

# IPF Tedavisinde Güncel Durum

Dr.Özlem Özdemir Kumbasar

- İdyopatik pulmoner fibrozis orta-ileri yaş erişkinlerde görülen kronik, ilerleyici, fibrotik bir hastalıktır.
- Görülme sıklığı net olarak bilinmese de Avrupa ve Kuzey Amerika'da yılda 100.000 kişide 2.8-18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir.
- Kötü prognozludur; tanıdan sonra ortalama sağ kalım süresi 2-4 yıldır.

- IPF tedavisinde uzun yıllar steroid, azatioprin gibi immün süpresif ve antiinflamatuvar tedaviler verilmiş; daha sonra NAC eklenmesiyle üçlü tedavi yaygınlaşmıştı
- Bu tedavinin IPF olgularında ölüm ve hospitalizasyonu artırdığı anlaşıldı
- 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT IPF Tanı ve Tedavi Kılavuzunda GÖR tedavisi, gereken olgulara oksijen desteği, pulmoner rehabilitasyon ve akciğer nakli dışında tedavi önerisi yer almadı

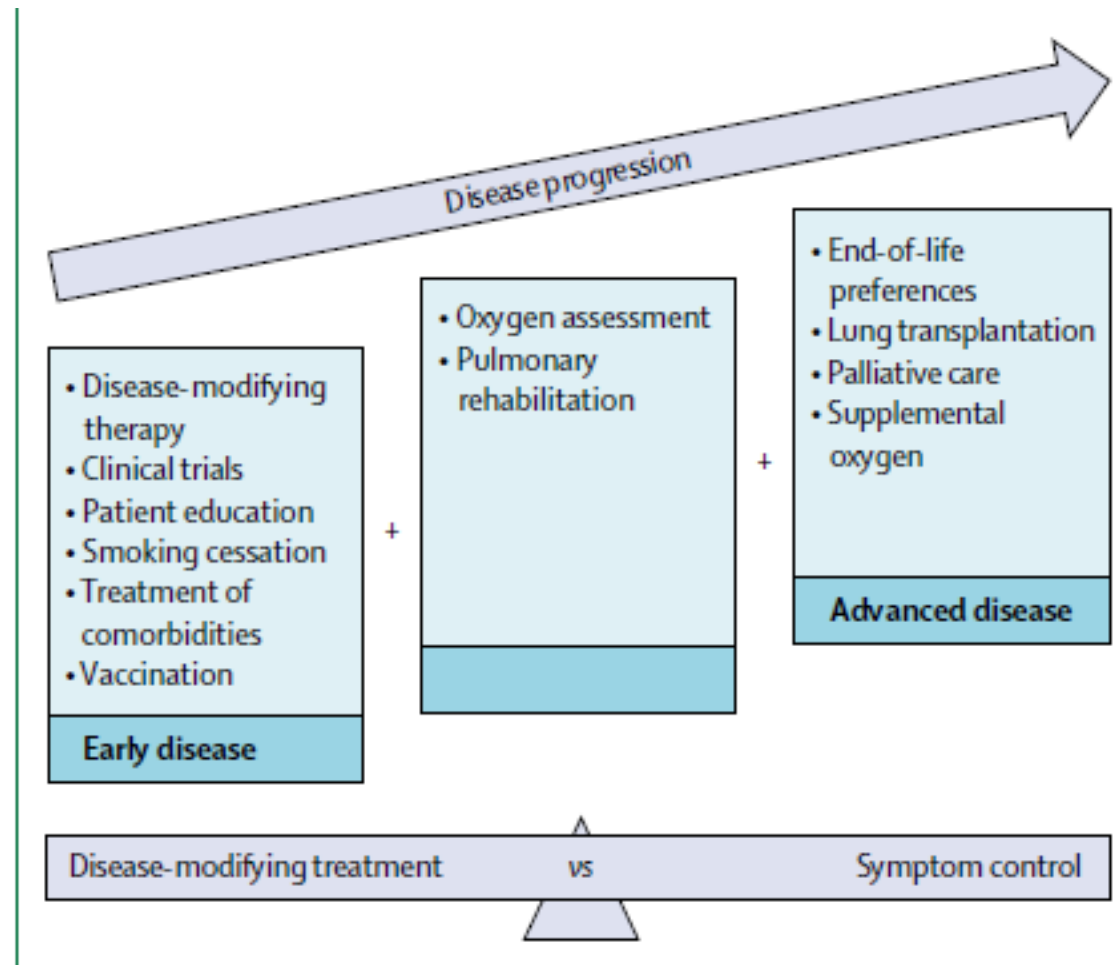
- 2011 den sonra yayımlanan çalışmalar sonrasında 2015 de kılavuzun tedavi önerileri güncellendi
- 2015 den sonra da hastalık seyrini değiştiren ilaçlarla ilgili veriler ortaya kondu

Olguların interstisyel hastalıklar konusunda deneyimli merkezlerde değerlendirilmesi ve izlenmesi gerekir

- Yaklaşım çok farklı olacağı için IPF ve IPF dışı interstisyel hastalıkların (diğer İİPler; bağ doku hastalıkları akciğer tutulumu, kronik hipersensitivite pnömonisi, diğer interstisyel hastalıklar) ayırımı çok önemlidir

## Günümüzde IPF tedavisinde:

- hastalık seyrini değiştiren ilaçlar-farmakolojik tedaviler
- ilaç dışı tedaviler
- komorbid durumlara yönelik tedaviler söz konusudur



Richeldi L, Collard H, Jones M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2017; 389:1941-52

- Hastalık seyrini değiştiren ilaçlar
  - Antifibrotik ajanlar – günümüzde 2 antifibrotik ajan kullanılmaktadır.
    - Pirfenidon
    - Nintedanib
  - Yeni ilaçlar için yürüyen çalışmalar var



- Antifibrotik ajanlar ülkemizde hafif orta IPF olguları için geri ödeme kapsamına alınmıştır.
- 9 Eylül 2017 de resmi gazetede bu ilaçlar için reçeteleme kuralları yayımlanmış ve 18.5.2018 tarihinden sonra geçerli olmak üzere değişiklikler yapılmıştır
  - DLCO  $\geq$ %30, FVC  $\geq$ %50 olan, akciğer biyopsisi veya HRCT ile IPF tanısı konmuş hastalarda antifibrotik tedavi başlanır
  - Hastalar her 12 ayda bir değerlendirilir. Tedavinin devamı için her değerlendirmede FVC de  $\geq$ %10 düşme olmadığı (ataklar dışında) belirtilmelidir
  - İlaçlardan birine yanıtızsızlık veya intolerans gelişmişse ilaçlar arasında geçiş yapılabilir

- Pirfenidon

- Etki mekanizması çok iyi bilinmiyor, birden fazla mekanizma ile antiinflamatuvar ve antifibrotik etki gösterdiği düşünülüyor
  - kollagen sentezinin inhibisyonu
  - TGF  $\beta$  ve TNF  $\alpha$ 'nın “down-regülasyonu”
  - fibroblast proliferasyonunun azaltılması

- CAPACITY ve ASCEND çalışmalarında pirfenidonun 52 haftalık kullanımında FVC dūřme hızını anlamlı olarak azalttığı ve genel olarak iyi tolere edildiği gözlenmiş ve bu sonuçlarla IPF olguları için onay almıştır
- Bu çalışmalardan sonra bunların post hoc analizleri ve gerçek yaşam deneyimi verileri de çıkmıştır

- CAPACITY ve ASCEND verilerinin havuz analizinde 52 haftada IPF'nin progresyonu veya herhangi bir nedene bağlı ölümdede azalma gözlenmiş. Ayrıca 2 Japon çalışmasının verilerinin değerlendirilmesi de havuz analiz sonuçları ile benzer bulunmuş (Nathan SD. et al Lancet Respir Med 2017;5:33-41)
- İlk 6 ayda FVC de >%10 düşme olan olgularda pirfenidona devam edilmesi ile sonraki dönemde FVC de devam eden >%10 düşme ve ölüm riski plaseboya göre azalmış (Nathan SD,et al. Thorax 2016;71:429-35)

- Ağır ve ağır olmayan IPF olgularında pirfenidon etkinliği ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır
  - FVC<%50 veya DLCO<%30 olan olgular ağır olarak kabul edilmiş
  - İlacın etkinliği ve güvenilirliği açısından iki grup arasında fark görülmemiş. Ölüm ağır grupta daha fazla ama bu durum hastalığı ağırlığı ile ilişkilendirilmiş

- Pirfenidonun ülkemizde 267 ve 200 mg olmak üzere iki formu var
  - 267 mg.lık formda 3x1, 200 mg lık formda 4x1 dozda başlanıp 1 hafta bu dozda devam edilir; 1 hafta 3x2 (200 mg.lık formda 4x2) kullanılıp daha sonra hedef doz olan 3x3 (200 mg.lık formda 4x3)dozuna çıkılır
  - Yemekle birlikte alınmalıdır

- Yan etkiler
  - Deri döküntüleri
    - Fotosensitivite – güneş koruyucu kullanılması önemli
  - Gastrointestinal yan etkiler
    - Bulantı, kusma, karında rahatsızlık hissi
    - İştahsızlık kilo kaybı
  - Karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi gerekir
    - Tedavi öncesi ve ilk 6 ay boyunca ayda bir daha sonra 3 ayda bir ALT, AST, bilirubin kontrolü önerilir

- Nintedanib

- Büyüme faktörü yollarını etkileyen bir tirozin kinaz inhibitörüdür
  - fibroblast growth faktör
  - platelet kaynaklı büyüme faktörü
  - vasküler endotelial growth faktör reseptörlerini baskılar



- Tomorrow çalışmasında nintedanibin dozla ilişkili olarak 52 haftada FVC dūřme hızını ve akut alevlenme gelişimini azalttığı gözlenmiş.
- Inpulsis 1 ve 2 çalışmalarında 52 haftada FVC dūřme hızını azalttığı, Inpulsis 2 de akut alevlenmelerin azaldığı görülmüş. Bu alışmalarla IPF olguları için onay almıştır
- Daha sonra bu çalışmaların post hoc analizleri, gerçek yaşam deneyimi verileri de çıkmıştır

- Tomorrow ve Inpulsis verilerininin havuz analizi sonucunda akut alevlenme ve mortalitede azalma bildirilmiş (Richeldi L, et al. Respir Med 2016;113: 74-79)
- Inpulsis 1 ve 2 nin alt grup analizleri
  - Yaş, cinsiyet, ırk, bazal FVC değeri (%70 üstü-altı), bazal SGRQ skoru (40 üstü-altı), sigara öyküsü, steroid kullanma öyküsü, bazal DLCO değeri (>%40, <%40), tanı kriteri (BT de bal peteği ve/veya biyopsi ile UIP in kanıtlandığı olgular – biyopsisi olmayan , BT de olası UIP+traksiyon bronşektazisi olan olgular)
    - Birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından gruplar arasında fark yok (Raghu G, Richeldi L. Respir Med 2017; 129:24-30)

- Ağır ve ağır olmayan IPF olgularında nintedanib etkinliği ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır
  - FVC<%50 veya DLCO<%30 olan olgular ağır olarak kabul edilmiş
  - İlacın etkinliği ve güvenilirliği açısından iki grup arasında fark görülmemiş.
  - Akciğer fonksiyonlarındaki kaybı azaltma etkisi ağır grupta daha belirgin bulunmuş
  - Yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi ağır grupta daha fazla bulunmuş

- Nintedanibin 150 ve 100 mg olmak üzere 2 formu var.
  - 2x150 mg dozda başlanır. Bu dozu tolere edemeyen, yan etkilerle baş edilemeyen hastalarda 2x100 mg kullanılabilir.

- Yan etkiler

- Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare (uygun diyet, antidiyareikler gerekebilir)
- İştahsızlık, kilo kaybı
- Kanama riskinde az da olsa artış yapabildiği için antikoagülan kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır
- Ateroembolik olaylar bildirilmiş. Koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler riski olan olgularda dikkat edilmelidir
- Karaciğer enzimlerinin izlenmesi gerekir
  - Tedavi öncesinde, tedavinin ilk 3 ayında her ay, daha sonra klinik olarak gerektiğçe ALT, AST, bilirubin kontrolü önerilir

- Pirfenidon ve nintedanibi başa baş karşılaştıran çalışmalar yok. Ancak eldeki veriler etkinliklerinin benzer olduğunu düşündürmektedir. Yan etki profilleri açısından bazı farklılıklar vardır.
- İki ilaçtan birini seçerken hastaya göre yan etkiler düşünölmeli, hastalarla bu yan etkiler tartışılmalıdır

- **Kombine tedavi**

- Pirfenidon-nintedanib kombinasyonu için yapılan çalışmalar var. Kombinasyon tolere edilebilir bulunmuş

(Flaherty KR, et al. Eur Respir J 2018; 52:1800230)

(Vancheri C, et al. Am J Respir Crit care Med. 2018;197:356-363)

- Bugün için hastalarımıza kombinasyon tedavisi vermemizi gerektirecek veri yok

- İlaç dışı tedaviler
  - Hasta eğitimi
    - Sigaranın bırakılması
    - Psikososyal destek
  - Aşılama
  - Oksijen desteği
  - Pulmoner rehabilitasyon
  - Palyatif bakım
  - Akciğer nakli
    - IPF transplantasyon endikasyonları içinde en kötü prognozlu hastalıklardandır
    - IPF olgularının ancak %20-30'u 5 yıldan uzun yaşayabilmektedir. Bu kötü prognoz nedeniyle nakil için erken refere edilmesi önemlidir



- IPF de akciğer nakli için listeye koyma kriterleri

- İzlemede 6 ayda FVC de  $\geq$ %10 azalma (%5 azalma da kötü prognozla ilişkili olabilir, listeleme düşünülebilir)
- 6 ayda DLCO da  $\geq$ %15 azalma
- 6DYT sırasında <88% saturasyon veya <250 m yürüme mesafesi veya 6 aylık süre içinde mesafede >50 m azalma
- EKO veya sağ kalp kateteri ile pulmoner hipertansiyon
- Solunumun bozulması, pnömotoraks veya akut alevlenme

- Yaşın>65 olması, eşlik eden hastalıklar akciğer nakli için göreceli kontrendikasyonlardır
  - IPF'li hastaların çoğu ileri yaştadır
  - IPF de komorbiditeler ciddi sorun olabilmektedir

- Semptomlara yönelik tedavi

- En önemli semptomlar dispne ve öksürük

- Oksijen desteği dispneyi azaltır, egzersiz toleransını artırır. İstirahatta, uykuda veya egzersiz sırasında oksijen saturasyonu %88'in altına inen olgulara eve oksijen verilmelidir
    - Pulmoner rehabilitasyon egzersiz kapasitesini ve sağlık ilişkili yaşam kalitesini artırır

- Öksürük

- Bazı olgularda yaşam kalitesini bozacak düzeyde öksürük olabilmektedir
- Öksürüğü fazla olan olgularda öksürük nedeni olarak GÖR sorgulanmalı, GÖR düşünülürse etkin tedavisi yapılmalıdır
  - ??? Pirfenidonun öksürüğü azalttığına dair gözlemsel çalışmalar var (van Manen MJG, et al. Eur Respir J 2017; 50:1701157)
  - Yüksek doz steroidle öksürükte azalma ???
  - Talidomid (Horton MR, et al, Ann Intern Med 2012;157:398) Etki mekanizması???

- Öksürükle ilgili çalışmalara gerek var
  - İn hale kromolin
    - Yapılmış bir faz 2 çalışma var. (Birring SS, et al. Lancet Respir Med 2017; 5:806)
    - Çalışmalar yürüyor
  - Açıklanamayan dirençli öksürüklerde denenen uygulamalar ???
    - Gabapentin
    - Konuşma terapisi

- IPF-Akut alevlenme

- Akut kötüleşmesi olan (genellikle<1 ay) IPF olgusu

- Önce parankim dışı nedenleri (PTE, pnömotoraks, plevra sıvısı) dışla
    - BT de yeni gelişimli (kalp yetmezliği veya volüm yükü ile açıklanamayan) buzlu cam/konsolidasyon alanları
      - Bu bulgu yoksa kötüleşme infeksiyon, ilaç toksisitesi, kalp yetmezliği vb ilişkili olabilir
      - BT uyumluysa akut alevlenme

(Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.An International Working Group Report . Am J Respir Crit Care. 2016;194:265-275)

- IPF-akut alevlenme
  - Tetiklenen akut alevlenme
    - infeksiyon,
    - girişim veya cerrahi sonrası
    - ilaç toksisitesi
    - aspirasyon
  - İdyopatik akut alevlenme

- IPF akut alevlenme tedavisi
  - Bilinen, kanıtlanmış, etkin bir tedavi yok
  - Sadece destek tedavi mi, etkinliği kanıtlanmamış tedavilerin denenmesi mi konusunda hekim-hasta tartışıp karar vermeli
    - Mortalite yüksek olduğu için çoğu olguya yüksek doz steroid verilmektedir
    - Oksijen desteği-hipokseminin düzeltilmesi
    - Mekanik ventilasyon konusu tartışmalı – Akciğer nakli listesindeki hastalar için nakile kadar köprü tedavisi ???
  - Yürüyen çalışmalar
    - Plazma exchange, rituximab, IVIG??? – 11 olgu ile pilot çalışma; umut veren sonuçlar (Donahoe M, et al. pLoS one 2015)



- Eşlik eden sorunlar
  - GÖR
  - Uyku apnesi
  - Amfizem
  - Kardiyak sorunlar
  - Akciğer kanseri
  - Pulmoner emboli

- GÖR tedavisi tartışmalı
  - Proton pompa inhibitörleri
    - IPF de GÖR'ün etkisi üzerinde durulmakta; bu nedenle GÖR tedavisi önerilmekte
    - PPI ilaçlar asit reflüsünü engeller ama asidik olmayan reflü bileşenlerine etkisi olmaz
    - Asemptomatik olgulara rutin tıbbi veya cerrahi GÖR tedavisi başlamak için yeteri veri yok

- IPF-Pulmoner HT

- IPF de PH tedavisi ile ilgili çalışma sonuçları olumlu değil

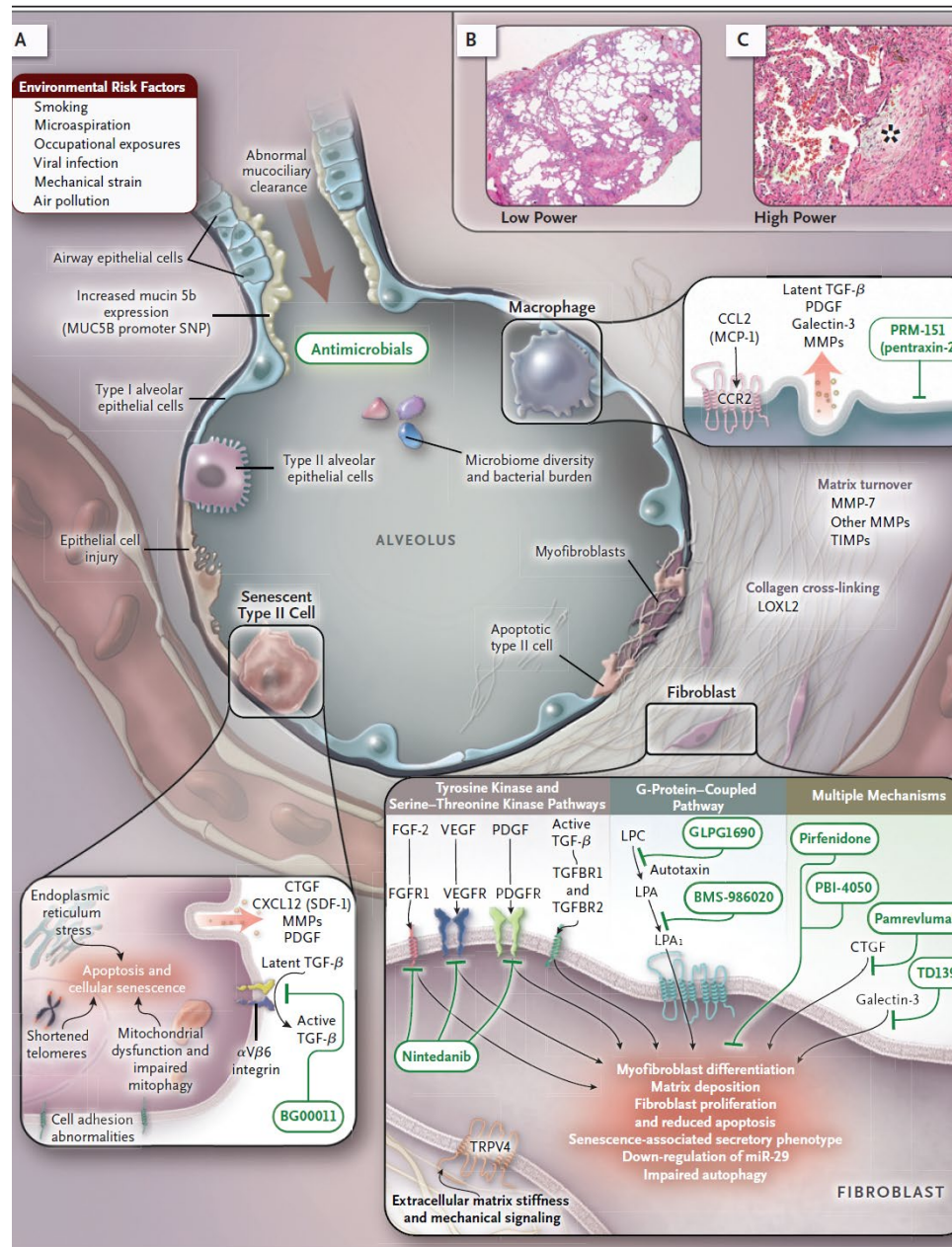
- Yürüyen alışmalar var

- Őimdilik sonuçlar olumlu değil

- (Kolb M, et al.Nintedanib plus sildenafil in patients with IPF N Engl J Med 2018; 379:1722-31)

- Őimdiki verilere göre IPF de PH tedavisi uygulanmamalı

- IPF kötü prognozlu bir hastalık
- Uygun olgularda progresyonu yavaşlatmak için antifibrotik ajanlar kullanılmalıdır
  - Antifibrotik tedavilerin etkinlik ve yan etki izlemi açısından İAH'da deneyimli merkezlerde uygulanması önemlidir
- Moleküler veriler, hastada saptanan belirteçlere göre yolağa özgül tedaviler gelecek için umut veren tartışmalar
- Uygun olgular erken dönemde nakil merkezlerine yönlendirilmelidir
- Patogenez hakkındaki bilgilerin artması, yeni ilaç çalışmaları, akciğer naklindeki gelişmeler gelecek için umut olabilir



- Yürütülen çok fazla çalışma var
  - Pamrevlumab-konnektif doku growth faktöre karşı monoklonal antikor
  - Rekombinant insan pentraxin 2-serum amiloid P
  - Gefapixant
  - Tralokinumab
  - BI 1015550
  - Tipelukast
  - GS-6624
  - GBT 440
  - GLPG 1690
  - Antimikrobiyal tedaviler
  - Mezenkimal kök hücre
  - .....
- Negatif sonuç veren çalışmalar var
  - IFN  $\gamma$ 1b
  - Simtuzumab
  - SAR 156597

