

# İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Güncel Tedavi Yaklaşımı ve Yeni İlaçların Yeri

## Current Therapeutic Approach and New Drugs in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dr. Nesrin MOĞULKOÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanılı bütün hastalarda hastalığın yönetiminde oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, mevsimsel grip ve pnömokok aşılımları gibi uygun destek tedavileri yer almalıdır. Komorbiditeler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Hafif ve orta şiddetli İPF hastalarında pirfenidon ve nintedanib yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Eldeki veriler, pirfenidon ve nintedanib arasında bir seçim yapmamız için yeterli değildir, böyle bir seçimde hasta tercihi ve ilaç toleransı gözönüne alınmalıdır. Şiddetli İPF hastalarında ilaçların yararını gösteren randomize çalışmalar yoktur. Asit reflünün önlenmesi faydalı olabilir ancak bulgular zayıftır. Akciğer transplantasyonu progresif hastalığı olan, ciddi ve engel olabilecek yandaş hastalığı olmayan daha genç hastalarda bir seçenek olabilir. Hastalar, İPF tedavisinde geliştirilmekte olan ilaç araştırmalarına uygunlukları açısından da bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik pulmoner fibrozis, tedavi, destek tedavisi, pirfenidon, nintedanib.

### SUMMARY

In all cases, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is to be managed by appropriate supportive care; this may include pulmonary rehabilitation, supplemental oxygen, and seasonal vaccination against influenza and pneumococcus. Comorbidities should be identified and treated. There is evidence of benefit from either pirfenidone or nintedanib in patients with mild or moderate IPF. In the absence of data to prefer one drug over the other, the choice is to be made on availability and patient tolerance of adverse effects. There have not been randomised trials of either drug in advanced disease. Prevention of acid reflux may be appropriate but the evidence for benefit is poor. Where available, lung transplantation may be an option for younger patients with progressive disease in the absence of contraindicative comorbidities. Patients may be eligible for clinical trials of new treatment modalities.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, supportive care, pirfenidone, nintedanib.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Nesrin MOĞULKOÇ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir  
e-posta: nesrin.mogulkoc@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2017.0020

## GİRİŞ

Kronik, progresif, sebebi bilinmeyen ve fibrozis ile seyreden bir interstisyel pnömoni olan idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) erişkinlerde görülür ve akciğerlerle sınırlıdır. Olağan interstisyel pnömoninin (UIP) histopatolojik ve/veya radyolojik görünümü ile birliktelik gösterir. İPF'de fibrozis inflamasyona göre daha belirgindir, bu yönü ile diğer idiyopatik interstisyel pnömonilerden farklı olarak antienflamatuvar tedavilere cevap vermez ve hastalık kaçınılmaz bir şekilde progresif seyreder<sup>(1-4)</sup>.

İPF tedavisinde günümüzde cevaplardan çok soruların olduğu belirsizliklere rağmen, tedavi kararı alınırken aşağıdaki soruların tartışılması önemlidir<sup>(2,4-6)</sup>:

Hangi hastalar tedavi edilmelidir?

Tedaviye ne zaman başlanmalıdır?

En iyi tedavi hangisidir?

Hastalığın seyri ve tedaviye cevap nasıl monitörize edilmelidir?

## Hastalığın Doğal Seyri

İPF'nin doğal seyrine ilişkin bilgiler doğru hastaya doğru tedavi kararının verilmesinde hekimine yardımcıdır.

- Her ne kadar en azından başlangıç döneminde progresyonu sinsi de olsa, tedavi edilmeyen İPF kaçınılmaz bir şekilde progresif seyreder<sup>(7-9)</sup>. Klinik araştırmaların plasebo kolundan elde edilen verilere göre, tedavi edilmeyen hastalarda zorlu vital kapasite (FVC) azalma hızı yılda 150-200 mL'dir<sup>(10)</sup>.
- Hastalığın seyri öngörülemez. Birkısım hasta stabil bir dönem sonrasında akut bir kötüleşme gösterebilmektedir.
- İPF çoğunlukla 55 yaş üstü erişkinlerde görülür, bu yaş grubundaki hastalar fonksiyonel durumlarındaki bozulmanın hastalık progresyonu ve kondüsyon kaybından mı yoksa olağan bir yaşlanma sürecinden mi kaynaklandığını çoğu zaman ayırt edemezler.
- Öksürük ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi semptomlara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) veya kalp yetmezliği gibi yandaş hastalıkların da katkısı olabilir.

## İPF Tedavisine Genel Yaklaşım

Atılacak en önemli ilk adım doğru tanı konulmasıdır. Çünkü yanlış bir tanı, uygun olmayan bir tedavi başlanmasına yol açabilir. Yüksek derecede güvenle

konulacak İPF tanısı için interstisyel akciğer hastalıkları konusunda deneyimli uzmanların disiplinler arası tartışmalarla hastayı değerlendirmeleri önemlidir. İPF ile uyumlu klinik özellikleri olan hastalarda, UIP için tipik yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulgularının varlığı (örneğin; subplevral ve baziler yerleşimli balpeteği görüntüsü ve UIP ile uyumsuz özelliklerin; yani yaygın buzlu cam dansiteleri, mikronodüller, kistler veya mozaik atenüasyonun bulunmaması) ve fibrozise yol açan risk faktörlerinin (örneğin; asbest maruziyeti, hipersensitivite pnömonisi, sistemik skleroz, romatoid artrit gibi bağdokusu hastalıkları) bulunmaması tanıyı koyduran kriterlerdir<sup>(2)</sup>. Aile öyküsünün varlığı, ailevi UIP veya diğer fibrozis akciğer hastalıkları için risk grubunu belirlememize yardımcıdır. YRBT sonuçları kesin-UIP ile uyumlu değilse, çoğu zaman akciğer doku biyopsisi gereklidir.

Bir sonraki adım, hastalık şiddetinin belirlenmesidir. Bunların sonunda, hastalığın şiddetine ve her bir hastanın beklentisine uyacak şekilde hastalık yönetimi planlanır. Hastalığın yönetiminde destek tedavileri, hastalığı modifiye eden ilaçlarla tedavi (örneğin; pirfenidon ve nintedanib), klinik araştırmalara katılımın değerlendirilmesi, uygun olduğu düşünülen adayların transplantasyon merkezlerine refere edilmesi, komorbiditelerin belirlenmesi ve tedavisi yer alır<sup>(2,4)</sup>. Eğitim ve destek tedavileri (örneğin; oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, aşılar, palyatif bakım) İPF'li bütün hastalara sunulmalıdır. Gastroözofajiyal reflü ve tekrarlayan mikroaspirasyonun önlenmesi hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir.

Geçmişte olgu bazında veya klinik araştırmalarda İPF tedavisinde etkinliği araştırılan bir çok ilaç olmuştur (örneğin; antikoagülan tedavi, azatioprin/prednizolon/N-asetil sistein kombinasyon tedavisi, kolşisin, siklofosamid, siklosterin, endotelin reseptör antagonistleri, interferon gamma, metotreksat, N-asetil sistein monoterapisi, penisilamin). Hastalık progresyonunda tedavinin etkinliği deneyimli ekip tarafından düzenli bir şekilde değerlendirilmelidir.

## Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Hastaların önce hafif, sonra orta, daha sonra da şiddetli solunum sıkıntısı evrelerinden geçtiği biliniyorsa da, İPF'nin şiddetini değerlendirmek için kesin bir evreleme sistemi yoktur; semptomlar, YRBT ve solunum fonksiyon testi bulgularına göre değerlendirme yapılır (Tablo 1).

**Tablo 1. İPF'de hastalık şiddeti.**

Parametreler	Hafif	Orta	Şiddetli
Semptomlar (nonproduktif öksürük/ egzersiz dispnesi)	Asemptomatik/hafif	Orta derecede	Şiddetli Hafif egzersizde
Radyolojik Bulgular (retiküler dansiteler/ balpeteği)	Subplevral ve baziler ≤ %10 parankim tutulumu	Akciğerin %20-30 parankim tutulumu	Üç veya daha fazla bölgede > %5 parankim tutulumu
Solunum Fonksiyon Testi			
FVC % beklenen	Hafif düşüş	%50-70	≤ 50
DLCO % beklenen	Hafif düşüş	%45-65	≤ %45
P (A-a)O <sub>2</sub>	≤ 20 mmHg	21-30 mmHg	> 30 mmHg
O <sub>2</sub> desteği	Gerekli değil	Egzersizde gerekli olabilir	İstirahatte gerekli
6 Dakika Yürüme Testi	Mesafede hafif düşüş	≤ %4 O <sub>2</sub> desaturasyonu	≥ %4 O <sub>2</sub> desaturasyonu

Hafif veya erken dönemdeki hastalar sıklıkla asemptomatiktir veya hafif şiddette nonproduktif öksürük ve aşırı efor durumunda nefes darlığından yakınır. Radyolojik bulgular retiküler opasiteler ve balpeteği alanları şeklindedir, subplevral ve bibaziler bölgelerle sınırlıdır ve akciğer parankiminin %10'undan azı tutulmuştur. Solunum fonksiyon testleri normal olabilir, FVC, diffüzyon kapasitesi (DLCO) ve/veya altı dakika yürüme testinde (6DYT) hafif düşüklük olabilir. Alveolar arterial oksijen gradienti (P(A-a)O<sub>2</sub>) normal veya hafif yükselmiştir (< 20 mmHg).

Orta şiddetli İPF'de, ılımlı egzersizde dispne, nonproduktif öksürük ve solunum fonksiyonlarında hafif veya orta derecede bozukluklar gözlenir. Bu bozukluklar, azalmış FVC (örneğin; beklenen düzeye kıyasla %50-70'i), azalmış DLCO (örneğin; beklenen düzeye kıyasla %45-65'i) ve/veya artmış P(A-a) O<sub>2</sub> (örneğin; 21-30 mmHg) şeklindedir. FVC ve DLCO'daki azalmaların derecesi arasında bir uyumsuzluk görülebilir. Efor sırasında oksijen ihtiyacı gerekebilir. Radyolojik bulgular daha yaygındır. Retiküler opasiteler akciğerin %20-30'unu, balpeteği ise parankimin < %5 bölümünü tutmuştur<sup>(11)</sup>. Radyolojik bulguların yaygınlığını değerlendirmenin bir yolu, bu radyolojik bulguları üç farklı düzeyde alınan (örneğin; ana karina, alt pulmoner venler ve diyafram kubbesinin 1 cm yukarısında) YRBT kesitleri üzerinden kantiteleştirmektir<sup>(1)</sup>.

Şiddetli hastalıkta klinik olarak hafif egzersizde (örneğin; 90-100 metre yürüme veya bir kattan fazla merdiven çıkma sırasında) dispne gelişir ve dinlenme ve/veya eforda oksijen ihtiyacı ortaya çıkar. YRBT'de yaygın balpeteği görülür (üç veya daha fazla bölgede parankimin > %5 ölçeğinde)<sup>(11)</sup>. Solunum fonksiyon testinde tipik olarak FVC'de orta dereceden şiddetliye varan azalma (beklenen düzeye kıyasla %<50),

DLCO'da azalma (beklenen düzeye kıyasla < %45) ve 6-DYT'de oksijen desaturasyonu (≥ %4) vardır<sup>(12)</sup>. Oda havasında oksijen saturasyonu %88'in altında ve P(A-a)O<sub>2</sub> farkı artmış (> 30 mmHg), gaz alışverişi de bozulmuştur.

### Düzenli Monitörize Etme

Düzenli monitörize etme, progresyonu hızlı seyreden hastaların klinik gidişini değerlendirmek için önemlidir. Tedaviye cevap genellikle üç ila altı aylık aralıklarla değerlendirilir. Semptomlar (örneğin; dispne, egzersiz toleransı), FVC, total akciğer kapasitesi, DLCO, dinlenme ve efor sırasında oksijenasyonun monitörize edilmesi gereklidir<sup>(12-16)</sup>.

Ciddi veya progresif hastalığı olanlarda, hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, tromboembolik hastalık veya diğer eşlik eden hastalıklar (örneğin; KOAH, kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apnesi, depresyon) araştırılmalı ve uygun tedavilere başlanmalıdır<sup>(2,17,18)</sup>.

### Prognoz

İPF'nin prognozu kötüdür. Tanıyı izleyen beş yılda hastaların ancak %20-30'u hayattadır<sup>(5,6,8,19-23)</sup>. Kısa sağkalım süresi birçok faktör ile ilişkilidir: Tanı aşamasında ileri yaş, yoğun sigara öyküsü, daha düşük vücut kitle indeksi (BMI), daha ciddi fizyolojik bozukluk, hastalığın radyolojik olarak daha yaygın olması ve eşlik eden hastalıklar (örneğin; pulmoner hipertansiyon, amfizem, kardiyovasküler hastalık ve akciğer kanseri)<sup>(13,24-34)</sup>, tedaviye bağlı yan etkilerin de mortaliteye katkısı vardır<sup>(26,35)</sup>. Klinik kötüleşme en çok hastalığın progresyonundan kaynaklanır. Randomize klinik çalışmaların plasebo kolu verilerine göre, FVC'de ortalama azalma hızı yaklaşık yılda 150-200 mL'dir<sup>(26)</sup>. Solunumsal nedenlere bağlı hastane yatışları siktir ve çoğunlukla ölümlü sonuçlanır<sup>(10,36)</sup>. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen İPF

hastaları, APACHE skoruyla belirlenen hastalık şiddeti değerlendirilmesine göre daha yüksek mortalite riski taşır<sup>(26,37)</sup>.

İPF'de hastalığın progresyonu veya morbidite riskini değerlendirmek için çeşitli klinik prediksyon modelleri geliştirilmiştir<sup>(13,30,38,39)</sup>. İPF'li hastalarda Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (GAP) modeli<sup>(38)</sup> bazal değerlendirmede mortaliteyi tahminde yararlıdır. Buna karşılık, modifiye "longitudinal" GAP modeli orjinal GAP prediktörlerine ek olarak son 24 hafta içinde hospitalizasyon gerektiren solunumsal kötüleşme öyküsü ve FVC'de 24 haftadaki değişimi içerir ve İPF'li hastaların longitüdünel mortalite riskinin tahmininde daha yararlı bulunmuştur<sup>(39)</sup>.

### Destek Tedavileri

İPF'de destek tedavilerinin en önemli komponentleri oksijen desteği, eğitim, pulmoner rehabilitasyon ve *Streptococcus pneumoniae* ve gribe karşı aşılamalardır<sup>(2,40)</sup>. İPF seyri boyunca affektif bozukluklar yaygındır ve tedavisi gerekebilir<sup>(41,42)</sup>.

**Oksijen tedavisi:** İPF'li hemen tüm hastalar eninde sonunda önceleri efor sırasında son dönemlerde sürekli oksijen tedavisine gereksinim duyar. Hipoksemi varsa normal aktivitenin sürdürülmesi ve pulmoner hipertansiyon gelişiminin engellenmesi veya ortaya çıkışını geciktirmek için oksijen tedavisi gereklidir.

**Eğitim:** Hastaların İPF ile yaşama deneyimlerini inceleyen bir araştırmada, İPF tanısında ve yönetilmesinde daha ileri düzeyde eğitim ve iletişim sağlanmasına gereksinim olduğu anlaşılmıştır<sup>(43)</sup>. Progresif hastalığı olanlarda eğitimin bir bölümünde yaşamın sonlanmasına ilişkin konular tartışılabilir. Hastanın kendi tercihlerinin, inançlarının ve değerlerinin anlaşılması, uygun bir yönetim planı oluşturmada önemli bir adımdır<sup>(44)</sup>. Progresif İPF hastalarında palyatif bakım ilkeleri uygulanmalıdır.

**Pulmoner rehabilitasyon:** Kronik solunum hastalığında hastaların yönetilmesinde pulmoner rehabilitasyonun önemi genellikle KOAH çalışmalarına dayanır. Ayrıca, birçok çalışma interstisyel akciğer hastalığında pulmoner rehabilitasyonun önemini desteklemektedir<sup>(45,52)</sup>. Örneğin; bir çalışmada 113 interstisyel akciğer hastasında, pulmoner rehabilitasyon programına katılım sonrasında dispne azalma ve 6DYT'de iyileşme gösterilmiştir<sup>(46)</sup>.

**Aşılar:** İPF'li hastalara grip ve pnömokokkal polisakarid aşısı uygulanmalıdır, interstisyel akciğer hastalığında bu enfeksiyonlara karşı tolerabilite azalmıştır.

**Palyatif bakım:** Palyatif bakım yaşamın son dönem bakımı ile sınırlı olmayıp, hastalığın bütün evrelerinde acı çekmenin giderilmesini amaçlar<sup>(53,55)</sup>. Tedaviye karşın ısrarlı dispnesi veya öksürüğü olan hastalarda palyatif önlemler (örneğin; yüzün yelpazelenmesi, opioidler, anksiyolitikler) yardımcı olabilir. Ciddi İPF'li hastalar palyatif bakım merkezlerinden yarar görebilir.

### Klinik Araştırmalar

Hayvan modellerine dayanan ilaçların etkinlik ve güvenirliliğinin ciddi klinik araştırmalarla doğrulanması İPF'li hastalar için umuttur. Uygun hastalar, İPF tedavisinde geliştirilmekte olan ilaç araştırmalarına katılmaları için bilgilendirilmelidir. Klinik araştırmalara dahil edilme veya dışlanma kriterleri çalışmaya göre farklılık gösterir. O nedenle, hastanın durumuna uygun bir çalışma başlatıldığında, randomize klinik araştırmalara katılmaları konusundaki bilgiler bütün hastalara sunulmalıdır. Klinik araştırmalarda hafif ve orta şiddetli hastalığı olanlar sıklıkla ideal adaylardır ve pek çok araştırmaya katılım erken dönem hastalar ile sınırlı tutulmaktadır.

Klinik araştırmalara ilişkin bilgileri "Clinicaltrials.gov" adresinden görebilirsiniz. Ailevi İPF'nin gelişimine katkıda bulunabilecek genetik faktörler konusundaki araştırmalara ilişkin bilgileri "Clinical trials.gov:Genetics of IPF" adresinde görebilirsiniz.

### İlaç Tedavileri

İPF'yi tedavi edebilecek hiçbir ilaç bulunmamıştır. Ancak iki ilacın hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı görülmektedir (hastalığı modifiye eden ilaçlar): nintedanib ve pirfenidon<sup>(2,4,56)</sup>. Buna ek olarak, pirfenidon mortalitede bir yarar sağlıyor olabilir. Disiplinler arası tartışmalarla İPF tanısı kesinleşen, solunum fonksiyon testine göre hafif veya orta şiddette hastalığı olan, altta yatan bir karaciğer hastalığı bulunmayan ve pirfenidon veya nintedanibe erişebilecek koşulları olanlarda, konusunda deneyimli, hastalık monitörizasyonunu sürdürebilecek hekimlerce tedavinin bu ilaçlardan birisi ile başlatılması önerilmektedir<sup>(4)</sup>. Eldeki veriler, her iki ilacın da mevcut olması durumunda pirfenidon ve nintedanib arasında bir seçim yapmamız için yeterli değildir. Böyle bir seçimin kesin olarak yapılabilmesi için daha ileri boyutlarda araştırmalara gerek vardır. Bu iki ilaç arasında bir seçim yaparken hasta tercihi ve ilaca tolerans gözönüne alınmalıdır. Özellikle, nintedanib için ishal ve karaciğer fonksiyon testi bozuklukları, buna karşılık pirfenidon için bulantı ve raş gibi potansiyel yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Pulmoner hipertansiyon gelişmiş, DLCO beklenen düzeye kıyasla %<35 olan, ekokardiyografisinde sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları saptanan ve sildenafil kontrendikasyonu bulunmayan ciddi İPF'de, ülkemizin de içinde bulunduğu sildenafil ile yapılan bir klinik araştırmaya katılmak bir seçim olabilir.

Bundan sonraki bölümde, herbir ilaç ayrı ayrı ele alınarak, İPF'de kullanılmalarını destekleyen bulgular tartışılmıştır. Bu ilaçların hiçbirinin tedavi edici özelliği olmadığı için, hastaları ilaçlara ilişkin klinik bulgular konusunda da bilgilendirmek önemlidir.

**Nintedanib:** Fibrojenetik büyüme faktörlerinin (örneğin; platelet kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotel büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü) gelişimine aracılık eden çoklu tirozin kinazlar için bir reseptör blokörü olan nintedanib İPF'nin progresyon hızını yavaşlatmaktadır<sup>(57,58)</sup>. Nintedanib, ABD Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) ile Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır, halen başka ülkelerde de düzenleyici otoritelerce üzerinde çalışılmaktadır<sup>(59)</sup>. Klinik araştırmalarda, nintedanibin başlıca yararı solunum fonksiyonu azalma hızında elde edilen yavaşlatmadır<sup>(58,60-62)</sup>. Bir çalışmada, ilk alevlenmeye kadar geçen sürenin uzadığı gösterilmiştir.

- Nintedanib (BIBF 1120) ile yapılan faz 2 çalışmasında (TOMORROW) ilk umut verici sonuçlar elde edilmiştir<sup>(60)</sup>. Toplam 432 hasta, randomize olarak dört ayrı BIBF 1120 oral dozu veya plasebo grubuna ayrılmıştır. Günde iki kez 150 mg şeklinde en yüksek BIBF 1120 dozunu alan grup, plasebo grubuna göre, solunum fonksiyonunda daha yavaş bir azalma ve daha az sayıda alevlenme trendi göstermiştir.
- Bu araştırmanın ardından yapılan iki faz 3 çalışmada (INPULSIS-1 ve INPULSIS-2), toplamda 1066 hasta randomize şekilde 52 hafta süreyle günde ikişer kez 150 mg nintedanib veya plasebo almıştır<sup>(58)</sup>. INPULSIS-1 çalışmasında, yıllık FVC azalma oranı nintedanib grubunda 125.3 mL fark değeriyle (95% CI 77.7-172.8) plasebo grubundan daha düşük olmuştur. INPULSIS-2 çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir ve burada FVC azalmasındaki fark 93.7 mL/yıl (95% CI 44.8-142.7) olmuştur. INPULSIS-1 çalışmasında, nintedanib ile plasebo grubu arasında ilk alevlenmeye kadar geçen zamanda fark gözlenmemiştir. Ancak INPULSIS-2 çalışmasında ilk alevlenmeye kadar geçen sürede bir artış saptanmıştır (risk oranı 0.38, 95% CI 0.19-0.77).

- Bu çalışmaların altgrup analizlerinde, başlangıç FVC değeri beklenen düzeye kıyasla %≤70 olanlarda tedavi etkilerinin daha belirgin olduğu görülmüştür<sup>(61)</sup>.

Diğer bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib, daha az sayıda bir büyüme faktörü spektrumunu inhibe eder ve İPF'li hastalarda sağkalım veya solunum fonksiyonu üzerinde plasebo ile karşılaştırıldığında hiçbir etkisinin olmadığı görülmüştür.

**Doz ve uygulama şekli:** Nintedanib dozu oral yolla, yaklaşık 12 saat arayla günde iki kez 150 mg'dır. Nintedanibe başlanmadan önce karaciğer fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin). Orta derecede veya şiddetli karaciğer hasarı olan hastalara (Child Pugh B veya C) nintedanib verilmemelidir<sup>(63)</sup>. İlaça başladıktan sonra, ilk üç ay için her ay, daha sonra klinik endikasyon da gözönüne alınarak her üç ayda bir karaciğer fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır. Karaciğer enzim yüksekliklerinde doz azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Doğurganlık yaşında olan kadınlarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi uygulanmalı ve son dozdan en az üç ay sonrasına kadar gebe kalmaktan kaçınılmalıdır<sup>(63)</sup>.

Nintedanib, P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileriyle etkileşime girer, ayrıca ful doz antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama riskini artırır.

Nintedanibe bağlı en sık yan etkiler ishal (%62), bulantı (%24), kusma (%12) ve hastaların %6'sında normalin beş kat üstünde saptanan karaciğer fonksiyon testinde yükselmedir (%14)<sup>(58,63)</sup>. Klinik araştırmalarda ishal; hastaların %11'inde doz azaltılmasına ve %5'inde ilacın kesilmesine yol açmıştır, hidrasyon ve diyare önleyici ilaç (örneğin; loperamid) ile tedavi ve bazen de dozun günde iki kez 100 mg'a indirilmesi yoluna gidilmiştir. Eğer daha düşük doz da tolere edilemiyorsa, tedavi kesilmiştir.

**Pirfenidon:** İPF'de baskın olan patolojik bulgular fibroblastik odaklar ve kollajen birikimidir, inflamasyon minimaldir, bu da antifibrotik ilaçların hastalığın progresyon hızını yavaşlatma olasılığını artırmaktadır<sup>(64,65)</sup>. Antifibrotik bir ilaç olan pirfenidon transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ )'nin stimüle ettiği kollajen sentezini inhibe eder; ekstrasellüler matrisi azaltır ve in vitro fibroblast proliferasyonunu bloke eder.

Uzmanlaşmış merkezlerde İPF tanısı almış, solunum fonksiyon testine göre hafif ve orta şiddette hastalığı olan, klinik bir araştırmaya katılmayı düşünmeyen ve pirfenidona erişim olanağı bulunanlarda tedaviye pirfenidon ile başlanabilir<sup>(4)</sup>. Bu öneri, hafif ve orta şiddetli İPF hastalarında pirfenidonun İPF progresyonunu yavaşlattığını gösteren randomize çalışmalara ve toplu analizlerde ortaya çıkan olası bir mortalite yararı verisine dayanmaktadır<sup>(66-73)</sup>.

- Pirfenidonun idiyopatik pulmoner fibrozisteki etkinlik ve güvenilirliğinin doğrulanması amacıyla yapılan ASCEND çalışmasında, İPF'li toplam 555 hasta 52 hafta süreyle oral pirfenidon (günde 2403 mg) veya plasebo alacak şekilde randomize iki gruba ayrılmıştır<sup>(74)</sup>. Pirfenidon ile FVC'deki bir yıllık azalma hızında belirgin bir düşme elde edilmiştir. Plasebo grubuna kıyasla pirfenidon grubunda, beklenen FVC düzeyine kıyasla %10 veya daha fazla azalma gösteren veya ölen hastaların oranında %48 düşüş görülmüştür [pirfenidon grubu için 46 hasta (%16.5), plasebo grubu için 88 hasta (%31.8)]. Pirfenidon alan hastaların yaklaşık %23'ü 52 haftanın sonunda beklenen FVC düzeyinde hiçbir azalma göstermezken, plasebo grubunda bu oran %10 olmuştur. Bu, FVC'de azalma saptanmayan hasta oranında %133 artış demektir. Sekonder sonlanım noktaları olarak, plaseboya kıyasla pirfenidon altı dakika yürüme mesafesindeki azalmayı düşürmüştür ve progressyonsuz sağkalımda iyileşme sağlamıştır. Ancak dispnede herhangi bir azalma gözlenmemiştir. ASCEND çalışmasının sonuçlarını daha önceki iki araştırma (CAPACITY 004 ve 006; toplam 1247 hasta)<sup>(69)</sup> ile birleştiren önceden spesifik edilmiş bir analizde, pirfenidonun plaseboya kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranını azalttığı görülmüştür (pirfenidon grubunda 22 (3.5%); plasebo grubunda 42 (6.7%); risk oranı, 0.52; 95% CI, 0.31-0.87). ASCEND çalışmasının süresi 52 hafta olduğu için, toplu sağkalım analizinde de CAPACITY araştırmalarının yalnızca ilk 52 haftası dikkate alınmıştır (aslında bu çalışmalar 72 hafta sürmüştür). Ayrıca, tüm nedenlere bağlı mortalitede verilerin toplu analizinde, pirfenidon lehine bir eğilim gözlenmiş, fakat istatistiksel olarak anlam taşımamıştır (Kaplan-Meier Tahmini 0.75 (95% CI 0.51-1.11))<sup>(75)</sup>.
- İki eşzamanlı, çok merkezli araştırmada (CAPACITY 004 ve 006) hafif ve orta şiddetli İPF hastalarında (yani, FVC beklenen düzeye kıyasla %≥50 ve DLCO beklenen düzeye kıyasla %≥35 olanlar-

da) FVC yüzdesindeki değişim 72 hafta sonrasında değerlendirilmiştir<sup>(69)</sup>. CAPACITY 004 çalışmasında hastalar randomize şekilde oral yolla 2403 mg/gün pirfenidon veya 1197 mg/gün pirfenidon ya da plasebo gruplarına ayrılmıştır. CAPACITY 006 çalışmasında ise hastalar yine randomize olarak oral yolla 2403 mg/gün pirfenidon veya plasebo gruplarına ayrılmışlardır. CAPACITY 004 araştırmada, daha yüksek dozda pirfenidon kullanımı FVC'deki azalmayı belirgin derecede düşürmüştür (gruplar arasındaki fark %4.4, p= 0.001). Ancak CAPACITY 006 çalışmasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (gruplar arasındaki fark %0.6, p= 0.51). Sekonder sonlanım noktası olan altı dakika yürüme mesafesindeki azalma açısından değerlendirildiğinde, yüksek dozda pirfenidon bu azalmayı CAPACITY 006 çalışmasında anlamlı olarak düşürmüştür (mutlak fark 32 metre, p= 0.0009), fakat CAPACITY 004 çalışmasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

- İPF'li 107 hastada 1800 mg/gün pirfenidon veya plasebo ile yapılan randomize bir çalışmada<sup>(67)</sup>, primer sonlanım noktası olan 6DYT'de nabız oksimetresi ile en düşük oksijen saturasyonundaki (SpO<sub>2</sub>) değişim değerlendirildiğinde, iki grup arasında başlangıçtan altı aya kadar belirgin bir fark görülmemiştir (%+0.6 ve %-0.5), dokuz ay sonunda da belirgin bir fark saptanmamıştır (%+0.5 ve %-0.9). Altı dakika yürüme testinde başlangıçtaki SpO<sub>2</sub> > %80 durumunu sürdüren bir altgrupta, altıncı ayda 6DYT'de ortaya çıkan en düşük SpO<sub>2</sub> açısından bakıldığında pirfenidon grubunda belirgin bir iyileşme gözlenmiştir (%-1.9'a karşılık %+0.5). Bu durum dokuz ay sonunda da geçerliliğini korumuştur (%-1.6'a karşılık %+0.5). Bu sonuçlar bize daha az şiddetli hastalıkta daha büyük yarar sağlanabildiğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada, sekonder sonlanım noktalarında pozitif bir etki gösterilmiştir. Dokuz ay sonunda vital kapasitede artış (-0.13 litreye karşı -0.03) ve daha az sayıda İPF akut alevlenmesi (sıfıra karşı %14) gözlenmiştir. Bu çalışma, pirfenidon grubunda daha az sayıda alevlenme görülmesi nedeniyle, pirfenidon tedavisi lehine sonlandırılmıştır.
- Bir başka çok merkezli araştırmada, 275 hasta randomize şekilde günde 1800 mg pirfenidon, günde 1200 mg pirfenidon veya plasebo grubundan birinde yer almıştır<sup>(68)</sup>. Primer sonlanım noktası olan vital kapasitedeki değişim 52 hafta sonunda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sekonder son-

lanım noktası, progresyonsuz sağkalımın değerlendirilmesidir. Vital kapasitedeki azalma yüksek doz pirfenidon alanlarda plasebo grubundan çok az küçük olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Progresyonsuz sağkalım süresi yüksek doz pirfenidon alanlarda plasebo grubuna göre biraz daha uzun olmuştur.

- ASCEND, CAPACITY 004 ve 006 çalışmalarının verileriyle yapılan toplu analizde, plasebo grubuna kıyasla bir yıl süreyle pirfenidon tedavisi alan grubun FVC'de %10 azalma veya ölüm eşiğine ulaşma olasılığının %> 40 daha az olduğu ve herhangi bir progresyon gösterme olasılığının da %48 daha düşük olduğu görülmüştür<sup>(73)</sup>.
- ASCEND ve CAPACITY araştırmalarının uzatma çalışmalarında, FVC'de ilk üç veya altı ayda %≥10 azalma görülen pirfenidon grubundan 34 ve plasebo grubundan 68 hasta, altı ay sonra yeniden değerlendirilmiştir<sup>(76)</sup>. Plasebo grubuna kıyasla pirfenidon grubundaki hastalarda izleyen altı ay içinde daha az sayıda FVC'de yeni bir %≥10'luk azalma veya ölüm gerçekleşmiştir (2/34 ve 19/68, p< 0.009). Sayıların küçük olmasına karşın, ilk verilerdeki hastalık progresyonuna ilişkin kanıtlara rağmen bu çalışma, pirfenidon tedavisine devamın hastalar açısından yararlı olabileceğini göstermektedir.
- Dünya genelinde plaseboya karşı pirfenidon ile yapılan üç randomize faz 3 çalışmada (CAPACITY 004 ve 006; ASCEND) yer alan hastaların havuzlanmış verilerinin analizinde, ayrıca Japonya'daki iki çalışmanın meta-analizlerinde, tedavi süresinde ortaya çıkan tüm nedenlere bağlı mortalite, İPF'ye bağlı mortalite ve ayrıca tedavi süresince idiyopatik pulmoner fibrozise bağlı mortalitede pirfenidon lehine bir azalma olduğu gösterilmiştir<sup>(77)</sup>.

Pirfenidon, bazı ülkelerde onaylanarak piyasaya verilmiştir. Bu ülkeler arasında Almanya, Fransa, Birleşik Krallık, Kanada ve Japonya yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hafif ve orta şiddetli İPF'de pirfenidon FDA tarafından onaylanmıştır ve piyasada bulunmaktadır. Şiddetli hastalıkta henüz resmi düzeyde bir çalışma yapılmamıştır.

Pirfenidonun Hermansky-Pudlak sendromuna bağlı pulmoner fibroziste akciğer hasarının progresyonunu yavaşlattığı anlaşılmaktadır<sup>(78)</sup>.

**Doz ve uygulama şekli:** Pirfenidon üçe bölünmüş olarak 40 mg/kg/gün doza çıkılacak şekilde oral yolla alınır, maksimum günlük doz 2403 mg'dır. Günde üç kez 267 mg (1 kapsül) dozunda başlatılır. Bir haftanın

sonunda günde üç kez 534 mg'a (2 kapsül) çıkarılır. İkinci haftadan sonra, ful doz olan günde üç kez 801 mg (3 kapsül) dozuna geçilir. Pirfenidon daima yiyecek ile birlikte alınmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri (alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin) tedaviye başlamadan önce bakılmalı, ilk altı ay boyunca her ay ve daha sonra üç ayda bir tekrarlanmalıdır<sup>(75)</sup>.

En sık görülen yan etkiler, raş (%30), fotosensitivite (%9), bulantı (%36), ishal (%26), karında rahatsızlık duygusu (%24), dispepsi (%19), anoreksi (%13), bitkinliktir (%26)<sup>(75)</sup>. Günlük 2403 mg grubundaki hastaların %18'inde gastrointestinal yan etkiler nedeniyle doz azaltılmış veya ara verilmiş; %2'si ise tedaviyi bırakmıştır. İlacın yemekler sırasında alınması gastrointestinal yan etkileri hafifletebilir<sup>(79)</sup>. Diğer potansiyel yan etkiler arasında ishal, kabızlık, kaşıntı, deride kuruluk, hiperpigmentasyon, baş ağrısı ve halsizlik yer alır. Hastaların %4'ünde, karaciğer fonksiyon testlerinde normalin üst sınırının üç katı veya daha fazla artış olmuştur<sup>(75)</sup>. Doz azaltılması veya tedavinin kesilmesiyle bütün karaciğer fonksiyon testi bozuklukları düzelmiştir. ALT ve/veya AST'deki yükselmeler, dozun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilir. Kuvvetli veya orta derecede CYP1A2 inhibitörlerinin (örneğin; fluvoxamin, siprofloksasin) kullanımında pirfenidon dozu azaltılmalıdır<sup>(75)</sup>.

## Sonuç

Günümüzde İPF, halen tedavi edilemeyen bir hastalıktır. Pozitif sonuçlanan nintedanib ve pirfenidon çalışmalarına dayanarak kesin tanısı ve tedavi endikasyonu deneyimli merkezlerce belirlenen hafif ve orta şiddetli İPF hastalarına hastalığı modifiye eden tedaviler başlanabilir. Hastaların üç ila altı aylık aralıklarla düzenli monitörize edilmeleri tedavi etkinliğini belirlemek ve yan etkilerin yönetimi açısından önemlidir. Hastalar klinik araştırmalar açısından da bilgilendirilmelidir, aday olduğu düşünülen hastaların zamanında değerlendirme için akciğer transplantasyon merkezlerine refere edilmeleri gerekir.

## KAYNAKLAR

1. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488-93.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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.

3. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-61.
4. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.
5. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-4.
6. Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 444-9.
7. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP 3rd, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110: 278-82.
8. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-9.
9. Wright PH, Heard BE, Steel SJ, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: assessment by graded trephine lung biopsy histology compared with clinical, radiographic, and physiological features. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 61-70.
10. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-7.
11. Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 773-82.
12. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, 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.
13. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81.
14. King TE Jr, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171-7.
15. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1067-72.
16. du Bois RM, Weycker D, Albera C, 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.
17. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772-8.
18. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015; 19: 385-91.
19. Stack BH, Choo-Kang YF, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27: 535-42.
20. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35: 593-9.
21. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171-80.
22. Costabel U, Matthys H. Different therapies and factors influencing response to therapy in idiopathic diffuse fibrosing alveolitis. *Respiration* 1981; 42: 141-9.
23. Dayton CS, Schwartz DA, Helmers RA, et al. Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fibrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies. *Chest* 1993; 103: 69-73.
24. Douglas WW, Ryu JH, Bjoraker JA, et al. Colchicine versus prednisone as treatment of usual interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 201-9.
25. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, 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: 220-5.
26. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
27. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-42.
28. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1448-53.
29. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393-9.
30. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459-66.
31. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 147: 157-64.
32. Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2015; 147: 150-6.
33. Kim WY, Mok Y, Kim GW, et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 31: 289-96.
34. Khan KA, Kennedy MP, Moore E, et al. Radiological characteristics, histological features and clinical outcomes of lung cancer patients with coexistent idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2015; 193: 71-7.
35. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
36. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129-37.



37. Saydain G, Islam A, Afessa B, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 839-42.
38. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-91.
39. Ley B, Bradford WZ, Weycker D, et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1374-81.
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis, 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14183/64119/64119.pdf> (Accessed on January 27, 2014).
41. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology* 2012; 17: 525-32.
42. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139: 609-16.
43. Collard HR, Tino G, Noble PW, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007; 101:1350.
44. Daniels CE, Ryu JH. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 668-76.
45. Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008; 63: 549-54.
46. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135: 442-7.
47. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008; 13: 394-9.
48. Salhi B, Troosters T, Behaegel M, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. *Chest* 2010; 137: 273-9.
49. Koza R, Senjyu H, Jenkins SC, et al. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 81: 196-205.
50. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 444-53.
51. Jackson RM, Gómez-Marín OW, Ramos CF, et al. Exercise limitation in IPF patients: a randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung* 2014; 192: 367-76.
52. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD006322.
53. Lee JS, McLaughlin S, Collard HR. Comprehensive care of the patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 348-54.
54. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. Management of idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly patient: Addressing key questions. *Chest* 2015; 148: 242-52.
55. Liang Z, Hoffman LA, Nouraei M, et al. Referral to palliative care infrequent in patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to an intensive care unit. *J Palliat Med* 2017; 20: 134-40.
56. Carlos WG, Streck ME, Wang TS, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 115-7.
57. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1434-45.
58. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
59. Laurensen S, Sidhu R, Goodall M, Adler AI. NICE guidance on nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 176-7.
60. 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.
61. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178-85.
62. Wuys WA, Kolb M, Stowasser S, et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of  $\leq 50$  % of predicted value. *Lung* 2016; 194: 739-43.
63. Nintedanib. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=da1c9f37-779e-4682-816f-93d0faa4cfc9> (Accessed on November 10, 2014).
64. Hunninghake GW, Kalica AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-8.
65. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 2007; 132: 1311-21.
66. 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.
67. 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.
68. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9.
69. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
70. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD003134.
71. Okuda R, Hagiwara E, Baba T, et al. Safety and efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice. *Respir Med* 2013; 107: 1431-7.
72. Lederer DJ, Bradford WZ, Fagan EA, et al. Sensitivity analyses of the change in FVC in a phase 3 trial of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 148: 196-201.

73. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243-53.
74. King TE Jr, 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.
75. Pirfenidone. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. US National Library of Medicine. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ab861c2-d5ca-4f92-854c-6477971a1b38> (Accessed on October 30, 2014).
76. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016; 71: 429-35.
77. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 33-41.
78. Gahl WA, Brantly M, Troendle J, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 234-42.
79. Valeyre D, Albera C, Bradford WZ, et al. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014; 19: 740-7.