgede çok merkezli olarak yapılan açık etiketli bir çalışmada, hastanede kalış süresi içinde kötüleşen IPF hastalarında prednizolon ile birlikte antikoagülan tedavi uygulaması, tek başına prednizolon verilmesi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın amacı, antikoagülan tedavinin hastaneden taburcu edildikten sonra sağkalımı uzatıp uzatmayacağına incelenmesiydi<sup>(19)</sup>. Çalışmaya 56 hasta katılmıştır. Antikoagülan

grubunda, toplam sağ kalımın daha uzun olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın düzenlenmesinde, antikoagulanların kullanımının önerilmesini engelleyecek bazı şüpheli noktalar vardır. Örneğin, çalışma kör yapılmıştır ve dolayısıyla tedavi grupları ayrılırken bir denge olmaması mümkündür. Ayrıca, kullanılmış olan tanı ölçütleri de tam güven vermemiştir. Bunu, IPF-net'in başlattığı varfarinin IPF tedavisindeki güvenilirlik ve etkinliğini araştıran ACE-IPF çalışması izlemiştir. İki yüz elli altı hasta alımı planlanmış ancak varfarin alan grupta yaşam kalitesi ölçütlerinde düzelleme sağlanmaması, 14 ölüm gelişmesi (plasebo grubunda ise 3), akut alevlenmelerin ve hastane yatışlarının daha fazla olması üzerine, 145 hasta alımından sonra çalışma durdurulmuştur. Ölümün varfarinin bilinen riskleri ile ilişkili olmaması nedeniyle, varfarin grubunda neden daha fazla olduğu netlik kazanmamıştır. Ayrıca tedavi altındaki hastalarda, solunumsal problemlerin artırdığı görülmüştür<sup>(20)</sup>.

### N-asetilsistein:

Antioksidan özelliklere sahip olan N-asetilsistein (NAC)'in akciğerlerde tüketilen glutatyon düzeylerini düzelttiği gösterilmiştir. IPF patogenezinde epitel hücre hasarına bir oksidan-antioksidan dengesizliği katkıda bulunabileceği için, potansiyel bir tedavi olarak NAC'a ilgi duyulmuştur. IFGENIA çalışmasında (çift kör, plasebo kontrollü, çok uluslu); 155 hasta bir yıl süreyle giderek azalan dozda prednizolon ve azatioprin tedavisi alırken, oral NAC veya plasebo grubuna ayrılmıştır<sup>(21)</sup>. Primer sonlanım noktaları olarak vital kapasite ve DL<sub>CO</sub> değişiklikleri incelenmiştir. NAC, vital kapasitede ve DL<sub>CO</sub>'da kötüleşmeyi yavaşlatmış, ancak sağ kalım avantajı sağlamamıştır. Solunum fonksiyon kaybı açısından bakıldığında, yüksek dozda NAC'ın hastalığın progresyonunu önemli derecede azalttığı görülmüştür. Bu çalışma, prednizolona ek olarak azatioprin verilecek şekilde düzenlenmiş, NAC günde üç kez 600 mg veya plasebo olarak tedaviye eklenmiştir. Dolayısıyla, gözlemlenen etkilerin yalnızca NAC'a mı bağlanabileceği, yoksa prednizolon ve azatioprin ile birlikte NAC verilmesinden mi kaynaklandığını ayırtırmak zor olmuştur. IPFnet bu alandaki ucu açık soruları ele almak üzere PANTHER araştırmasını başlatmıştır. Azatioprin, prednizolon, N-asetilsistein ile yapılan üç kollu çalışmada; üç ilacın birlikte kullanıldığı kol, plasebo ve yalnız N-asetilsistein ile karşılaştırılmış, ancak üçlü tedavi kolu ölüm riskinde artış ve ciddi yan etkiler nedeni ile erken sonlandırılmıştır. PANTHER çalışmasının NAC kolunun, N-asetilsistein monoterapisine karşılık plaseboya devam edilen final bulguları yeni yayımlanmıştır<sup>(22)</sup>. Bu çalışmanın önemli yönlerinden biri, IPF tanı kriterleri ile ilgili güçlü fikir birliğinin olduğu bir dönemde ve nonspesifik interstisyel pnömoniye sahip hastaların dahil olmadığı

nispeten daha pür bir popülasyonla yürütülmüş olmasıdır. Sonuç olarak, N-asetilsistein'in, IPF tedavisinde herhangi bir rolü olmadığı gösterilmiştir<sup>(22)</sup>.

### Pirfenidon:

Pirfenidon, etki yolu kesin olarak bilinmemekle beraber hayvan modellerinde, antifibrotik, anti-inflamatuvar ve antioksidan yönleri gösterilen bir piridon bileşiğidir. Etkinlik olasılığı üzerine ilk bildirim, 1999 yılında bir faz 2 çalışma ile olmuştur. Ciddi fibrozis bulunan hastalarda, pirfenidonun solunum fonksiyonundaki kötüleşmeyi yavaşlattığı ve hastaların çoğunda kortikosteroid dozunu kesilme noktasına kadar azalttığı izlenimi saptanmıştır. 2005 yılında, Japonya'dan çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Yüz yedi hasta, giderek artan pirfenidon dozları veya plasebo alacak şekilde iki gruba ayrılmıştır<sup>(23)</sup>. Primer sonlanım noktası, 6 dakika kararlı-durum egzersiz testi sırasında (daha yaygın kullanılan 6 dakika yürüme testinin bir modifikasyonu) en düşük oksijen saturasyonunda (SpO<sub>2</sub>) değişme olmuştur. Sonlanım noktasındaki değişim, pirfenidon ve plasebo grubu arasında önemli bir farklılık göstermemiştir. Buna karşılık, başlangıçta 6 dakika egzersiz testinde %80 üzeri SpO<sub>2</sub> değerini koruyan önceden belirlenmiş bir subgrupta, pirfenidon grubu, 6 ve 9. aylarda, 6 dakika egzersiz testinde saptanan en düşük SpO<sub>2</sub> değerlerinde iyileşme göstermiştir. Sekonder sonlanım noktalarında da, 9. ayda vital kapasitede değişme de dahil olmak üzere, pozitif bir tedavi etkisi olduğu gösterilmiştir. Pirfenidonun hastalığın progresyon hızını yavaşlattığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, iki tedavi grubu arasında yan etki sıklığı açısından farklılıklar saptanmıştır. Bunlar arasında, pirfenidon grubunda fotosensitivite, gastro-intestinal semptomlar ve karaciğer fonksiyon testi bozuklukları da yer almıştır.

Daha sonra Japonya'dan ikinci bir faz 3 çalışma yayınlanmış ve diğerine benzer bulgular saptanmıştır<sup>(24)</sup>. İki yüz yetmiş beş olgu 52 hafta süreyle yüksek veya düşük dozda pirfenidon veya plasebo almak üzere kör olarak randomize edilmiştir. Bu çalışmada primer sonlanım noktası, vital kapasitedeki değişimdir. Her iki grupta da çalışmadan ayrılma sayıları fazladır, fakat primer sonlanım noktasındaki hedefe ulaşılmıştır. Yüksek veya düşük doz pirfenidon alan hastalardaki volüm kaybı, plasebo grubundaki değerlerin yaklaşık yarısı kadardır. Vital kapasitedeki kötüleşmenin azaltılmasında, pirfenidon lehine önemli bir sonuç elde edilmiştir (-0.09 L ye karşı -0.16 L; p=0.04). Progresyonsuz sağkalım (progresyon; vital kapasitede bazal değerlere göre %10 değişme veya ölüm olarak tanımlanmıştır) gruplar arasında pirfenidon lehine önemli bir farklılık göstermiştir. Yan etki sıklıkları ise, faz 2 çalışmasında gözlenenlere benzerdir<sup>(24)</sup>.

**Tablo 1. 2010 yılı sonrası IPF alanında önemli tedavi çalışmaları.**

Negatif çalışmalar	Nötr çalışmalar	Ümit veren çalışmalar
Prednizon, Azatioprin ve N-asetilsistein (PANTER-IPF) <sup>22</sup>	Ko-trimoksazol <sup>32</sup>	BIBF 1120/Nintedanib (TOMORROW <sup>27</sup> , INPULSIS I ve INPULSIS II <sup>28</sup> )
Antikoagülan (ACE-IPF) <sup>20</sup>	Sildenafil (STEP-IPF) <sup>29</sup>	Pirfenidon (CAPACITY <sup>25</sup> , ASCEND <sup>26</sup> )
Bosentan (BUILD-3) <sup>15</sup>		Talidomid (IPF'de kronik öksürük için) <sup>30</sup>
Ambrisentan (ARTEMIS-IPF) <sup>17</sup>		
Masitentan (MUSIC) <sup>16</sup>		
Everolimus (Rapamisin) <sup>31</sup>		

Negatif çalışma: Etkisiz veya zararlı; Nötr çalışma: Klinik yarar/zarar sınırlı; Ümit veren çalışma: Semptomatik yarar sağlayan veya hastalık progresyonunu yavaşlatan.

Ek olarak, pirfenidon ile iki uluslararası faz 3, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma (CAPACITY 1 ve CAPACITY 2) yapılmıştır<sup>(25)</sup>. CAPACITY 2'de 72 haftalık bir tedavi dönemi sonrasında 435 hastada yüksek veya düşük dozda pirfenidon sonuçlarının plasebo sonuçları ile karşılaştırılması zorlu vital kapasitede daha düşük azalma şeklinde belirlenen primer sonlanım noktası karşılanmıştır ve bulgular Japon araştırması ile benzerlik göstermiştir. Aynı primer sonlanım noktası açısından bir değişim eğilimi, 344 hastada yüksek dozda pirfenidon ve plaseboyu karşılaştıran CAPACITY 1 çalışmasında da gözlenmiştir, fakat sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Yan etki profilleri Japon çalışmalarında görülenlerle benzerdir. CAPACITY çalışma sonuçları ile Pirfenidon, Avrupa Birliği, Japonya, Kanada ve Hindistan gibi ülkelerde IPF tedavisinde endikasyon almış ve klinik kullanıma başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, bu sonuçlar ile pirfenidon'a IPF tedavi endikasyonu vermemiş ve üretici firmadan yeni bir çalışma yapması istenmiştir. Bu amaçla ABD, Brezilya, Avustralya başta olmak üzere bir çok ülkede, CAPACITY çalışmasına çok benzer format olan ASCEND çalışması yapılmıştır<sup>(26)</sup>. Bu çalışmada, hastalar plasebo veya pirfenidon olacak şekilde 1:1 olarak ayrılmıştır. Çalışma sonuçları beklenenden çok daha olumlu sonuçlanmıştır. Pirfenidon birincil ve ikincil sonlanımlarda çok anlamlı düzelmelere neden olmuştur. Pirfenidon verilen hastalarda plasebo verilenlere göre FVC'deki azalma oranı daha yavaştır. Ancak pirfenidon ile ilgili birçok tolerabilite sorunu vardır, bulantı, kusma ve fotosensitiviteye yol açmaktadır. İlaç bırakma, yaklaşık %10-15 yan etkilere bağlıdır. ATS/ERS 2011 IPF kılavuzunda pirfenidon zayıf negatif olarak önerilmektedir. ASCEND çalışmasının pozitif sonuçlarından sonra pirfenidonun 2015 yılında FDA onayı alması ve bir sonraki kılavuz revizyonunda da zayıf pozitif veya kuvvetli pozitif olarak önerilmesi beklenmektedir. Pirfenidon günümüze kadar herhangi bir ülkede bir kurum tarafından IPF tedavisi için onay alan ilk ilaçtır. Ancak maliyet/etkinlik açısından

oldukça tartışmalıdır. Yüksek maliyet nedeniyle uygun ve doğru hasta seçimi son derece önemlidir.

### Nintedanib:

Üçlü bir tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanib ile yapılan faz 2 (TOMORROW)<sup>(27)</sup> çalışmasının umut verici sonuçlarından sonra, faz 3 çalışmaları (INPULSIS 1 ve INPULSIS 2) gerçekleştirilmiştir<sup>(28)</sup>. IPF'li hastalar randomize olarak 3:2 şeklinde nintedanib veya plasebo almıştır. Birincil sonlanım noktası FVC'deki değişimdir ve çalışma bir yıl kadar devam etmiştir. Çalışma hafiften orta derecede ciddi olan hastalar üzerinde yapılmıştır, ancak popülasyon görece hafif şiddetteki IPF hastalarını içermiştir. Zira, FVC değerleri öngörülenin %80'i ve DL<sub>CO</sub> değeri öngörülenin %50'si dolaylarındadır. Sonuçta, ilaç birincil sonlanım hedefine ulaşmıştır. FVC'deki düşüş oranı nintedanib ile oldukça azalmıştır. Toplanmış verilerin analizinde; plasebo kolundaki hastalarda 200cc FVC düşüşü olurken, kör ilaç tedavisi alan hastalarda düşüş bunun yarısı kadardır. İkincil sonlanım noktaları için durum biraz daha karışıktır. Öncelikle yıl içindeki mortalitede hiçbir fark saptanmamıştır. IPF'de önemli bir mortalite sebebi ve şüphesiz bir mortalite habercisi olan akut alevlenmeler açısından bakıldığında, havuz analiz içeren çalışma istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği halde, diğerinde herhangi bir fark gösterilmemiştir. Nintedanib'in FVC üzerinde olumlu etkisi vardır, ancak bunun klinik anlamı olup olmadığı bilinmemektedir. Çünkü yaşam kalitesinde bir değişiklik sağlamamıştır ve genel mortalite oranını değiştirmemiştir. Belirgin gastrointestinal yan etkiler özellikle diyare sebebiyle çalışmayı bırakma oranları %15-20'yi bulmuştur. Dolayısıyla nintedanib'in etkili bile olsa, tartışılması gereken pek çok tolerabilite sorunu vardır.

Güncel ilaç araştırmalarının IPF tedavisindeki potansiyel rolü ve kılavuzlara göre IPF tedavisi için yapılan çalışma sonuçları ve tedavide kullanılmaması önerilen ilaçlar sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. IPF tedavisinde önerilmeyen ilaçlar.**

Kanıt değeri	Kuvvetli öneri
Kanıt değeri çok düşük	Kortikosteroid monoterapi
Kanıt değeri çok düşük	Kolşisin
Kanıt değeri çok düşük	Siklosporin A
Kanıt değeri düşük	Kombine steroid ve immünmodülatör
Kanıt değeri yüksek	IFN $\gamma$ 1- $\beta$
Kanıt değeri yüksek	Bosentan
Kanıt değeri yüksek	Masitentan
Kanıt değeri yüksek	Ambrisentan
Kanıt değeri yüksek	Etanersept
Kanıt değeri yüksek	Kombine asetilsistein, azatioprin prednizolon
Kanıt değeri yüksek	Antikoagülanlar
	Zayıf öneri
Kanıt değeri yüksek	Asetilsistein monoterapisi

## SONUÇ

Günümüzde İPF, halen tedavisi olmayan bir hastalıktır. Pozitif sonuçlanan nintedanib (INPULSIS) ve pirfenidon (CAPACITY ve ASCEND) çalışmalarında, aslında hafif ve orta şiddetli IPF hastaları üzerinde çalışıldığını unutulmamalıdır. FVC öngörüleni %60'ın altında olan veya daha ciddi hastalardaki tedavi hakkında veri bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.
- Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Resp J* 1997; 10: 1445-9.
- Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 266-8.
- Tobin RW, Pope II CE, Pellegrini CA, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-8.
- Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794-800.
- Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002880.
- Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003134.
- Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 220-5.
- 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: 1264-9.
- Nathan SD, Barnett SD, Moran B, et al. Interferon gamma-1b as therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: an inpatient analysis. *Respiration* 2004; 71: 77-82.
- Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 496-504.
- Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 125-33.
- King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 222-8.
- King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75-81.
- King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. "BUILD-3: A Randomized, Controlled Trial of Bosentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis". *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92-9.
- Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J; MUSIC Study. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial group. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622-32.
- Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641-9.
- Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 948-55.
- Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82.
- Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 88-95.

21. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42.
22. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093-101.
23. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, 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.
24. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: a Phase III clinical trial in Japan. *Eur Resp J* 2010; 35: 821-9.
25. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
26. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
27. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
28. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093-101.
29. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620-8.
30. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 398-406.
31. Malouf MA, Hopkins P, Snell G, Glanville AR: An investigator-driven study of everolimus in surgical lung biopsy confirmed idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011; 16: 776-83.
32. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, et al: Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of cotrimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 155-62.