




İdiopatik Pulmoner Fibroziste Mevcut Durum ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

Current Status and New Treatment Approaches in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Seyde Nur UÇAR¹ , Yusuf ELMA¹ , Bülent ALTINSOY² , Ayşegül TOMRUK ERDEM² ,
Emine YILMAZ CAN¹ 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye


ORCID ID: Seyde Nur Uçar 0000-0002-5185-399X, Yusuf Elma 0000-0002-2670-6875, Bülent Altınsoy 0000-0002-2481-0978, Ayşegül Tomruk Erdem 0000-0002-5346-9107, Emine Yılmaz Can 0000-0003-4022-2233

Bu makaleye yapılacak atıf: Uçar SN ve ark. İdiopatik pulmoner fibroziste mevcut durum ve yeni tedavi yaklaşımları. Med J West Black Sea. 2024;8(2):91-103.

GRAFİKSEL ÖZET

Umut vadeden çalışmalar vardır, ancak etkin bir tedavi için daha fazla araştırma gereklidir.

İnhale patojenler, viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar vb.



Epitel hücre hasarı ve inflamasyonla başlayan süreç, yıllar içinde akciğer dokusunda fibrotik değişikliklerin meydana gelmesi ile sonuçlanır.

İdiopatik akciğer fibrozisi olarak adlandırılan bu klinik duruma yaklaşım; tanı, prognozun belirlenmesi, tedavi ve tedavi takibini kapsayan kompleks bir süreçtir. İdiopatik akciğer fibrozisinin henüz etkin bir tedavisi bulunmamaktadır.

Bu derleme, idiyopatik pulmoner fibrozisin mevcut durumu ve yeni tedavi yaklaşımları hakkında güncel bilgiler sunmaktadır. Böylece, hem araştırmacılar hem de klinisyenler için önemli bir kaynak görevi görmektedir.

Batı Karadeniz Tıp Dergisi

Seyde Nur Uçar, Yusuf Elma,
Bülent Altınsoy, et al.

Uçar SN, Elma Y, et al.. İdiopatik pulmoner...
Med J West Black Sea. 2024;8(2):91-103.

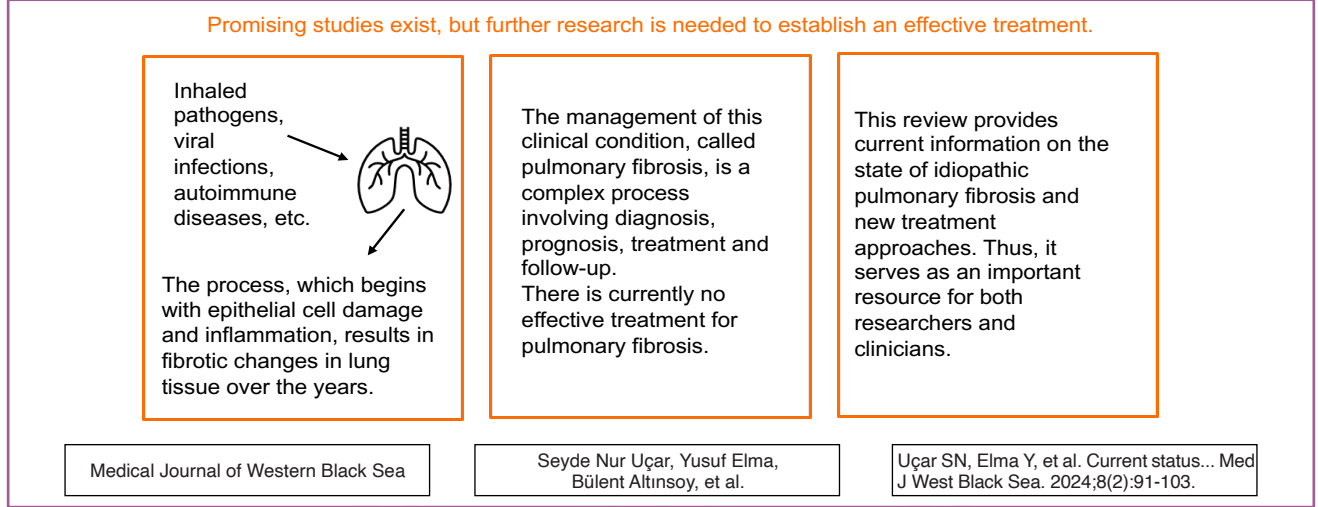
ÖZ

İdiopatik pulmoner fibrozis normal akciğer dokusunun yerini gaz değişimine olanak vermeyen bağ dokusunun aldığı, etiolojisi bilinmeyen, ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. Akciğer dokusunda fibrozisin gelişimi kronik bir süreçtir ve bu sürece birden fazla sinyal yolağı ve mediyatör katkıda bulunmaktadır. Bilinmeyen etiolojisine rağmen, çeşitli genetik ve çevresel faktörler idiyopatik pulmoner fibrozisle ilişkilendirilmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozisin kliniği, akciğer fonksiyonlarının kademeli kaybını içermekte ve hastalar son evrede genellikle solunum yetmezliği ile kaybedilmektedir. Bu nedenle, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve uygulanması kritik bir öneme sahiptir. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmak için çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Mevcut tedavi yaklaşımları arasında en yaygın kullanılanlar, pirfenidon ve nintedanib gibi antifibrotik ilaçlardır. Bu ilaçlarla, akciğer dokusunda

fibrozisin ilerleyişi yavaşlatılabilmekte ve semptomlar hafifletilebilmektedir. Henüz etkin bir tedavisi olmayan hastalık için, patofizyolojide rol oynayan sinyal yollarının ve mediyatörlerin hedeflendiği yeni tedavi yaklaşımları oluşturulmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında pirfenidon ve nintedanib kombinasyonu, BI 1015550, PLN-74809, TRK-250, BMS-986278, PBI-4050, TD139, treprostinil ve kök hücre tedavisi gibi potansiyel tedaviler yer almaktadır. Şu anda yürütülen ve gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalar sayesinde, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalığın tam anlamıyla tedavi edilebilmesi umut edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antifibrotik ilaçlar, idiyopatik pulmoner fibrozis, klinik çalışmalar, pulmoner fibrozis, yeni tedavi yaklaşımları

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis is a progressive lung disease of unknown etiology, characterized by the replacement of normal lung tissue with connective tissue that does not allow for gas exchange. The development of fibrosis in lung tissue is a chronic process and multiple signaling pathways and mediators contribute to this process. Despite its unknown etiology, several genetic and environmental factors have been associated with idiopathic pulmonary fibrosis. The clinical presentation of idiopathic pulmonary fibrosis involves a gradual loss of lung function and patients usually die in the end-stage with respiratory failure. Therefore, it is critical to identify and implement appropriate treatment approaches. While there is no definitive cure, several treatment options are available to slow disease progression and improve quality of life. Among the current treatment approaches, the most commonly used are antifibrotic drugs such as pirfenidone and nintedanib. These medications can slow the progression of fibrosis in lung tissue and relieve symptoms. New therapeutic approaches targeting signaling pathways and mediators involved in pathophysiology are being developed for the disease, for which there is no effective treatment yet. These approaches include potential therapies such as the combination of pirfenidone and nintedanib, BI 1015550, PLN-74809, TRK-250, BMS-986278, PBI-4050, TD139, treprostinil and stem cell therapy. Through current and future studies, it is hoped that more effective treatment methods can be developed and the disease can be completely cured.

Keywords: Antifibrotic drugs, clinical trials, idiopathic pulmonary fibrosis, new treatment approaches, pulmonary fibrosis

GİRİŞ

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), nedeni bilinmeyen ancak ilerleyici ve son dönem solunum yetmezliğine yol açan bir akciğer hastalığıdır. Bu fibrotik akciğer hastalığı, akciğer parankiminde tahribata ve solunum fonksiyonlarında progresif bozulmaya neden olmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozis, genellikle 50 yaş üstü bireyleri etkilemekte ve yıllık insidans oranı 3-9/100.000 kişi arasında değişmektedir (1).

Hastalığın etiolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik süreçlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozisin ilerleyici seyri nedeniyle, hastalığın temel mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu derleme çalışmasında, IPF'nin patofizyolojisi, risk faktörleri, tanı yöntemleri, prognostik faktörler, evrelendirme, mevcut tedavi yaklaşımları ve gelecekteki terapötik atılımlar için umut vaat eden araştırmalar güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

Makalemiz, IPF'nin patofizyolojisinin incelenmesiyle başlayacaktır. Ardından, bilinen risk faktörleri ve bunların hastalığın başlangıcındaki ve ilerlemedeki rolü tartışılacaktır. Tanı süreci, mevcut kılavuzlar ve en iyi uygulamalar ışığında ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Prognostik faktörler bölümünde, hastalığın seyrini ve sonuçlarını etkileyen çeşitli klinik, fizyolojik ve biyolojik belirteçler incelenecektir. Sonrasında hastalığın evrelendirilmesi hakkında bilgi verilecektir. İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisinin tarihsel gelişimi, erken dönem anti-inflamatuvar yaklaşımlardan modern antifibrotik tedavilere kadar olan süreci kapsayacaktır. Bu bölüm, tedavi paradigmasının nasıl evrildiğine dair değerli içgörüler sunacaktır. Güncel tedavi yaklaşımları, mevcut antifibrotik ilaçların ayrıntılı bir analizini içerecektir. İlaç seçimi, doz ayarlaması, yan etki yönetimi ve tedavi takibi gibi pratik hususlar ele alınacaktır. Son olarak, gelecekteki araştırma yönelimleri ve umut vaat eden yeni tedavi yaklaşımları incelenecektir.

Bu kapsamlı inceleme, IPF hakkında güncel ve derinlemesine bir anlayış sunmayı amaçlamaktadır. İdiopatik pulmoner fibrozisin karmaşık doğası göz önüne alındığında, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için değerli bir kaynak olması hedeflenmektedir.

Patofizyoloji

Akciğer fibrozisinin patofizyolojisi henüz netleştirilememiştir; ancak patofizyolojide, inflamasyon, oksidatif stres, inflamatuvar ve profibrotik sitokinler, fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümünün rol aldığı bildirilmiştir (2). Akciğer epitelinin hasarı ve inflamasyon ile başlayan süreç fibrozise doğru ilerlemektedir. Bu süreçte rol oynayan sitokinlerden dönüştürücü büyüme faktörü-beta1 (TGF- β 1), fibrozis oluşumunun temel sorumlusu olarak nitelendirilmektedir. Diğer önemli mediyatörler arasında bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve TGF- β 1'in işlevlerini artıran ve fibrojenik hücreleri çeken trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ailesi yer almaktadır (3).

Dönüştürücü büyüme faktörü-beta1; fibroblast aktivasyonuna, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümüne neden olmaktadır. Miyofibroblastlar hem fibroblast hem de düz kas hücrelerinin özelliklerine sahip mezenkimal hücrelerdir, fibrotik dokuda yoğun olarak bulunan ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin üretiminin ana sorumlusu olduğu bildirilmiştir (2). Fibroziste miyofibroblastlardan alfa-düz kas aktin (α -sma) üretimi de olmaktadır. Sonuç olarak akciğer dokusunda, epitel hücrelerinin yerini fibroblast, miyofibroblast gibi mezenkimal hücreler almaktadır. Bu durum epitelyal-mezenkimal dönüşüm (EMT) olarak adlandırılmaktadır. EMT sonucunda fibrotik dokuda epitelyal hücrelerin göstergesi olan epitelyal-kaderin (E-cadherin) azalırken, mezenkimal hücre-doku göstergesi olan nöral-kaderin (N-cadherin), α -sma ve ECM bileşenleri (fibronektin, kolajen vb) artmaktadır.

Patofizyolojiyi aydınlatmaya yönelik çalışmalar devam etmekte ve bu çalışmalar ile fibrozise katkıda bulunan sinyal yollarına ve mediyatörlere ait yeni bilgiler elde edilmektedir. Bu bilgiler ışığında da yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir.

Risk Faktörleri

İdiopatik pulmoner fibrozisin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, çeşitli risk faktörleri hastalığın gelişimine katkıda bulunabilmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozis genellikle 50 yaş üstü yetişkinlerde görülmekte ve erkeklerde kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır. Mevcut veya geçmiş sigara içiciliği önemli bir risk faktörü olarak kabul edilirken, ahşap, metal tozu, tarım kimyasalları veya taş ocağı tozu gibi maddelere uzun süreli mesleki veya çevresel maruziyet de riski artırabilmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) da, mide asidinin akciğerlere mikroaspirasyonu yoluyla akciğer hasarına neden olarak IPF riskini yükseltebilmektedir (4). Bazı genetik mutasyonlar ve ailesel yatkınlık da hastalığın gelişiminde rol oynayabilmektedir. Ayrıca, Epstein-Barr virüsü, influenza ve hepatit C gibi bazı viral enfeksiyonların yanı sıra, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar da IPF gelişimine katkıda bulunabilmektedir (5). Bu risk faktörlerinin bilinmesi, erken tanı ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Tanı Süreci

İdiopatik pulmoner fibrozisin tanısı, kompleks ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren zorlu bir süreçtir. Tanı algoritması, klinik, radyolojik ve gerektiğinde patolojik bulguların entegrasyonuna dayanmaktadır. Süreç, kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene ile başlamakta; bu aşamada, progresif dispne, kuru öksürük ve parmaklarda çomaklaşma gibi karakteristik semptom ve bulgular değerlendirilmektedir. Ayrıca, yaş, meslek ve sigara kullanım öyküsü gibi risk faktörleri de detaylı olarak incelenmektedir (6).

Görüntüleme yöntemleri, özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), IPF tanısında vazgeçilmezdir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, akciğer parankimindeki fibrotik değişiklikleri, özellikle karakteristik "bal peteği" görünümünü ortaya koyarak, hastalığın radyolojik imzasını belirlemeye yardımcı olmaktadır. Solunum fonksiyon testleri, akciğer mekaniğini ve gaz değişim kapasitesini değerlendirmek için kullanılmakta; tipik olarak restriktif ventilasyon paterni ve difüzyon kapasitesinde azalma gözlenmektedir (7). Laboratuvar tetkikleri, diğer potansiyel etiolojileri dışlamak ve inflamatuvar belirteçleri değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır. Otoimmün belirteçlerin analizi, IPF'yi bağ dokusu hastalıklarına sekonder gelişen akciğer fibrozisinden ayırt etmede kritik öneme sahiptir. Radyolojik bulgular tanı için yeterli olmadığında, bronkoskopi ve cerrahi akciğer biyopsisi gibi invaziv prosedürler gerekebilmektedir. Bu prosedürler, "olağan interstisyel pnömoni" paterninin histopatolojik olarak doğrulanmasına olanak sağlamaktadır.

Erken ve kesin tanı, uygun tedavi stratejilerinin formülasyonu ve hastalık progresyonunun modifikasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, tanı algoritmasının sürekli geliştirilmesi ve klinisyenlerin bu konudaki farkındalığının artırılması, IPF yönetiminde önemli bir odak noktası olmaya devam etmektedir.

Prognostik Faktörler

İdiopatik pulmoner fibroziste prognoz, birçok faktörün etkileşimine bağlı olarak değişkenlik göstermekte ve hastalığın seyri hastadan hastaya farklılık arz edebilmektedir. Prognostik faktörlerin kapsamlı değerlendirilmesi, klinisyenlere hastalığın evrelendirilmesinde, hastalık progresyonunu öngörmede ve tedavi stratejilerini optimize etmede yardımcı olmaktadır.

Tanı anındaki yaş ve cinsiyet, önemli demografik prognostik faktörler arasında yer almaktadır. İleri yaş ve erkek cinsiyet, genellikle daha kötü bir prognozla ilişkilendirilmektedir. Fizyolojik parametreler arasında, zorlu vital kapasite (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) başta olmak üzere solunum fonksiyon testlerindeki bazal değerler ve zaman içindeki değişimler, hastalık progresyonunu ve sağkalımın güçlü göstergeleridir. Özellikle 6 veya 12 aylık periyotlarda FVC'de %10'dan fazla düşüş veya DLCO'da %15'ten fazla azalma, artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Radyolojik bulgular da prognozun belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. HRCT'de gözlenen fibrozis yaygınlığı ve bal peteği paterni, hastalık şiddetinin ve ilerleyişinin önemli göstergeleridir. Ayrıca, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) varlığı ve şiddeti de prognoz üzerinde belirgin etkiye sahiptir (8).

Egzersiz kapasitesi, özellikle 6 dakika yürüme testi sonuçları, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir prognostik araçtır. Test sırasında gözlenen desatürasyon derecesi ve yürüme mesafesindeki azalma, kötü prognozun habercisi olabilmektedir.

Biyobelirteçler, IPF prognozunun değerlendirilmesinde giderek artan bir öneme sahiptir. Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6), matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7), kemokin ligand-18 (CCL-18) ve sürfaktan proteinleri gibi moleküller, hastalık aktivitesi ve progresyonu ile korelasyon göstermektedir (9). Genetik faktörler de prognoz üzerinde etkilidir; örneğin, mûsin 5B (MUC5B) promoter polimorfizmi varlığı, paradoksal olarak daha iyi bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (4).

Komorbiditelerin varlığı ve şiddeti, IPF prognozunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, amfizem, GERD ve kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik eden durumlar, genellikle daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Akut alevlenmeler, IPF seyrinde önemli bir dönüm noktasıdır ve prognoz üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir. Bu olayların sıklığı ve şiddeti, hastalığın genel seyrini ve sağkalım beklentisini önemli ölçüde etkilemektedir (8). Son olarak,

tedaviye yanıt ve uyum da prognostik değerlendirmede göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir. Antifibrotik tedavilere olumlu yanıt veren hastalarda genellikle daha iyi bir prognoz gözlenmektedir.

Bu prognostik faktörlerin bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi, klinisyenlere hastaya özel risk dercelendirme, tedavi kararlarını yönlendirme ve gerektiğinde palyatif bakıma geçiş zamanını belirleme konularında rehberlik etmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozisin heterojen doğası göz önüne alındığında, prognostik değerlendirmenin dinamik bir süreç olduğu ve düzenli aralıklarla tekrarlanması gerektiği de unutulmamalıdır.

Evrelendirme

Hastalar tanı aldıktan sonra uygun tedavinin başlanabilmesi için hastalığın şiddetinin/evresinin belirlenmesi gerekmektedir. Hastalığın şiddeti/evresi semptomlar, fizyolojik parametreler (FVC, DLCO), radyolojik bulgular, 6 dakika yürüme testi bulguları, alveolo-arteriyel oksijen gradyentinde ($p[A-a]O_2$) meydana gelen değişiklikler ile belirlenmektedir (Tablo 1) (10).

Hastalığın evrelendirilmesi için Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (Gender-Age-Physiology/GAP) indeksi de kullanılabilir (Tablo 2). Bu indekste evrelere göre mortalite insidansı hakkında da bilgi verilmektedir (11).

MEVCUT TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İdiopatik Pulmoner Fibrozis Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

İdiopatik pulmoner fibrozis tedavisi, hastalığın karmaşık patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte zaman içinde önemli bir evrim geçirmiştir. Tedavi yaklaşımları, hastalığın inflamatuvar bir süreç olduğu düşüncesinden, fibrotik bir patoloji olduğu anlayışına doğru kaymıştır.

1990'ların başlarında ve 2000'lerin ortalarına kadar, IPF tedavisinde anti-inflamatuvar ve immünsüpresif ajanlar ön planda olmuştur. Kortikosteroidler, tek başına veya azatioprin ve N-asetilsistein gibi ajanlarla kombinasyon hâlinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu dönemde, varfarin, sildenafil, simtuzumab, interferon-gamma ve endotelin reseptör antagonistleri gibi yeni tedavi yaklaşımları da denenmiştir (12–14). Ancak, 2012 yılında yayımlanan PANTHER-IPF çalışması, prednizon, azatioprin ve N-asetilsistein kombinasyon tedavisinin zararlı olabileceğini göstererek, bu yaklaşımın terk edilmesine yol açmıştır (12). 2000'lerin sonlarına doğru, araştırmalar IPF'nin primer olarak fibrotik bir hastalık olduğu anlayışına yönelmiştir. Bu paradigma değişimi, antifibrotik ajanların geliştirilmesine odaklanılmasını sağlamıştır. 2014 yılı, IPF tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. İki antifibrotik ajan, pirfenidon ve nintedanib, büyük ölçekli klinik çalışmalarda etkinliklerini kanıtlayarak Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

Tablo 1: Hastalığın Şiddetinin Belirlenmesi ve Evrelendirme.

	Semptomlar	HRCT	FVC	DLCO	6 Dakika Yürüme Testi (p[A-a]O ₂)	
Hafif şiddetli/ Erken evre IPF	Asemptomatik veya hafif düzeyde semptomlar (kuru öksürük, önemli efor gerektiren durumlarda dispne)	Akciğer parankiminin %10'ndan azında tutulma (subplevral, bibazilerretiküler lezyonlar ve bal peteği görünümü)	Normal veya hafif azalmış	Normal veya hafif azalmış	Normal yürüme mesafesi (400-700 metre) veya yürüme mesafesinde hafif azalma	Normal veya hafif yüksek (<20 mmHg)
Orta şiddetli/ Orta evre IPF	Daha sık ve daha şiddetli öksürük, orta düzeyde efor gerektiren durumlarda dispne Eforla oksijen gereksinimi	Akciğer parankiminin %20 -30'unu tutan retiküler lezyonlar, %5'inden azını tutan bal beteği görünümü	%30-50 azalma	%35-55 azalma	Yürüme mesafesinde orta düzeyde azalma	21-30 mmHg
Şiddetli/ İleri evre IPF	Şiddetli öksürük, hafif düzeyde efor gerektiren durumlarda (100 metre yürüme, 1 kattan fazla merdiven çıkma) dispne İstirahatte veya eforla oksijen gereksinimi	En az 3 alanda akciğer parankiminin %5'inden fazlasını tutan bal beteği görünümü	%50'den fazla azalma	%55'ten fazla azalma	Yürüme mesafesinde ciddi düzeyde azalma ve test sırasında oksijen satürasyonunda %4 ve üzerinde azalma	>30 mmHg

Bunlara ek olarak ileri evrede oda havası solurken oksijen satürasyonunun %88'in altında olması beklenir.

IPF: İdiopatik pulmoner fibrozis, **HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, **FVC:** Zorlu vital kapasite, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, **(p[A-a]O₂):** Alveolo-arteriyel oksijen gradyenti

Tablo 2: GAP İndeksi ve Evreleme Sistemi.

	Parametreler	Puan	
Cinsiyet*	Kadın	0	
	Erkek	1	
Yaş	≤60	0	
	61-65	1	
	>65	2	
Fizyoloji	FVC		
	%0-24 azalma	0	
	%25-50 azalma	1	
	%50'den fazla azalma	2	
	DLCO		
	%0-34 azalma	0	
	%35-54 azalma	1	
	%55 ve üzerinde azalma	2	
	Gerçekleştirilemiyor**	3	
Evreleme			
	Evre I (Erken evre)	Evre II (Orta evre)	Evre III (İleri evre)
Toplam Puan	0-3	4-5	6-8
Mortalite			
1 yıl	%5.6	%16.2	%39.2
2 yıl	%10.9	%29.9	%62.1
3 yıl	%16.3	%42.1	%76.8

"A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis" başlıklı makaleden (11) uyarlanmıştır.

*Kadın hastalar için 0 puan, erkek hastalar için 1 puan verilmelidir.

**Hastanın semptomlarının ve akciğer fonksiyonlarının testi gerçekleştirilmesine imkan vermediği durumlar

GAP: Cinsiyet-Yaş-Fizyoloji (Gender-Age-Physiology), **FVC:** Zorlu vital kapasite, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

Pirfenidon, anti-inflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahip bir ajandır. CAPACITY ve ASCEND çalışmaları, pirfenidonun akciğer fonksiyonundaki düşüşü yavaşlattığını ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Nintedanib ise, çoklu tirozin kinaz inhibitörü olarak etki gösteren bir antifibrotik ajandır. INPULSIS çalışmaları, nintedanibin FVC düşüş hızını azalttığını ve akut alevlenme riskini düşürdüğünü ortaya koymuştur (4).

Bu antifibrotik ajanların kullanıma girmesiyle birlikte, IPF tedavisinde yeni bir çağ başlamıştır. Günümüzde, pirfenidon ve nintedanib, IPF tedavisinin temel taşları hâline gelmiştir. Bu ilaçlar, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkili olmakla birlikte, semptomları tamamen ortadan kaldıramamakta veya hastalığı geri döndürememektedir.

Tedavinin yanı sıra, destek bakımı da IPF yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, aşılama ve komorbiditelerin yönetimi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede kritik öneme sahiptir. Akciğer transplantasyonu, uygun hastalar için hâlâ nihai bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Gelecekte, IPF tedavisinin daha da kişiselleştirilmiş hâle gelmesi beklenmektedir. Biyobelirteçlerin ve genetik profillemenin kullanımı, hangi hastaların hangi tedavilerden en çok fayda göreceğini belirlemeye yardımcı olabilir.

Antifibrotik İlaç Seçimi

Erken ve orta evre hastalıkta antifibrotik ilaçlarla tedaviye başlanmaktadır. Her iki antifibrotik ilacın da akciğer fonksiyonundaki düşüşü yavaşlatma ve hastalık progresyonunu geciktirme açısından benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (15). Bu nedenle, seçim genellikle yan etki profilleri, hasta tercihleri ve komorbiditelere göre yapılmaktadır.

Pirfenidon, anti-inflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahiptir. En sık görülen yan etkileri arasında gastrointestinal semptomlar (bulantı, dispepsi) ve fotosensitivite reaksiyonları yer almaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerini yükseltmektedir (16).

Nintedanib, çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür. En yaygın yan etkisi diyaredir. Ayrıca, karaciğer enzimlerinde yükselme ve kanama riskinde artış görülebilmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (17,18).

İlaç seçiminde hasta özellikleri önemlidir. Örneğin, gastrointestinal yan etkilere duyarlı bir hastada pirfenidon tercih edilebilirken, dış mekan aktivitelerinde bulunan bir hasta için nintedanib daha uygun olabilmektedir. Komorbiditelerin varlığı da seçimi etkileyebilmekte; örneğin, kanama riski yüksek olan hastalarda pirfenidon tercih edilebilmektedir.

Tedavi Takibi

Antifibrotik tedavinin başlanmasından sonra düzenli ve kapsamlı bir takip esastır. Takip süreci şu ana başlıkları içermektedir (19):

1. Akciğer Fonksiyonu Değerlendirmesi: 3-6 aylık aralıklarla tekrarlanan FVC ve DLCO ölçümleri, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde temel parametrelerdir. Zorlu vital kapasitede yıllık %10'dan az düşüş, tedaviye olumlu yanıt olarak değerlendirilmektedir.
2. Radyolojik Değerlendirme: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi genellikle yıllık olarak veya klinik durumda belirgin değişiklik olduğunda tekrarlanmaktadır. Fibrozis yaygınlığındaki değişiklikler tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.
3. Semptom ve Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi: Düzenli olarak uygulanan dispne skorları (örn. modifiye medikal araştırma kurulu/mMRC skalası) ve yaşam kalitesi anketleri (örn. St. George solunum anketi/SGRQ, The King's Brief Interstitial Lung Disease/K-BILD) de tedavinin subjektif etkilerini değerlendirmede önemlidir.
4. Egzersiz Kapasitesi: 6 dakika yürüme testi gibi fonksiyonel testler, hastanın genel durumunun ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.
5. Yan Etki İzlemi: Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ayda bir, sonrasında 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Diğer potansiyel yan etkiler açısından da hastalar yakından izlenmelidir.
6. İlaç Uyumu ve Doz Ayarlaması: Yan etkilerin yönetimi için doz ayarlamaları gerekebilir. İlaç uyumu düzenli olarak değerlendirilmeli ve gerektiğinde hasta eğitimi tekrarlanmalıdır.
7. Akut Alevlenmelerin İzlemi: Akut alevlenmeler, prognoz üzerinde önemli etkiye sahiptir. Hastalar, alevlenme belirtileri konusunda eğitilmeli ve bu durumlar hızla değerlendirilmelidir.

8. Komorbiditelerin Yönetimi: Eşlik eden hastalıkların düzenli değerlendirilmesi ve yönetimi, genel tedavi başarısı için kritiktir.

Genel olarak, hastalık progresyonunun yavaşlaması veya stabilizasyonu, tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, belirgin klinik kötüleşme durumunda, alternatif antifibrotik ajana geçiş veya kombinasyon tedavisi gibi seçenekler değerlendirilmelidir (20).

Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, IPF'nin ileri evresinde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Ancak bu süreç karmaşık ve riskli olup, dikkatli bir değerlendirme ve takip gerektirmektedir. Donör sayısının azlığı bu süreci daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle kontrendikasyon olmadığı sürece, hastaların daha erken dönemde akciğer nakli açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (21). Akciğer transplantasyonu, hastalıkta tam bir iyileşmenin sağlanabildiği tek tedavi seçeneğidir. Ancak nakil sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, IPF hastalarının genellikle ileri yaşta olmaları ve genel sağlık durumlarının kötü olması gibi faktörler nedeniyle, transplantasyon sonrasında elde edilen iyileşmeler kaybolabilmekte ve hastalar kaybedilebilmektedir. Transplantasyon sonrasında sağkalımın en düşük olduğu hastalık grubunun IPF olması (ortalama ömür: 5.2 yıl) da bu bilgileri doğrular niteliktedir (22).

YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Yukarıda bahsedildiği gibi IPF'nin henüz kesin bir tedavisi bulunmamıştır. Bu nedenle yeni ve daha etkin tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Klinik çalışmalarla güvenliliği ve etkinliği araştırılan yeni tedaviler şunlardır (Tablo 3);

Pirfenidon+nintedanib kombinasyonu: Klinikte kullanılan antifibrotik ajanların kombine edilmeleri ile toplam antifibrotik etkinliğin artacağı öngörülmüştür. 2015-2022 yılları arasında yapılan klinik çalışmalar ile çoğunlukla kombine tedavinin güvenliliği araştırılmış ve kombinasyon tedavisinin tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (23–25). Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmada kombinasyon tedavisinin etkinliği de değerlendirilmiş ve nintedanib tedavisiyle karşılaştırıldığında kombine tedavi ile FVC'deki düşüşün daha az olduğu, ancak yaşam kalitesi skoru açısından fark olmadığı gözlemlenmiştir (25). Güney Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada ise kombine tedaviyle pirfenidon tedavisi karşılaştırılmış ve etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (23). Her iki çalışmada da kombine tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

BI 1015550: Siklik adenosin monofosfatı yıkan fosfodiesterez (PDE) 4B enziminin blokörüdür. Yapılan çalışmalarla PDE4 blokajının, immünomodülatör ve antifibrotik etkiye

sahip olduğu gösterilmiştir. Fosfodiesteraz 4 enziminin 4 alt tipi (A-D) vardır. Spesifik PDE 4B blokajı ile daha az yan etki meydana gelmektedir, bu nedende klinik çalışmalarda BI 1015550 tedavi ajanı olarak seçilmiştir (26). 2017-2019 yılları arasında gerçekleştirilen faz I çalışmalarında (www.clinicaltrials.gov; çalışma numaraları NCT03230487, NCT03422068), BI 1015550'in kabul edilebilir bir güvenilirlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir (27). Daha sonra 2021

yılında tamamlan faz II çalışmasında (NCT04419506; 147 kişi), 12 haftalık oral BI 1015550 tedavisi ile FVC ve DLCO'nun arttığı tespit edilmiştir (28). Bu olumlu verilerden sonra 2022 yılında daha kapsamlı ve uzun süreli bir faz III çalışmasına (NCT05321069; 963 kişi, 52 hafta) başlanmıştır. Bu çalışmanın Kasım 2024'te tamamlanması beklenmektedir.

Tablo 3: Yeni Tedavi Yaklaşımlarında Son Durum.

Yeni tedavi yaklaşımı	Yapılan son çalışma/çalışmalar	Çalışmanın yılı	Çalışmanın yapıldığı bölge	Katılımcı sayısı	Çalışma süresi	Sonucu
Pirfenidon+nintedanib kombinasyonu	Randomize, açık etiketli faz IV çalışması (25) (NCT02579603)	2015-2017	Amerika, Avrupa	105	12 hafta	Kombine tedavi, nintedanib tedavisine göre FVC'deki düşüşü azaltmış ancak yaşam kalitesi skorunu değiştirmemiştir.
	Retrospektif çalışma (23)	2022	Güney Kore	109	6 ay	Kombine tedavi ile pirfenidon tedavisi arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
BI 1015550	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (28) (NCT04419506)	2020-2021	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	147	12 hafta	FVC ve DLCO'da artış saptanmıştır.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması (NCT05321069)	2022-2024	Afrika, Asya, Amerika, Avrupa, Avustralya	963	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
PLN-74809 (Bexotegrast)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIa çalışması (30) (NCT04396756)	2020-2023	Amerika, Avrupa, Avustralya	119	4, 12 veya 24 hafta	FVC'deki kayıp azalmıştır.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIb çalışması (NCT06097260)	2023-2025	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	360	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
Pamrevlumab (FG-3019)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması (34) (NCT03955146)	2019-2023	Amerika, Asya, Avustralya	356	48 hafta	Birincil sonlanım noktasını karşılayamadığı (FVC'deki kaybı azaltmadığı) için sonlandırılmıştır.
TRK-250	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz I çalışması (36) (NCT03727802)	2018-2022	Amerika	34	4 hafta	Tolere edilebilir bir güvenliliğe sahiptir.
Pentraxin-2 (Serum amyloid P/zinpentraxin α/PRM-151)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması (38)* (NCT04552899)	2021-2023	Afrika, Asya, Amerika, Avrupa, Avustralya	664	52 hafta	FVC'deki kayıp engellenmemiştir.

Tablo 3 devam

BMS-986020	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (41) (NCT01766817)	2013-2016	Amerika, Avustralya	143	26 hafta	FVC düşüş hızı azalmış, ancak ciddi hepatobiliyer yan etkiler nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır.
BMS-986278	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (43) (NCT04308681)	2020-2022	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	360	26 hafta	Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması* (NCT06003426)	2023-2026	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	1185	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
Ziritaxestat (GLPG1690)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmaları (45)* (NCT03711162/ ISABELA1, NCT03733444/ ISABELA2)	2018-2021	Afrika, Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	ISABELA1: 525 ISABELA2: 781	52 hafta	Tedavi grubunda FVC'deki düşüşün azalmadığının ve mortalite insidansının daha yüksek olduğunun saptanması üzerine çalışmalar 52. haftada sonlandırılmıştır.
PBI-4050	Açık etiketli, tek kollu faz II çalışması (47) (NCT02538536)	2015-2017	Kanada	41	12 hafta	PBI-4050 ve PBI-4050+nintedanib tedavileriyle, FVC'deki düşüş belirgin düzeyde engellenmiş.
TD139 (Olitigaltin/GB0139)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz IIb çalışması (49) (NCT03832946)	2019-2023	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	141	52 hafta	Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır.
CC-90001 (BMS-986360)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (52)* (NCT03142191)	2017-2021	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	165	24 hafta	FVC'deki düşüş anlamlı olarak azalmamıştır; ancak tüm katılımcıların çalışmayı tamamlayamamış olması çalışmanın sonuçlarının güvenilirliğini azaltmaktadır.
Treprostinil	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (54) (NCT02630316)	2017-2019	Amerika	326 (ILD hastası)	16hafta	IPF hastalarında FVC'deki kayıp engellenmiş.
	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmaları (NCT04708782/ TETON, NCT05255991/ TETON-2)	TETON: 2021-2025 TETON-2: 2022-2025	Amerika, Asya, Avrupa, Avustralya	TETON: 396 TETON-2: 396	52 hafta	Çalışma devam ediyor.
Kök hücre tedavisi**	Randomize, kör, plasebo kontrollü faz I çalışması (57) (NCT02013700)	2013-2015	Amerika	9	4 hafta	Tolere edilebilir bir güvenliliğe sahiptir.

*Bu çalışmalara ülkemizden merkez/merkezler de katılmıştır.

**Daha fazla IPF hastasının yer aldığı faz I çalışmaları (NCT04262167, NCT05468502, NCT05016817, NCT06230822) devam etmektedir.

FVC: Zorlu vital kapasite, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, **ILD:** İnterstisyel akciğer hastalığı, **IPF:** İdiopatik pulmoner fibrozis.

PLN-74809 (Bexotegraft): İntegrin $\alpha\beta 1$ ve $\alpha\beta 6$ inhibitörüdür. Her bir integrin, bir α alt ünitesi ve bir β alt ünitesinin birleşmesi ile oluşmaktadır. İntegrin ailesinin; hücre-hücre ve hücre-HDM arasında iletişim sağlayan ve adezyon, göç, çoğalma, farklılaşma, doku organizasyonu ve apoptoz gibi yaşamsal süreçlerde rol alan transmembran reseptörleri olduğu bilinmektedir. İntegrin $\alpha\beta 1$ 'in ve $\alpha\beta 6$ 'nın akciğerde TGF- β aktivasyonunda da önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (29). 2023 yılında tamamlanan faz IIa çalışmasında (NCT04396756; 119 kişi); 4, 12 ve 24 haftalık oral PLN-74809 tedavisi ile FVC'deki düşüşün azaldığı ve meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta düzeyde olduğu tespit edilmiştir (30). Bu çalışmadan sonra daha geniş kapsamlı bir faz IIb çalışmasına (NCT06097260; 360 kişi, 52 hafta) başlanmıştır. Çalışmanın 2025 yılında tamamlanması planlanmıştır.

Pamrevlumab (FG-3019): Akciğer fibrozisi patogenezinde rol alan mediyatörlerden CTGF'nin antagonisti bir monoklonal antikordur. Pamrevlumab ile akciğerde CTGF düzeyi azalmakta buna bağlı olarak HDM üretimi ve fibrozis engellenmektedir (31). 2004 yılında yapılan faz Ib çalışmasında intravenöz (iv) yoldan uygulanan pamrevlumabın tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (32). Sonrasında 2013-2017 yılları arasında gerçekleştirilen faz II çalışmasında (NCT01890265; 103 kişi), 48 haftalık pamrevlumab tedavisi ile FVC'deki düşüşün ve kantitatif HRCT fibrozis skorunun azaldığı gösterilmiştir (33). 2019-2023 yılları arasında gerçekleştirilen faz III çalışmasında (NCT03955146; 356 kişi) ise, pamrevlumabın 48. haftada birincil sonlanım noktasını karşılayamadığı (FVC'deki düşüşü azaltmadığı) gözlemlenmiş ve çalışma bu aşamada sonlandırılmıştır (34).

TRK-250: İnsan TGF- $\beta 1$ mesajcı ribonükleik asidini (RNA) hedefleyen, küçük engelleyici RNA (small interfering/siRNA) üreten tek sarmallı bir oligonükleotittir. İntratrakeal olarak uygulanan TRK250'nin fare akciğerinde TGF- $\beta 1$ düzeyini azaltarak antifibrotik etkinlik gösterdiği gösterilmiştir (35). 2018-2022 yılları arasında 34 IPF hastalarının katılımıyla gerçekleştirilen faz I çalışmasında (NCT03727802; 4 hafta), inhaler TRK-250 tedavisinin tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir (36). Henüz TRK-250 tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır.

Pentraxin-2 (Serum amyloid P/zinpentraxin α /PRM-151): Hepatositlerde sentezlenip kana salınan ve doğal bağışıklıkta görev alan bir akut faz proteindir. Pentraxin-2 ile TGF- $\beta 1$ 'in üretiminin azaldığı, monositlerin profibrotik fibrositlere ve makrofajlara dönüşümünün inhibe olduğu ve bunların sonucunda akciğerde fibrozisin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. 2011-2012 yılları arasında gerçekleştirilen faz Ib çalışmasında (NCT01254409), iv yoldan uygulanan pentraxin-2 ile meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta şiddette olduğu bildirilmiştir (37). 2017 yılında tamamlanan faz II çalışmasında (NCT02550873; 117 kişi), 24 haftalık pent-

raxin-2 tedavisi ile FVC'deki düşüşün azaldığı gözlemlenmiştir; ancak 2021-2023 yılları arasında gerçekleştirilen faz III çalışmasında (NCT04552899; 664 kişi), 52 haftalık tedavi ile FVC kaybının engellenemediği tespit edilmiştir (38).

Lizofosfatidik asit reseptör 1 (LPA₁) antagonistleri: Lizofosfatidik asit (LPA); hücre çoğalması, hayatta kalma, hücre iskeleti değişiklikleri gibi fizyolojik olaylarda ve otoimmün durumlar, fibrozis, kanser, inflamasyon gibi patofizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Lizofosfatidik asitin vücuttaki etkilerine G proteini ile kenetli reseptör ailesinden olan reseptörleri (LPA₁₋₆) aracılık etmektedir. İdiopatik pulmoner fibrozis hastalarından izole edilen akciğer fibroblastlarında en çok ifade edilen LPA reseptörünün LPA₁ olduğu ve deneysel çalışmalar ile, LPA₁ antagonistlerinin akciğerde fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir (39). Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilen klinik çalışmalar ile 1. kuşak LPA₁ antagonisti BMS-986020'in, IPF tedavisi için yararlı olduğu gösterilmiş; ancak ciddi hepatobiliyer yan etkilere sahip olması üzerine 2. kuşak LPA₁ antagonisti BMS-986278 geliştirilmiştir (40,41). 2019 yılında tamamlanan faz I çalışması (NCT03429933) ile, oral yoldan uygulanan BMS-986278'in tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (42). Sonrasında 2020-2022 yılları arasında, 26 haftalık BMS-986278 tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir faz II çalışması (NCT04308681; 360 kişi) gerçekleştirilmiştir (43). Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır; ancak 2023 yılında faz III çalışmasına (NCT06003426; 1185 kişi) başlanmış olması, faz II çalışmasında olumlu sonuçların elde edildiğini düşündürmektedir.

Ziritaxestat (GLPG1690): Lizofosfatidik asitin prekürsörü olan ototaksinin inhibitörüdür. Ototaksinin inhibe edilmesi ile LPA üretiminin ve böylece fibrozisin şiddetinin azaltılması amaçlanmıştır. 2017 yılında tamamlanan faz IIa çalışmasında (NCT02738801; 23 kişi), 12 hafta boyunca oral yoldan uygulanan ziritaxestat ile meydana gelen yan etkilerin hafif ve orta şiddette olduğu, tedavi ile FVC kaybının engellendiği ve SGRQ skorunun azaldığı bildirilmiştir (44). Bu olumlu verilerden sonra 2018 yılında aynı tedavi protokolünün uygulandığı iki farklı faz III çalışmasına (NCT03711162/ISABELA1; 525 kişi, NCT03733444/ISABELA2; 781 kişi) başlanmıştır. 52. haftada yapılan değerlendirmede ziritaxestat tedavisiyle hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılmadığı ve mortalite insidansının tedavi grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiş, bu bulgular nedeniyle çalışmalar bu aşamada sonlandırılmıştır (45).

PBI-4050: Serbest yağ asidi reseptörlerinden G proteini ile kenetli reseptör (GPR) 40 üzerinde agonist ve GPR84 üzerinde ise antagonist etkili bir yağ asidinin sentetik analogudur. Serbest yağ asitleri, temel besin maddeleri olmalarının yanı sıra vücutta çeşitli fizyolojik (insülin sekresyonu, metabolizma, immünite vb.) ve patolojik (metabolik bozukluklar, inflamasyon, fibrozis vb.) süreçlerde görev almaktadırlar.

Ayrıca PBI-4050 ile GPR40 agonizması ve GPR84 antagonizmasının akciğer dahil birçok dokuda antifibrotik etki meydana getirdiği gösterilmiştir (46). 2015-2017 yılları arasında PBI-4050, PBI-4050+pirfenidon, PBI-4050+nintedanib tedavi gruplarının olduğu bir faz II çalışması (NCT02538536; 41 kişi, 12 hafta) gerçekleştirilmiştir. Tüm tedavilerin tolere edilebilir bir güvenilirlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir. PBI-4050+pirfenidon grubu dışında farmakokinetik etkileşme görülmemiştir. Bu grupta pirfenidonun, PBI-4050'nin biyoyararlanımını ve serum konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak bu grupta FVC'deki düşüşün önlenemediği gözlemlenmiştir. PBI-4050 ve PBI-4050+nintedanib tedavileriyle ise, FVC'deki düşüşün belirgin düzeyde engellendiği tespit edilmiştir (47).

TD139 (Olitigaltin/GB0139): İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında bronkoalveolar lavaj sıvısında düzeyi arttığı gösterilen ve inflamasyon, fibrozis ve oksidatif stresle ilişkili olduğu bilinen galektin-3 (gal-3) proteinin inhibitörüdür. TD139'un TGF- β 1 ile meydana gelen EMT'yi azaltarak fare akciğerinde fibrozisi azalttığı tespit edilmiştir. 2016 yılında tamamlanan faz II çalışmasında (NCT02257177; 24 kişi), inhaler yoldan uygulanan TD139'un tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. 14 günlük tedaviyle, FVC'deki düşüşün azalmadığı ancak fibrozisle ilgili biyobelirteçlerin serum konsantrasyonlarında anlamlı değişiklikler meydana geldiği gözlemlenmiştir (48). 2019-2023 yılları arasında ise, 52 haftalık tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği bir faz IIb çalışması (NCT03832946, 141 kişi) gerçekleştirilmiştir; ancak çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır (49).

CC-90001 (BMS-986360): Mitojenle aktive olan protein kinazların önemli bir üyesi olan c-Jun N-terminal kinaz-1'in inhibitörüdür. Mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal iletim yolları gen transkripsiyonu, protein sentezi, hücre döngüsü mekanizması, hücre ölümü ve farklılaşmasının aktivasyonu gibi yaşamsal birçok fonksiyonu koordine etmektedir (50). c-Jun N-terminal kinaz-1'in akciğer fibrozisinin gelişimi için gerekli olduğu deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (51). 2017 yılında oral CC-90001 tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir faz II çalışmasına (NCT03142191; 165 kişi) başlanmış, ancak çalışma sponsor firmanın kararı nedeniyle 2021 yılında tamamlanmadan sonlandırılmıştır. 24 haftalık tedaviyi tamamlayan katılımcılarla (91 kişi) yapılan değerlendirmede; CC-90001 ile FVC'deki düşüşün daha az olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (52).

Treprostiniil: Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalıklarına (ILD) bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon (PH-ILD) tedavisinde iv olarak kullanılan prostasiklin (prostaglandin I₂) analogudur. 2017-2019 yılları arasında yapılan faz II çalışmasında (NCT02630316; 326 kişi), PH-ILD ve PAH hastalarında 16 haftalık inhaler treprostiniil tedavisi ile egzersiz kapasitesinin arttığı ve kli-

nik kötüleşme riskinin azaldığı gözlemlenmiştir (53). Ayrıca ILD'nin alt grupları için yapılan analizde, treprostiniil ile IPF hastalarında FVC kaybının da engellendiği tespit edilmiştir (54). Deneysel çalışmalarla treprostiniilin, prostaglandin E reseptörü 2 (EP2) ve prostaglandin D reseptörü 1 (DP1) aktivasyonu yoluyla hücre çoğalmasını ve kolajen sentezini azalttığı ve böylece akciğer fibrozisini önlediği gösterilmiştir. Ayrıca peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörlerin aktivasyonu yoluyla da fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (55). Bu bilgiler ışığında IPF hastalarında inhaler treprostiniilin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla, 2021 ve 2022 yıllarında aynı tedavi protokolünün uygulanacağı 2 farklı faz III çalışmasına (NCT04708782/TETON; 2021, 396 kişi ve NCT05255991/TETON-2; 2022, 396 kişi) başlanmıştır. Çalışmaların 2025 yılında tamamlanması beklenmektedir.

Kök hücre tedavisi: Doku onarımı ve yara iyileşmesi üzerinde sağladığı yararlı etkiler nedeniyle IPF için umut vaat eden bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Kök hücre tedavisinin, akciğer fibrozisini azalttığı deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (56). 2013-2015 yılları arasında 9 IPF hastasının katılımıyla gerçekleştirilen faz I çalışması (NCT02013700) ile, iv yoldan uygulanan kök hücre tedavisinin tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (57). 2013-2018 yılları arasında ILD hastalarında gerçekleştirilen faz I/IIa çalışmasında (NCT02594839; 20 kişi) ise, 52 haftalık tedavi ile akciğer fonksiyonlarındaki ve egzersiz kapasitesindeki kaybın azaldığı gözlemlenmiştir (58). Kompleks bir süreç olması nedeniyle, IPF hastalarında hâlâ faz I çalışmaları (NCT04262167, NCT05468502, NCT05016817, NCT06230822) devam etmektedir, henüz faz II çalışması yapılmamıştır (Tablo 3).

SONUÇ

İdiyopatik pulmoner fibrozis tedavisi son 30 yılda önemli bir evrim geçirmiş, anti-inflamatuvar yaklaşımlardan antifibrotik stratejilere doğru kaymıştır. Günümüzde, antifibrotik ajanlar tedavinin merkezinde yer alsa da, hastalığın tam bir tedavi hâlâ mümkün değildir. Mevcut tedavi seçeneklerinden olan pirfenidon ve nintedanib kombinasyonunun tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir fakat etkinlik açısından ikna edici olması için daha fazla ve geniş katılımlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Alternatif tedavi ajanları bulmaya yönelik, potansiyel antifibrotik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmaktadır. 2. kuşak LPA₁ antagonisti BMS-986278 ile faz III çalışmasına başlanmış olması, onun IPF tedavisinde yararlı olabileceği umudunu vermektedir. PLN-74809, PBI-4050, ve treprostiniil'in solunum fonksiyonlarındaki düşüşü azaltarak hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı saptanmıştır, bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Potansiyel antifibrotik ajanlar arasında solunum fonksiyonlarında artış sağlayan tek ajan olan BI 1015550'nin faz III çalışmaları devam etmektedir. Hastalığın ilerlemesini

durdurmakla kalmayıp, hastalıkta iyileşme de sağlayabilme potansiyeli olan bu ajanın IPF tedavisi için klinik kullanıma girmesi mümkün görülmektedir. TRK-250'nin, fibrozisten sorumlu temel mediyatörü hedef alması nedeniyle umut vadeden bir ajan olarak çalışmaları devam etmektedir.

İdiopatik pulmoner fibrozisin geri dönüşsüz ve ilerleyici yapısı göz önünde bulundurulduğunda hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için en büyük umudu, doku rejenerasyonunu teşvik edebilme yeteneği sayesinde kök hücre tedavisi taşımaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı hastalarında gerçekleştirilen faz I/IIa çalışmasında kök hücre tedavisi ile hastalığın ilerleyişinin yavaşlatıldığı tespit edilmiştir. İdiopatik pulmoner fibrozis hastalarında henüz faz II çalışması gerçekleştirilmemiştir. Kök hücre tedavisinin IPF için etkin bir tedavi hâline gelebilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Gelecekteki çalışmalar, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalığın tam anlamıyla tedavi edilebilmesi umudunu taşımaktadır.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Seyde Nur Uçar fikir, tasarım, veri toplama, literatür taraması ve yazım süreçlerinde görev almıştır. **Yusuf Elma** fikir ve yazım süreçlerinde görev almıştır. **Emine Yılmaz Can** fikir, tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır. **Bülent Altınsoy** tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır. **Ayşegül Tomruk Erdem** tasarım, analiz ve yorumlama, yazım ve onay süreçlerinde görev almıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Derleme türü bir yazı olduğundan Etik kurul onayı gerektiren bir çalışma yapılmamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik sürecinde değerlendirme yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):355–361.
- Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med.* 2011;208(7):1339–1350.
- Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med.* 2019;65:2-15
- Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouveleki A, Crestani B, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Ann Med.* 2015;47(1):15–27.
- Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: Patterns and perpetrators. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2756-2762.
- Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(128):158–162.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; 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.
- Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431–440.
- Zhu W, Liu C, Tan C, Zhang J. Predictive biomarkers of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Heliyon.* 2024;10(1):e23543.
- King TE Jr: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. [Internet yayını]. 2024 Jun (Erişim Tarihi: 05.08.2024. Adres: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis?search=Treatment%20of%20idiopathic%20pulmonary%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E128&usage_type=default&display_rank=1.%20Treatment%20of%20idiopathic%20pulmonary%20fibrosis.)
- Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE Jr, Collard HR. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684-691.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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(2):e3-e19.
- King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, du Bois RM; 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):222-228.
- Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, Lederer DJ, Martinez FJ, Noble PW, Song JW, Wells AU, Whelan TP, Wuyts W, Moreau E, Patterson SD, Smith V, Bayly S, Chien JW, Gong Q, Zhang JJ, O'Riordan TG. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):22-32.

15. Wright WA, Crowley LE, Parekh D, Crawshaw A, Dosanjh DP, Nightingale P, Thickett DR. Real-world retrospective observational study exploring the effectiveness and safety of antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000782.
16. Feng H, Zhao Y, Li Z, Kang J. Real-life experiences in a single center: efficacy of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic idiopathic non-specific interstitial pneumonia patients. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620963015.
17. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082.
18. Rodríguez-Portal JA. Efficacy and Safety of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. *Drugs R D.* 2018;18(1):19-25.
19. Cilli A, Uzer F. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis under anti-fibrotic treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2023;40(3):e2023034.
20. Suzuki Y, Mori K, Aono Y, Kono M, Hasegawa H, Yokomura K, Naoi H, Hozumi H, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Nakamura H, Suda T. Switching antifibrotics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):221.
21. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, Swigris JJ, Taniguchi H, Wells AU. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17074.
22. Kotloff RM, Keshavjee S. Lung Transplantation. In: Broaddus VC, Ernst JD, King TEJ, Lazarus SC, Sarmiento KF, Schnapp LM, Stapleton RD, editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 7th ed. Elsevier Health Sciences; 2021.1964–1979.
23. Huh JY, Lee JH, Song JW. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1301923.
24. Hisata S, Bando M, Homma S, Kataoka K, Ogura T, Izumi S, Sakamoto S, Watanabe K, Saito Y, Shimizu Y, Kato M, Nishio Y, Hara H, Waseda Y, Tanino Y, Yatera K, Hashimoto S, Mukae H, Inase N; Diffuse Lung Diseases Research Group of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Safety and tolerability of combination therapy with pirfenidone and nintedanib for idiopathic pulmonary fibrosis: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Respir Investig.* 2021;59(6):819-826.
25. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Wuyts WA; INJOURNEY Trial Investigators. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(3):356-363.
26. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022;13:838449.
27. Maher TM, Schlecker C, Luedtke D, Bossert S, Zoz DF, Schultz A. Phase I studies of BI 1015550, a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor, in healthy males and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2022;8(4):00240.
28. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, Wijsenbeek MS, Zoz DF, Voss F, Maher TM; 1305-0013 Trial Investigators. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2178-2187.
29. Song KH, Cho SJ, Song JY. $\alpha\beta 1$ integrin as a novel therapeutic target for tissue fibrosis. *Ann Transl Med.* 2016;4(20):411.
30. Lancaster LH, Cottin V, Ramaswamy M, Goldin JG, Kim GHJ, Bellini J, Jurek M, Decaris M, Cosgrove GP, Lefebvre E, Flaherty KR. PLN-74809 Shows Favorable Safety and Tolerability and Indicates Antifibrotic Activity in a Phase 2a Study for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207:A2777.
31. Sgalla G, Franciosa C, Simonetti J, Richeldi L. Pamrevlumab for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(8):771-777.
32. Mageto Y, Flaherty K, Brown K, Fong A, Raghu G. Safety and Tolerability of Human Monoclonal Antibody FG-3019, Anti-Connective Tissue Growth Factor, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2004;126(4):773S.
33. Richeldi L, Fernández Pérez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, Ettinger N, Perez R, Scholand MB, Goldin J, Peony Yu KH, Neff T, Porter S, Zhong M, Gorina E, Kouchakji E, Raghu G. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):25-33.
34. Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez ER, De Salvo MC, Silva RS, Song JW, Ogura T, Xu ZJ, Belloli EA, Zhang X, Seid LL, Poole L; ZEPHYRUS-1 Study Investigators. Pamrevlumab for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ZEPHYRUS-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024;332(5):380-389.
35. Shibata A, Matsumoto T, Uchida M, Yamada M, Miyamoto Y, Inada H, Eguchi Y, Toriumi W. A Novel siRNA-Based Oligonucleotide, TRK-250, and Its Efficacy for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:A5391
36. Doi H, Atsumi J, Baratz D, Miyamoto Y. A Phase I Study of TRK-250, a Novel siRNA-Based Oligonucleotide, in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2023;36(6):300-308.
37. van den Blink B, Dillingh MR, Ginns LC, Morrison LD, Moerland M, Wijsenbeek M, Trehu EG, Bartholmai BJ, Burggraaf J. Recombinant human pentraxin-2 therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: safety, pharmacokinetics and exploratory efficacy. *Eur Respir J.* 2016;47(3):889-897.
38. Richeldi L, Schiffman C, Behr J, Inoue Y, Corte TJ, Cottin V, Jenkins RG, Nathan SD, Raghu G, Walsh SLF, Jayia PK, Kamath N, Martinez FJ. Zinpentraxin Alfa for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Randomized Phase III STARScape Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209(9):1132-1140.
39. Swaney JS, Chapman C, Correa LD, Stebbins KJ, Bunday RA, Prodanovich PC, Fagan P, Baccei CS, Santini AM, Hutchinson JH, Seiders TJ, Parr TA, Prasit P, Evans JF, Lorrain DS. A novel, orally active LPA(1) receptor antagonist inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model. *Br J Pharmacol.* 2010;160(7):1699-1713.

40. Cheng PTW, Kaltenbach RF 3rd, Zhang H, Shi J, Tao S, Li J, Kennedy LJ, Walker SJ, Shi Y, Wang Y, Dhanusu S, Reddigunta R, Kumaravel S, Jusuf S, Smith D, Krishnananthan S, Li J, Wang T, Heiry R, Sum CS, Kalinowski SS, Hung CP, Chu CH, Azzara AV, Ziegler M, Burns L, Zinker BA, Boehm S, Taylor J, Sapuppo J, Mosure K, Everlof G, Guarino V, Zhang L, Yang Y, Ruan Q, Xu C, Apedo A, Traeger SC, Cvijic ME, Lentz KA, Tirucherai G, Sivaraman L, Robl J, Ellsworth BA, Rosen G, Gordon DA, Soars MG, Gill M, Murphy BJ. Discovery of an Oxycyclohexyl Acid Lysophosphatidic Acid Receptor 1 (LPA₁) Antagonist BMS-986278 for the Treatment of Pulmonary Fibrotic Diseases. *J Med Chem.* 2021;64(21):15549-15581.
41. Kim GHJ, Goldin JG, Hayes W, Oh A, Soule B, Du S. The value of imaging and clinical outcomes in a phase II clinical trial of a lysophosphatidic acid receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211004238.
42. Tirucherai GS, Yu D, Revankar R, Klinger G, van Lier JJ, Taubel J, . BMS-986278, A Lysophosphatidic Acid 1 (LPA1) Receptor Antagonist, in Healthy Participants: A Single/Multiple Ascending Dose (SAD/MAD) and Japanese MAD (JMAD) Phase 1 Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:A1492
43. Corte TJ, Lancaster L, Swigris JJ, Maher TM, Goldin JG, Palmer SM, Suda T, Ogura T, Minnich A, Zhan X, Tirucherai GS, Elpers B, Xiao H, Watanabe H, Smith RA, Charles ED, Fischer A. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA₁) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001026.
44. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, Fagard L, Ford P, Fieuw A, Wuyts W. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(8):627-635.
45. Maher TM, Ford P, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Danoff SK, Groenvelde I, Helmer E, Jenkins RG, Milner J, Molenberghs G, Penninckx B, Randall MJ, Van Den Blink B, Fieuw A, Vanderrijn C, Rocak S, Seghers I, Shao L, Taneja A, Jentsch G, Watkins TR, Wuyts WA, Kreuter M, Verbruggen N, Prasad N, Wijsenbeek MS; ISABELA 1 and 2 Investigators. Ziritaxestat, a Novel Autotaxin Inhibitor, and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ISABELA 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2023;329(18):1567-1578.
46. Gagnon L, Leduc M, Thibodeau JF, Zhang MZ, Grouix B, Sarra-Bournet F, Gagnon W, Hince K, Tremblay M, Geerts L, Kennedy CRJ, Hébert RL, Gutsol A, Holterman CE, Kamto E, Gervais L, Ouboudinar J, Richard J, Felton A, Laverdure A, Simard JC, Létourneau S, Cloutier MP, Leblond FA, Abbott SD, Penney C, Duceppe JS, Zacharie B, Dupuis J, Calderone A, Nguyen QT, Harris RC, Laurin P. A Newly Discovered Antifibrotic Pathway Regulated by Two Fatty Acid Receptors: GPR40 and GPR84. *Am J Pathol.* 2018;188(5):1132-1148.
47. Khalil N, Manganas H, Ryerson CJ, Shapera S, Cantin AM, Hernandez P, Turcotte EE, Parker JM, Moran JE, Albert GR, Sawtell R, Hagerimana A, Laurin P, Gagnon L, Cesari F, Kolb M. Phase 2 clinical trial of PBI-4050 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1800663.
48. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, Nilsson UJ, Leffler H, Sethi T, Tantawi S, Gravelle L, Slack RJ, Mills R, Karmakar U, Humphries D, Zetterberg F, Keeling L, Paul L, Molyneaux PL, Li F, Funston W, Forrest IA, Simpson AJ, Gibbons MA, Maher TM. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2002559.
49. Maher T, Wijsenbeek M, Hirani N, Lindmark B, Phung D, MacKinnon A, Sethi T, Aslanis V, McClinton C, Andersen E, Schambye H, Wang-Jairaj J. GALACTIC-1: Galectin-3 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) – rationale, objectives and design of a 52-week, Phase IIb study of GB0139. *Eur Respir J.* 2022;60:2950.
50. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev.* 2001;81(2):807-869.
51. Alcorn JF, van der Velden J, Brown AL, McElhinney B, Irvin CG, Janssen-Heininger YM. c-Jun N-terminal kinase 1 is required for the development of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(4):422-432.
52. Mattos WLLD, Khalil N, Spencer LG, Bonella F, Folz RJ, Rolf JD, Mogulkoc N, Lancaster LH, Jenkins RG, Lynch DA, Noble PW, Maher TM, Cottin V, Senger S, Horan GS, Greenberg S, Popmihajlov Z. Phase 2, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of a c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;14.
53. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, Allen R, Feldman J, Argula R, Smith P, Rollins K, Deng C, Peterson L, Bell H, Tapson V, Nathan SD. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325-334.
54. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, De La Zerda DJ, Sahay S, King C, Melendres-Groves L, Smith P, Shen E, Edwards LD, Nelsen A, Tapson VF. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1266-1274.
55. Kolb M, Orfanos SE, Lambers C, Flaherty K, Masters A, Lancaster L, Silverstein A, Nathan SD. The Antifibrotic Effects of Inhaled Treprostinil: An Emerging Option for ILD. *Adv Ther.* 2022;39(9):3881-3895.
56. Cheng W, Zeng Y, Wang D. Stem cell-based therapy for pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):492.
57. Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, Simonet ES, Rubio GA, DiFede D, Shafazand S, Khan A, Pujol MV, LaRussa VF, Lancaster LH, Rosen GD, Fishman J, Mageto YN, Mendizabal A, Hare JM. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial. *Chest.* 2017;151(5):971-981.
58. Averyanov A, Koroleva I, Konoplyannikov M, Revkova V, Lesnyak V, Kalsin V, Danilevskaya O, Nikitin A, Sotnikova A, Kotova S, Baklaushev V. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(1):6-16.