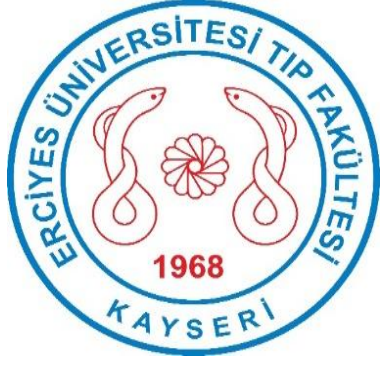


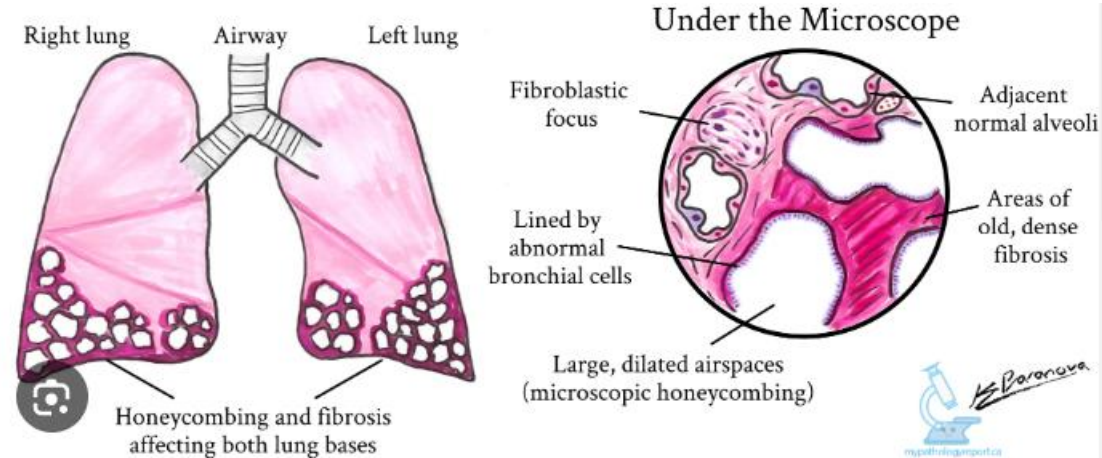


İPF'de Tedavi Planı ve İzlem

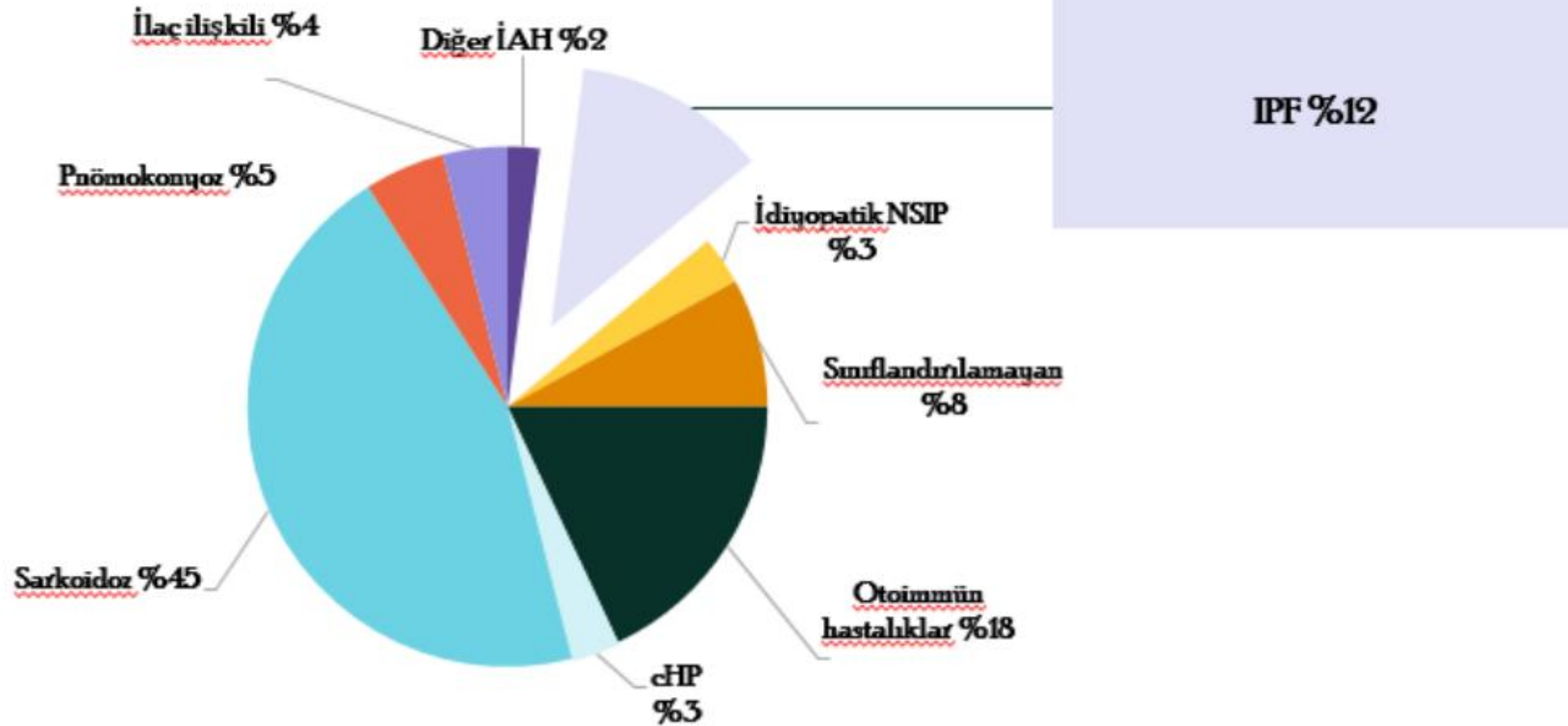
Dr. Nuri Tutar
Erciyes Üniversitesi

Tanım

- Histopatolojik ve radyolojik olarak «Olağan İnterstisyel Pnömoni» paterni ile karakterize
- Etiyolojisi bilinmeyen
- Geri dönüşüz
- Progresif fibrozis ile seyirli majör İİP formudur

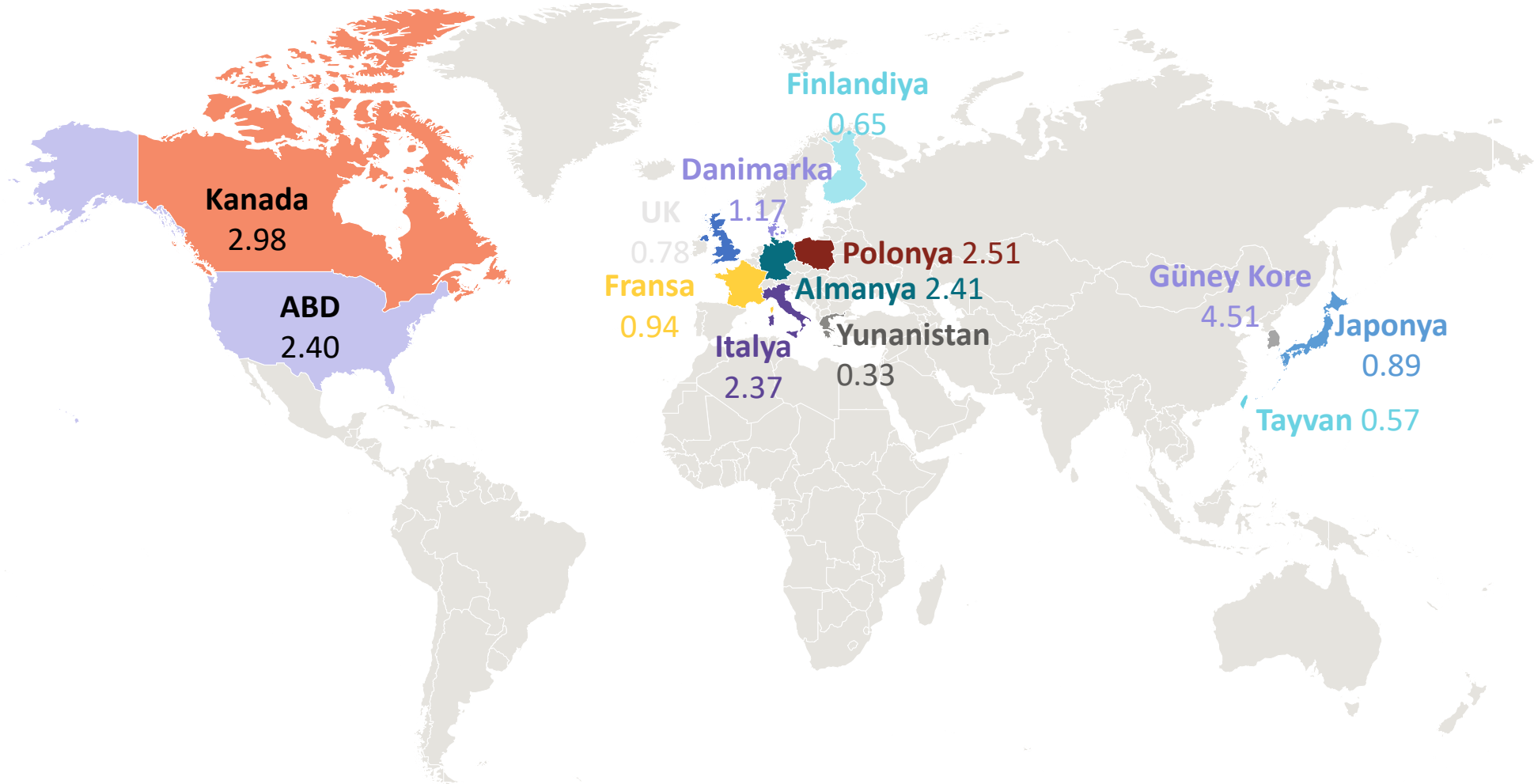


Prevelans



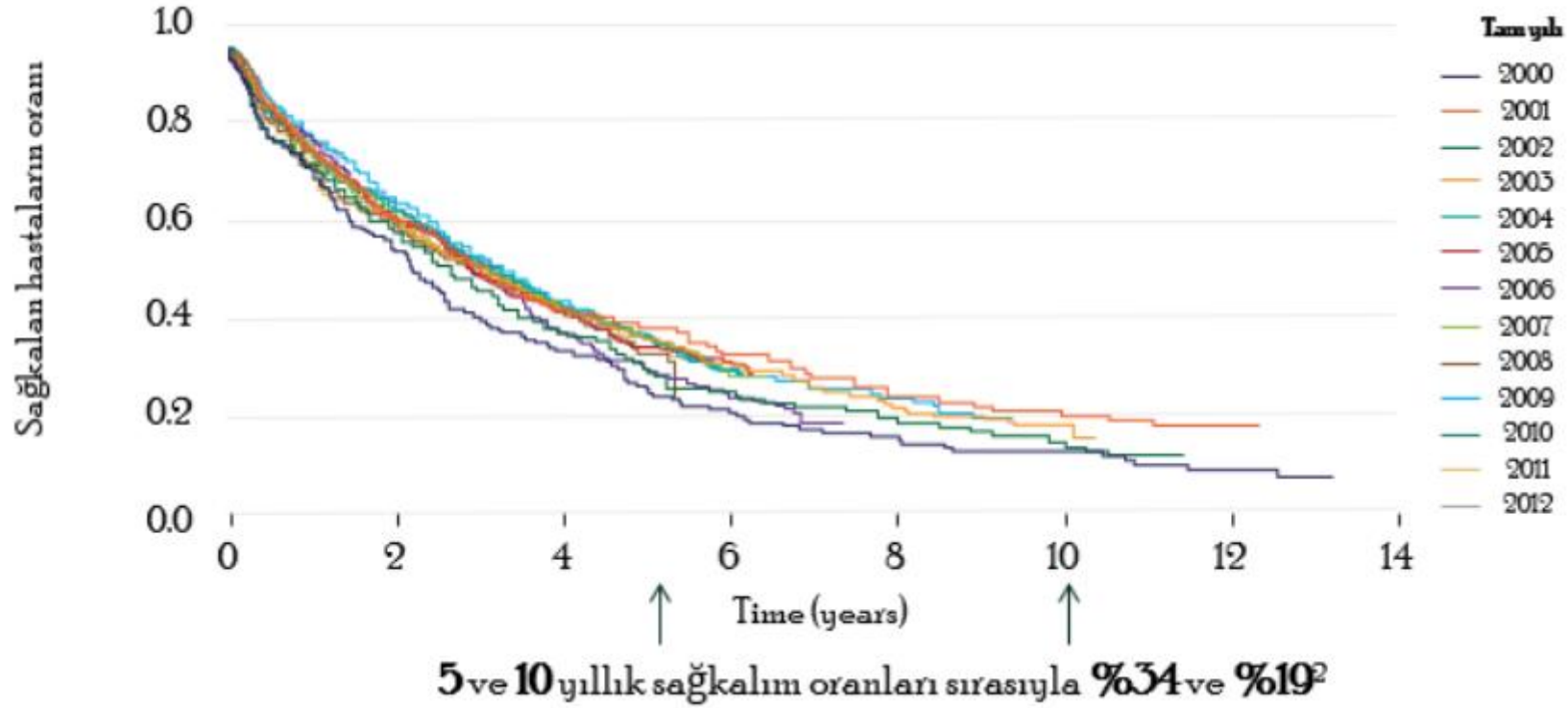
Wijsenbeek M, Cottin V. N Engl J Med 2020

Global İPF prevalansı: 0.33–4.51

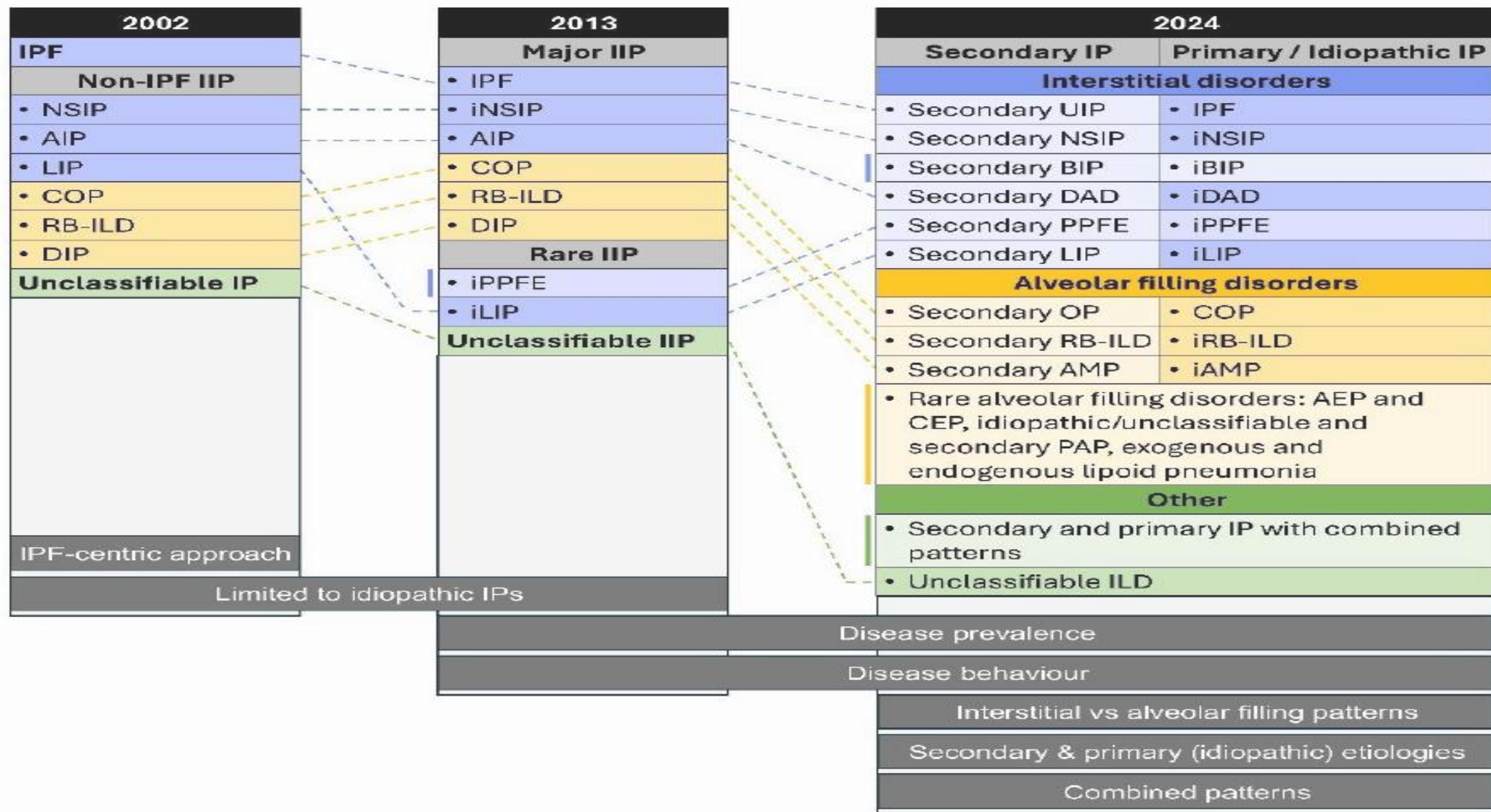


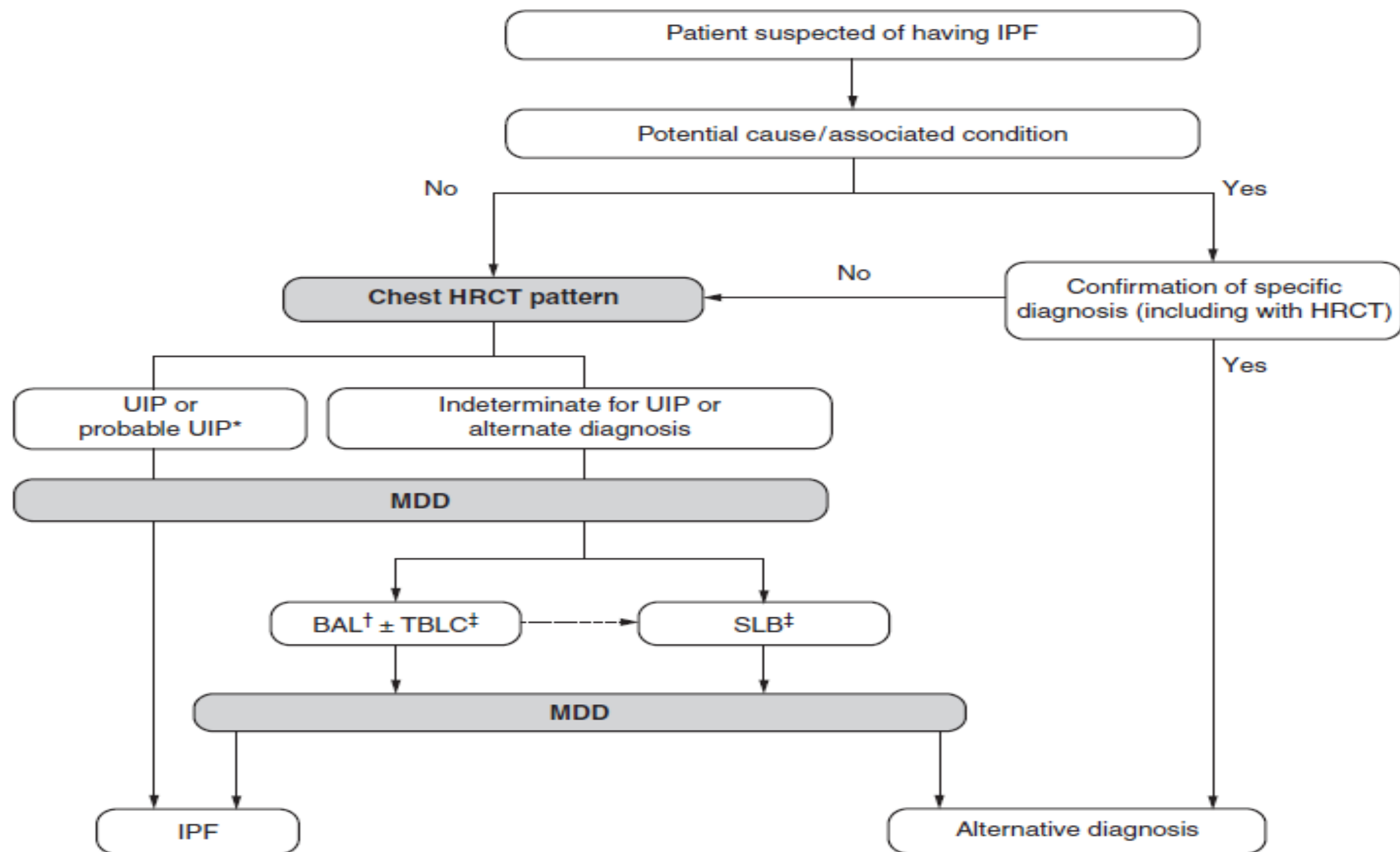
Maher TM et al. Respir Res 2021
Kreuter M et al. Respir Res 2022

Tanı sonrası ortalama yaşam beklentisi **2–5 yıl**



Strongman H et al. Adv Ther 2018;35:724–36





Tedavi Hedefleri

- Hastalığın ilerleyişini durdurmak
- Alevlenmeleri engellemek
- Sağ kalım süresini uzatmak
- Semptom kontrolü sağlamak

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
2012

ORIGINAL ARTICLE

~~Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis~~

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
2014

ORIGINAL ARTICLE

~~Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis~~

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network*

İPF TEDAVİSİNDE GEÇMİŞ

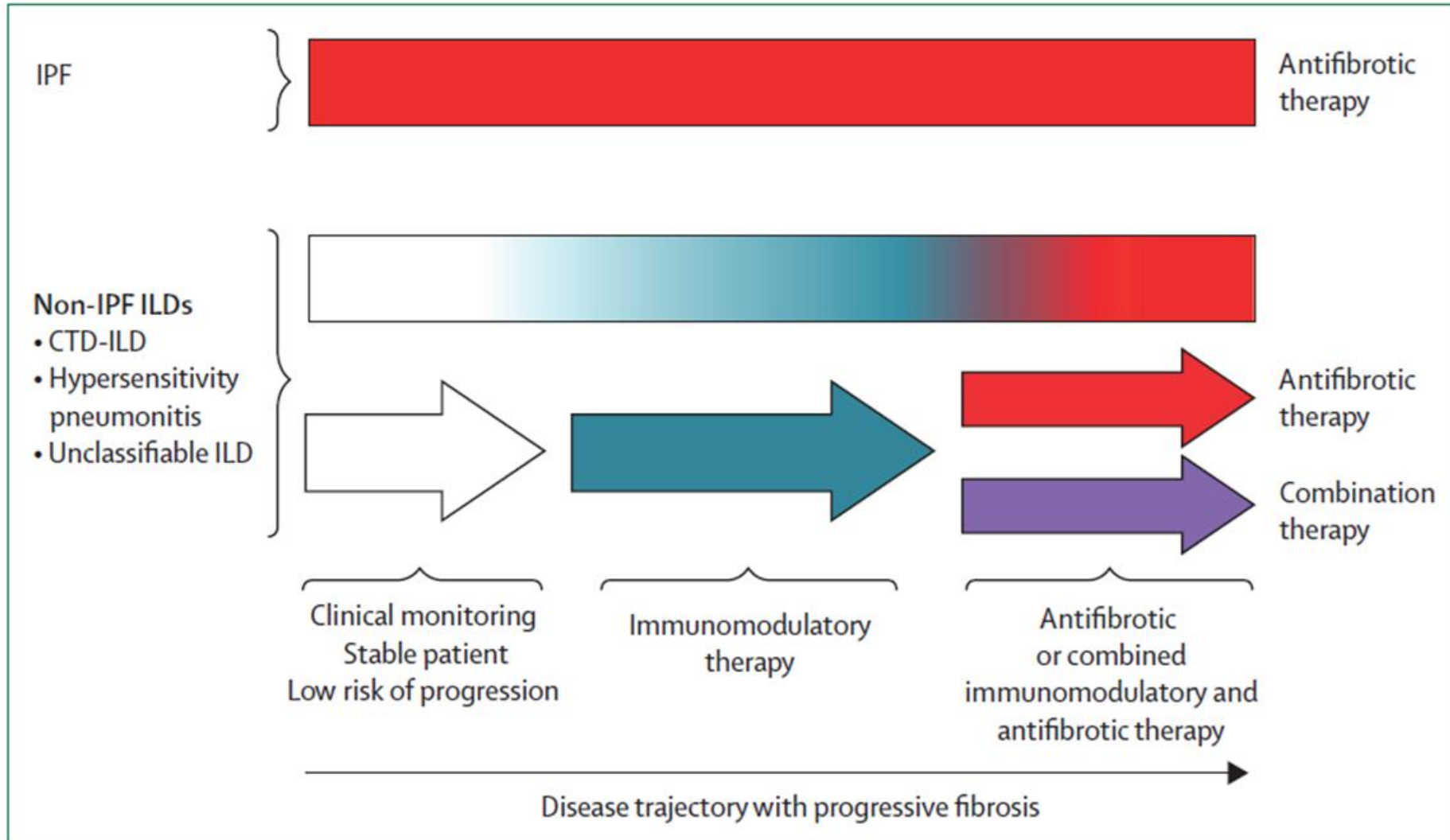
Randomized Controlled Trial > Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 1;186(1):88-95.

doi: 10.1164/rccm.201202-0314OC. Epub 2012 May 3.

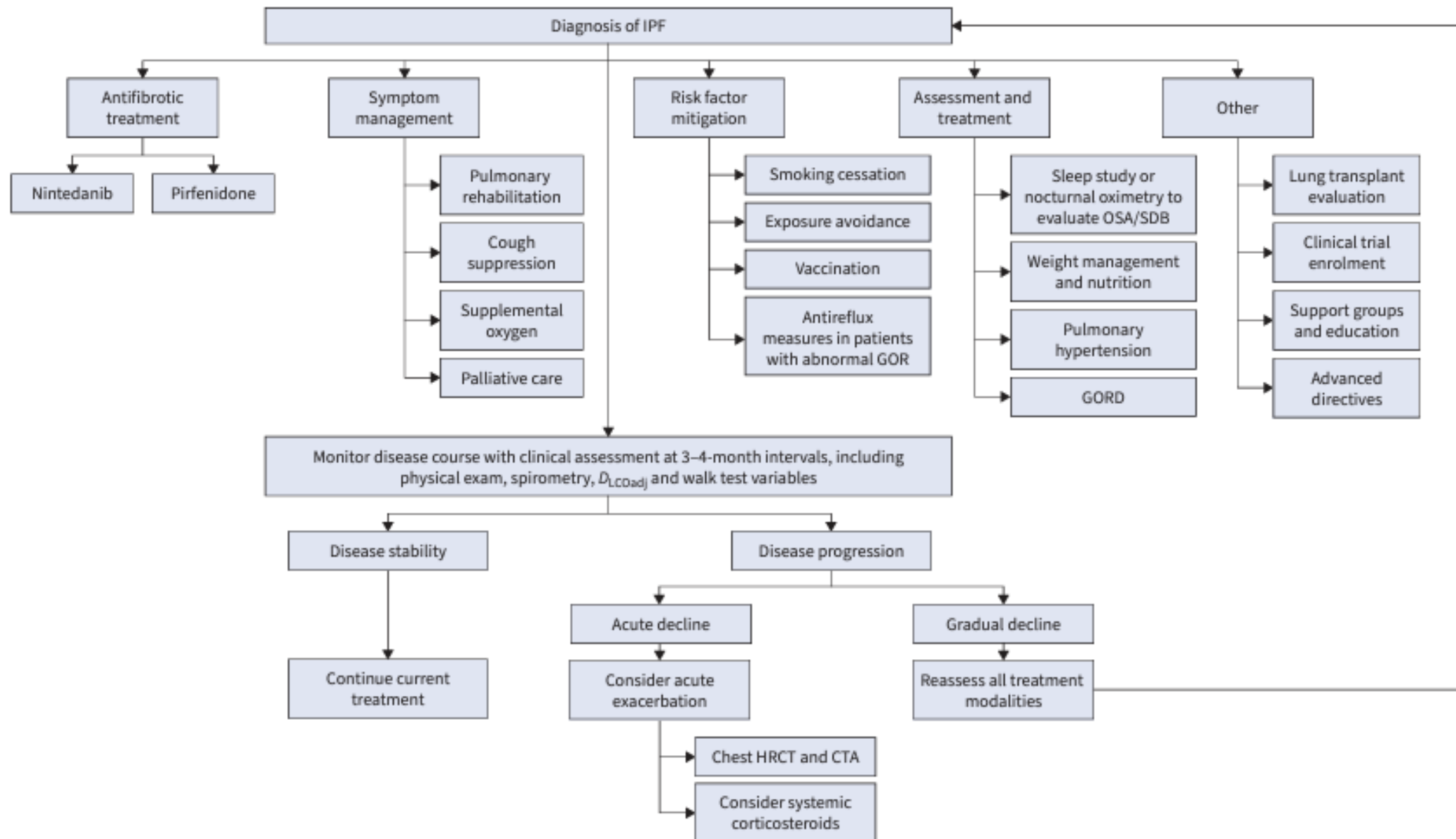
~~A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis~~

Imre Noth¹, Kevin J Anstrom, Sara Bristol Calvert, Joao de Andrade, Kevin R Flaherty, Craig Glazer, Robert J Kaner, Mitchell A Olman, Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet)

Fibrozisle seyreden hastalıkların tedavisi



İPF TEDAVİSİ



Antifibrotik tedaviye ne zaman
başlayalım?

TANI KONUR KONMAZ !!!

PİRFENİDON



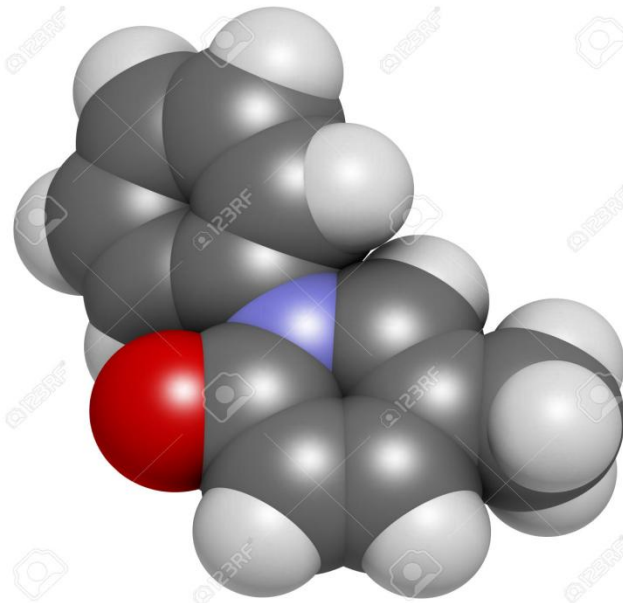
Antifibrotik



Antiinflamatuvar

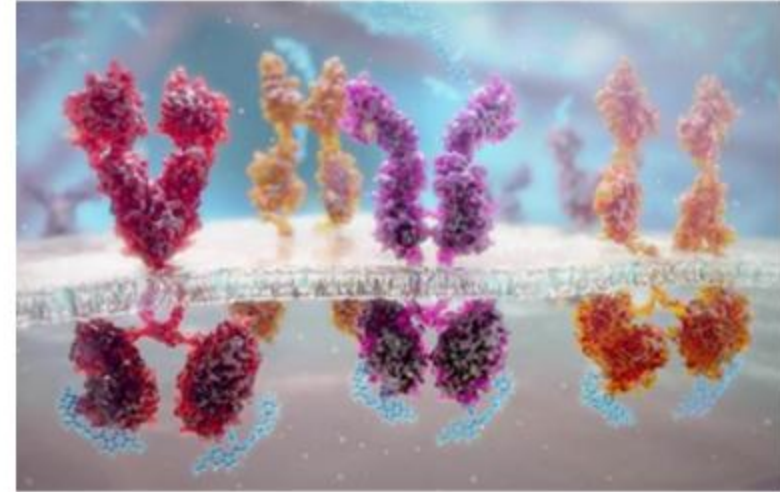


Antioksidan



Nintedanib

- Antifibrotik, anti-enflamatuar ve anti-anjiyojenik aktiviteye sahip bir tirozin kinaz inhibitörüdür.¹
- PDGF, FGF ve VEGF reseptör tirozin kinazlarını inhibe eder.²
- PDGF, FGF ve VEGF, hastalık patogenezinde yer alan majör büyüme faktörleridir.²
- *İn vitro* çalışmalar, fibroblast proliferasyonu, göçü, farklılaşması ve ekstraselüler matriks salgılanması gibi fibroziste aktif olan süreçlere engel olduğunu göstermiştir.²



Pirfenidon tedavisine başlarken dikkat edilmesi gerekenler

- Güçlü CYP1A2 inhibitörü kullananlarda (Fluvoksamin, enoxacin) pirfenidon dozu 3x1 olmalı
- Orta derecede CYP1A2 inhibitörü kullananlarda (ciprofloksasin) doz 3x2 olmalı
- Omeprazol, tetrasiklin kullanılmamalı
- Greyfurt suyu içilmemeli
- Sigara içimi tedavi süresince bıraktırılmalı
- Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinde başlanmamalı

Nintedanib tedavisine başlarken dikkat edilmesi gerekenler

- Eş zamanlı ketokonazol, eritromisin, rifampin, karbamazepin, fenitoin kullanımından kaçınılmalı
- Sigara bıraktırılmalı
- Orta ve ağır KC yetmezliğinde kullanılmamalı
- Hafif KC yetmezliğinde 100 mg 2x1 önerilir
- Hafif/orta böbrek yetmezliğinde doz ayarına gerek yok
- Ağır böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin yeteri veri yok
- **Tam doz antikoagülan alanlarda kullanılmamalı**

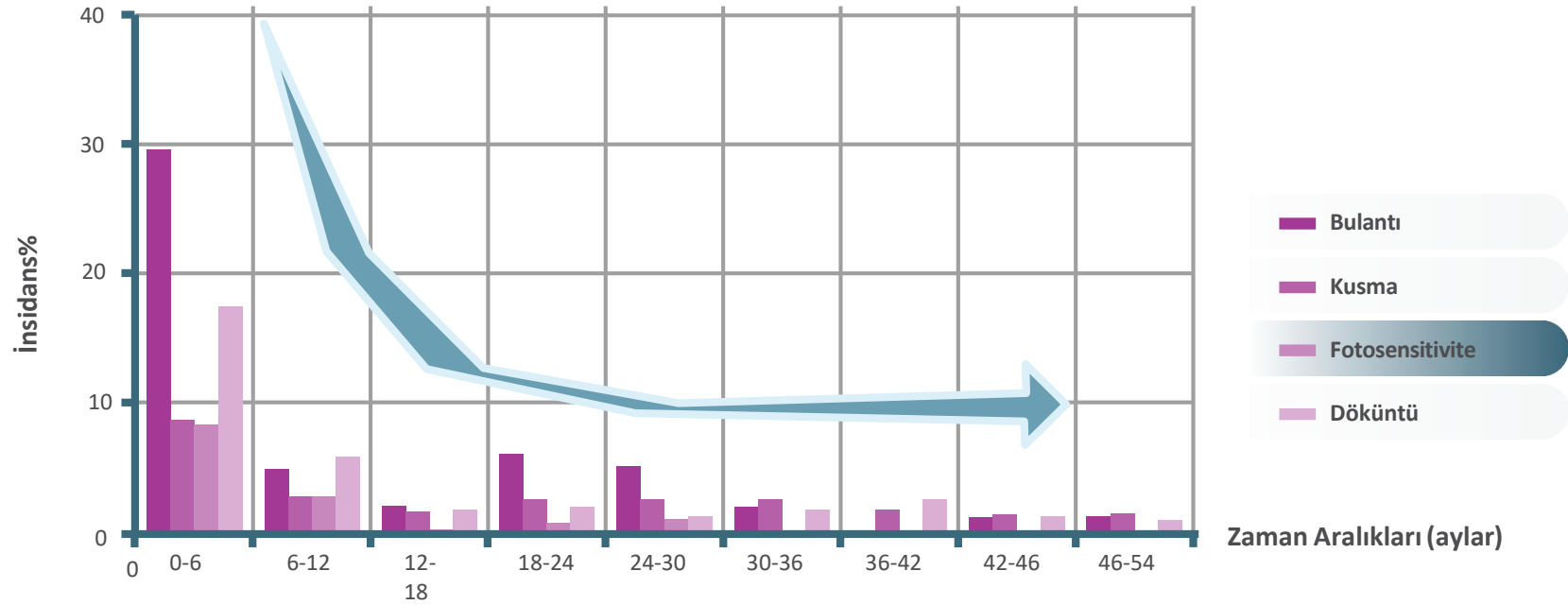
Nintedanib/Pirfenidon?

	İlk tercih nintedanib	İlk tercih pirfenidon
Tromboemboli/KVS hastalık öyküsü veya antikoagülan kullanımı		+
Akut atak öyküsü	+	
Güneş ilişkili cilt hastalığı öyküsü	+	
Yakın dönemde uygulanan/uygulanması planlanan cerrahi		+
Soya /yer fıstığı allerjisi		+
Sık güneş ışığı maruziyeti	+	

Skold CM, et al. J Intern Med 2016; doi: 10.1111/joim.12571

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Pirfenidon ile ilk 6 ayda yeni yan etki sıklığında azalma görülmektedir.



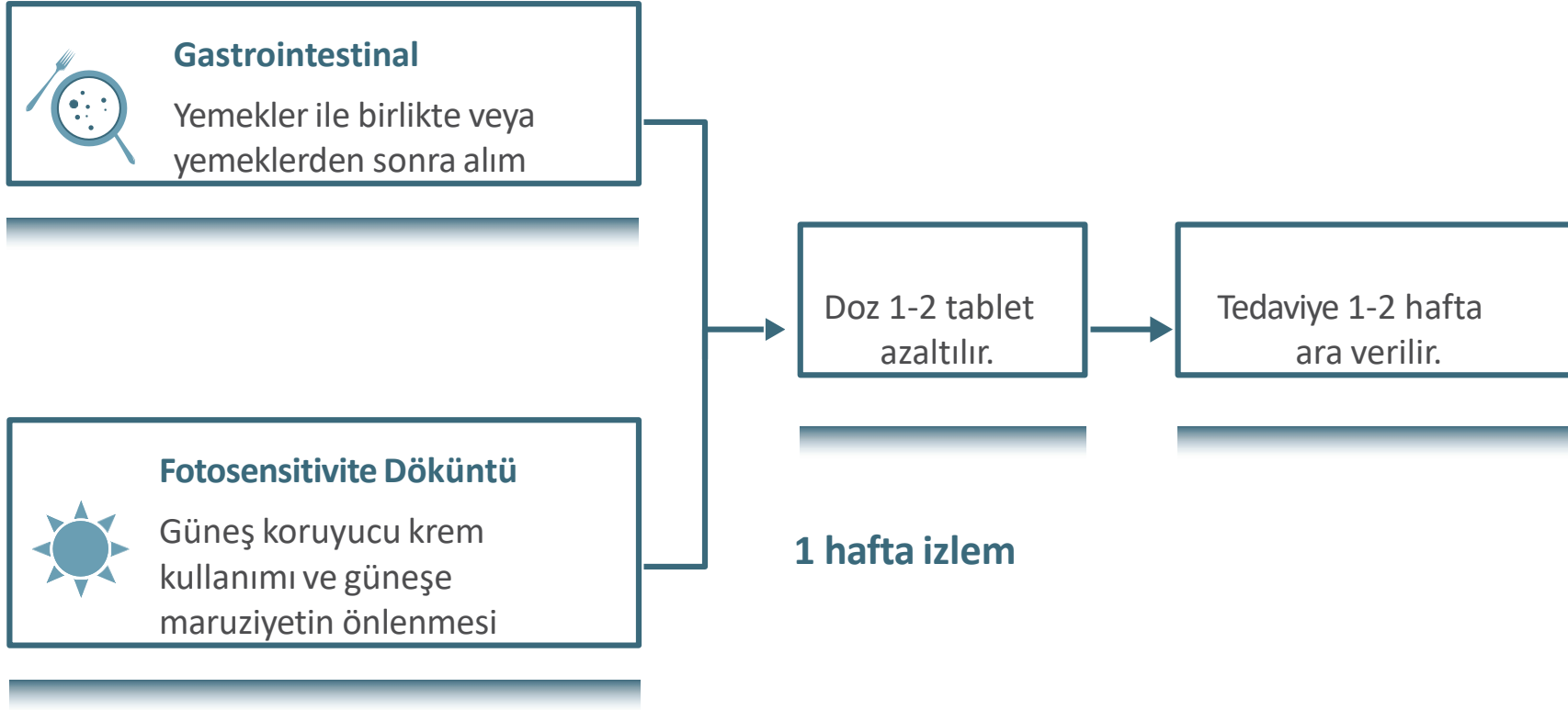
Yan etki yönetimi

Gastrontestinal yan etkiler (bulantı, kusma, dispepsi)	• İlaç yemeklerle birlikte kullanılmalı • Birden fazla tablet kullanımında tabletlerin yemek süresince aralıklar ile yutulması önerilmektedir • Yan etki günün belirli saatlerinde daha fazla görülüyorsa (sabah, öğlen, akşam), ilgili doz azaltılabilir • PPI kullanımı faydalı olabilir
Cilt ile ilişkili yan etkiler (fotosensivite, rash)	• PİR FENİ DONE tedavisi sırasında, hastalara güneş koruyucu krem ve güneşe maruziyeti önleme bilgisi verilmelidir. (şapka, gözlük, koruyucu krem ve kapalı kıyafet gibi) • Fotosensitivite reaksiyonu veya kızarıklık/döküntü yaşayan hastalarda Pirfect dozu günde 4 tablete azaltılabilir (günde defa 1 tablet). Kızarıklık geçtiğinde PİR FECT tedavisine tekrar devam edilir. • Eğer kızarıklık 7 gün sonrada devam ederse PİR FENİ DONE 15 gün kullanılmamalıdır. Kızarıklık geçtiğinde önerilen günlük doza titrasyonla ulaşılabilir.
Karaciğer ile ilişkili yan etkiler (ALT, AST)	• İlk 6 ay boyunca her ay, sonrasında her 3 ayda 1 karaciğer enzim seviyelerinin takip edilmesi

Referanslar:

1. Pirfect KÜB bilgisi.
2. Hughes et al. Real World Experiences: Pirfenidone and Nintedanib are Effective and Well Tolerated Treatments for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Clin Med. 2016 Sep 2;5(9).

Yan Etki Yönetimi



Pirfenidon tedavisinde klinik duruma göre önerilen kişiselleştirilmiş doz ayarlamaları ve farmakokinetik simülasyon sonuçları

Klinik Durum	Simülasyon / Modelleme Yaklaşımı	Önerilen Doz Rejimi	Sonuç
Doz Titrasyonu	Başlangıçta kademeli doz artışı modeli uygulanmıştır.	1. hafta: 267 mg TID 2. hafta: 534 mg TID 3. hafta: 801 mg TID	Tedaviye düşük dozla başlanması ve üç hafta boyunca kademeli artırılması, hastaların pirfenidona uyumunu artırır. Bu yöntem, mide bulantısı ve yorgunluk gibi erken dönemdeki yan etkileri azaltırken etkinliği korur.
Tedavi Kesilmesi ve Yeniden Başlama	14 günlük tedavi kesintisi sonrası yeniden başlama senaryosu simüle edilmiştir.	Yeniden başlama: 267 mg TID → 534 mg TID → 801 mg TID	Tedaviye ara verildiğinde pirfenidon hızla elimine olur. Aradan sonra direkt yüksek dozla başlamak tolere edilemez plazma seviyelerine yol açar. Bu nedenle yeniden başlama, ilk titrasyonla aynı şekilde yapılmalıdır.
Gastrointestinal Yan Etkiler	Doz azaltımının terapötik konsantrasyon üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.	267–534 mg BID veya TID	Gastrointestinal yan etkilerde doz azaltımı yapılabilir. 267–534 mg aralığında bile terapötik düzey korunur (3.8–9 mg/L). Bu, tedavi kesmeden tolerabiliteyi artırır.
Fotosensitivite Reaksiyonları	Işık duyarlılığı durumunda düşük doz senaryosu modellenmiştir.	267 mg TID	Fotosensitivite geliştiğinde doz azaltılması önerilir. Bu düzeyde (1.6–3.4 mg/L) antifibrotik etkinlik korunur. Güneşten korunma ve destek tedaviyle devam edilmelidir.
Karaciğer Yetmezliği	Orta (%50) ve ciddi (%80) klirens azalması senaryoları modellenmiştir.	Orta yetmezlik: 534 mg BID Ciddi yetmezlik: 267 mg BID	Karaciğer fonksiyon bozukluğunda ilaç birikimi riski artar. Doz azaltımı ile plazma düzeyleri güvenli aralıkta (5–8 mg/L) tutulur.
CYP1A2 İndüksiyonu	Enzim aktivitesinde artışla eliminasyon hızının yükselmesi simüle edilmiştir.	Orta indüksiyon (%30 ↑ klirens): 1068 mg TID Güçlü indüksiyon (%50 ↑ klirens): 1335 mg TID	Sigara, omeprazol veya rifampisin kullanan hastalarda klirens artar. Bu durumda doz artırımı gerekebilir; ancak mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır.

NİNTEDANİB: Diyare ve bulantı, ilk anda uygulanan semptomatik tedaviyle genellikle giderilebilmektedir.

NİNTEDANİB'in **diyare** yan etkilerinin tedavisi için tercih edilen seçenek hidratasyon ve loperamiddir.^{1,2}

1

Loperamid, diyarenin başlangıcında günde bir kez sabahları (öğünden önce) 2 mg dozuyla başlanabilir.

2

Semptomlar devam ederse dozaj sıklığı günde 4 defaya (qid) çıkarılabilir; doz 2 mg qid'den 4 mg qid'e de yükseltilebilir.

3

Gerekirse kodein fosfat tedaviye eklenebilir.

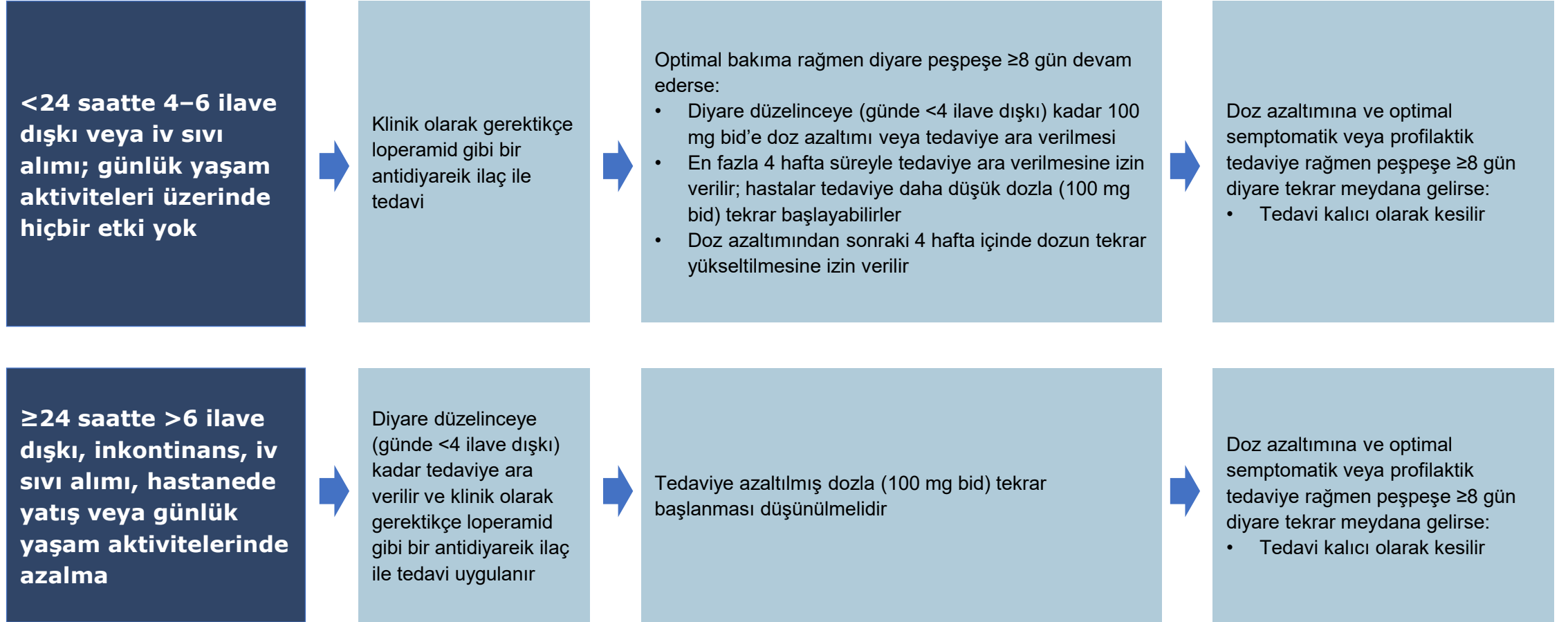
Bulantı ve kusma için antiemetik veya prokinetik tedavi seçenekleri düşünülebilir.^{1,2}



Hastaların sonuçlarını ve tedaviye uyumlarını arttırmak için GI olaylar **proaktif biçimde**, hızla ve mümkün olan en etkin şekilde tedavi edilmelidir.^{2,3}

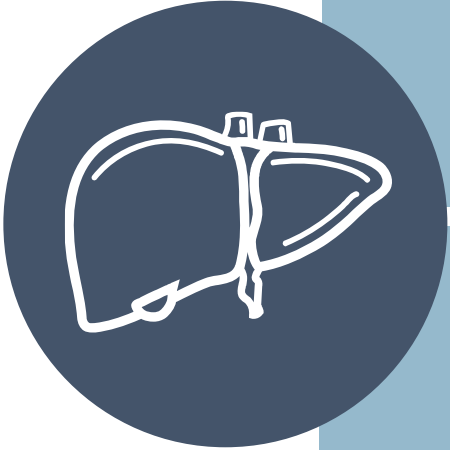
GI, gastrointestinal; **qid**, günde dört kez

INPULSIS® çalışmalarında diyare advers olaylarının yönetimine ilişkin algoritma



bid, günde iki kez; **iv**, intravenöz

Hastaların çoğunda karaciğer enzim düzeylerinde yükselmeler doz azaltımıyla veya tedaviye kısa süre ara verilerek normale döndürülebilir.



Eğer AST veya ALT'de $>3 \times \text{ULN}$ artış olursa, Nintedanib dozunun azaltılması (150 mg bid'den 100 mg bid'e)* veya tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilir ve hasta yakından izlenmelidir.

Karaciğer enzimleri başlangıç değerlerine döndükten sonra, Nintedanib tedavisine tam dozda (150 mg bid) veya azaltılmış bir dozda (100 mg bid) tekrar başlanabilir; daha düşük dozla tedaviye tekrar başlanırsa doz sonradan tam doza yükseltilebilir.

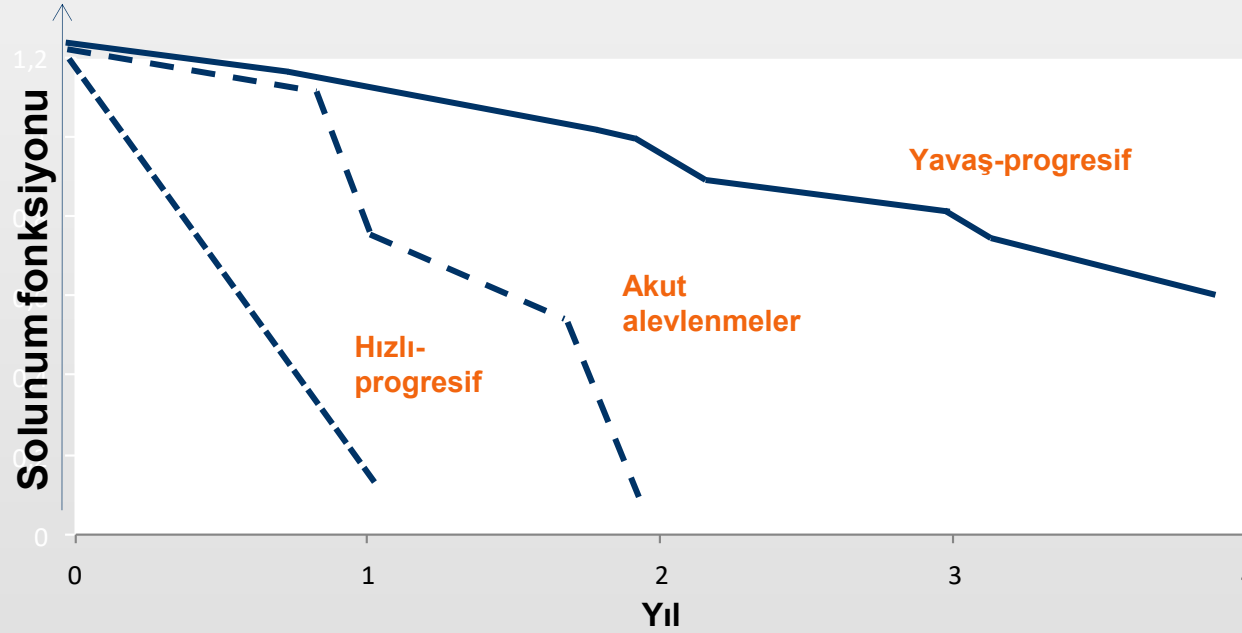
Karaciğer enzimlerinde yükselmelere karaciğer hasarının klinik işaretleri veya semptomları eşlik ederse, Nintedanib tedavisi kesilmelidir.

*Hafif karaciğer yetersizliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A), önerilen OFEV® dozu 100 mg bid'dir; OFEV® orta-ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara önerilmez.

ALT, alanin transaminaz; **AST**, aspartat transaminaz; **bid**, günde iki kez; **Gi**, gastrointestinal; **ULN**, normalin üst sınırı

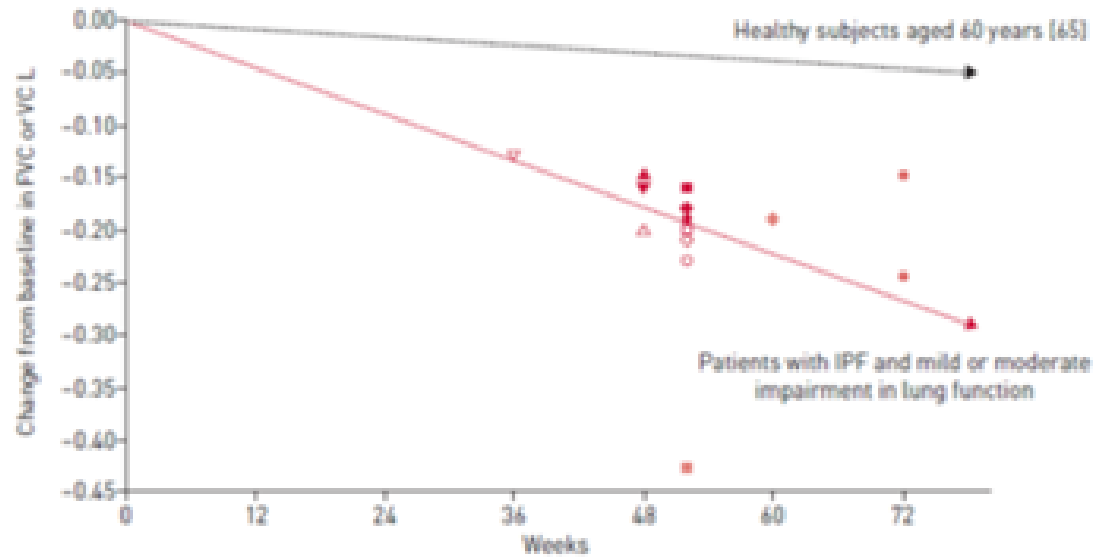
İPF'nin klinik seyri deęiřkendir

İPF'nin potansiyel klinik seyri

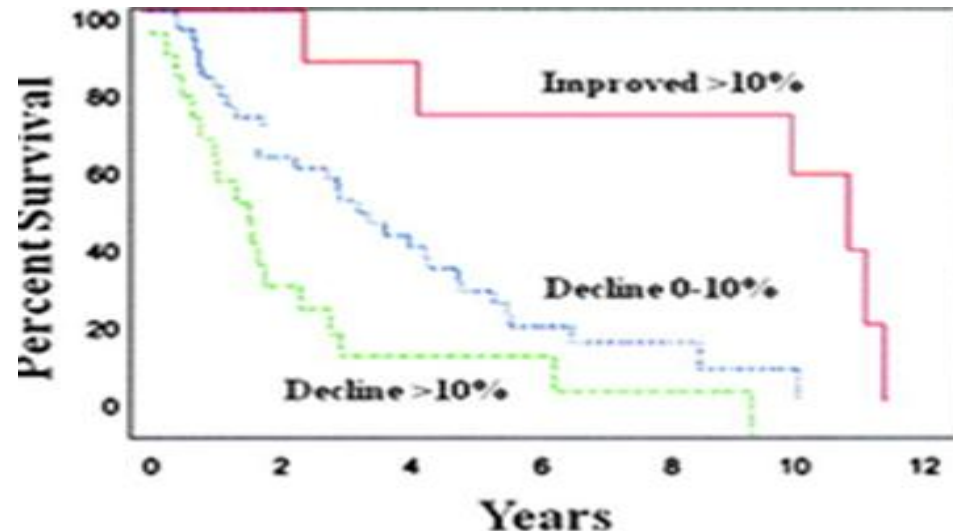


Ley B, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:431–440; Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824; Kim DS, et al. Proc Am Thorac Soc 2006;3:285–292.

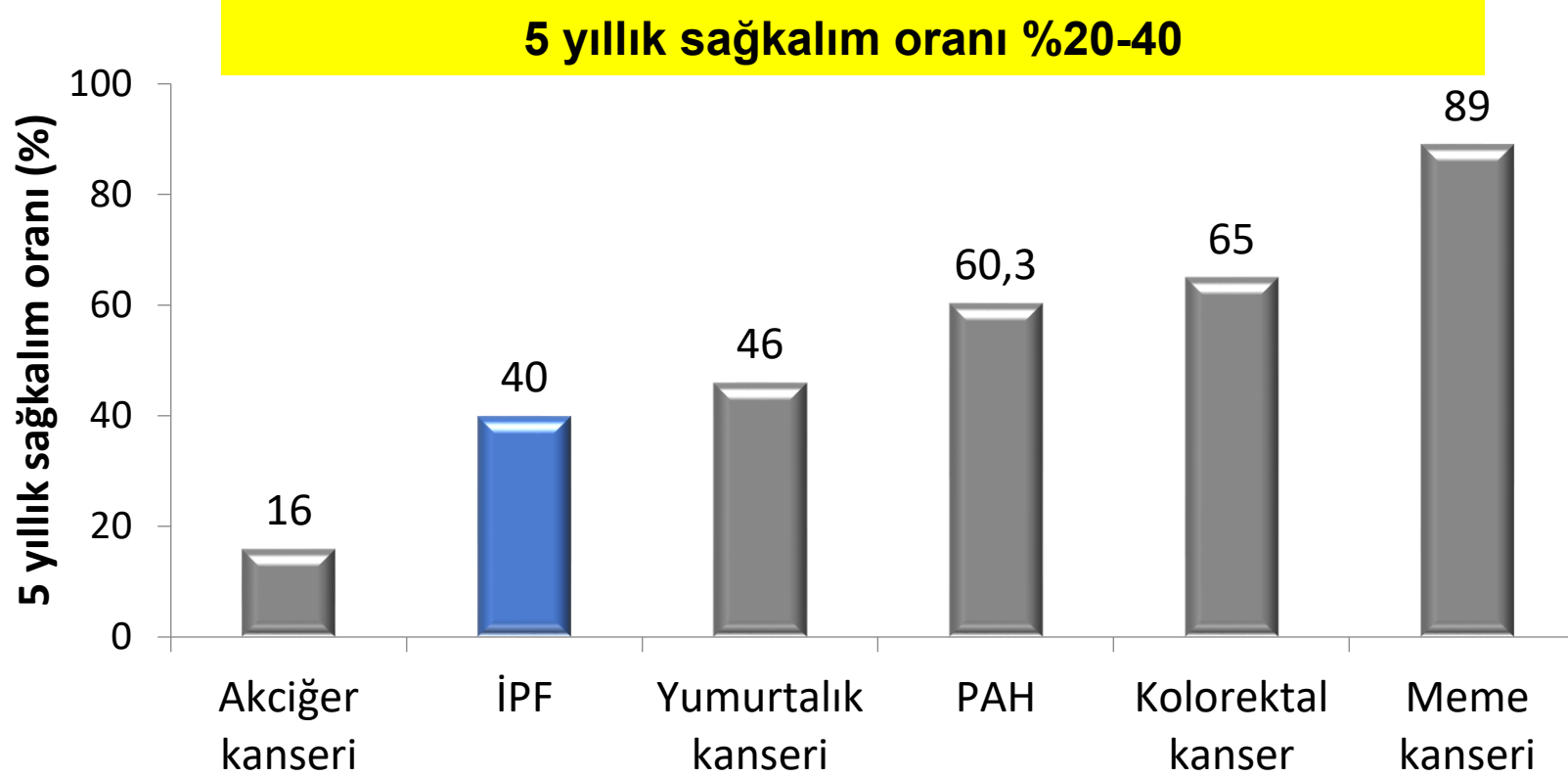
İPF'de progresif FVC kaybı söz konusudur



FVC azalması mortalite ile ilişkilidir

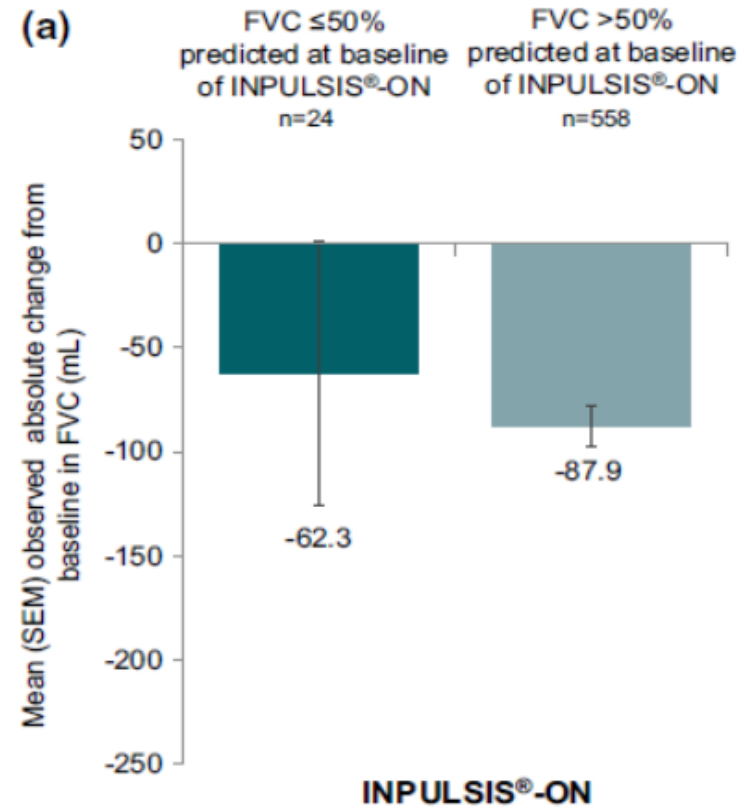
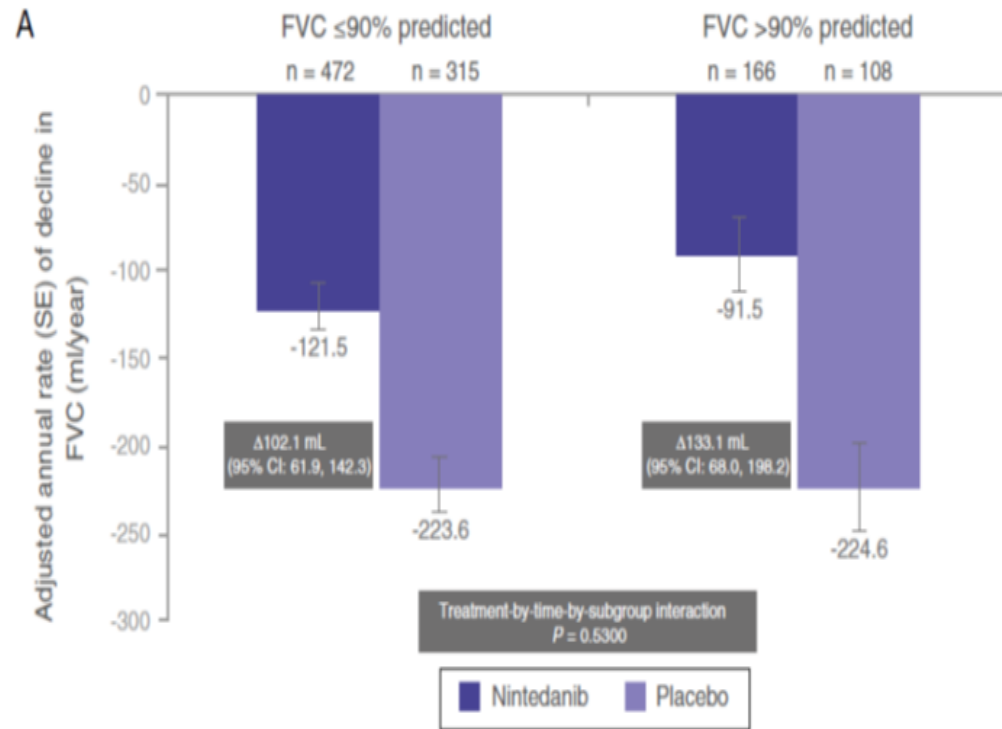


İPF'nin prognozu kötüdür



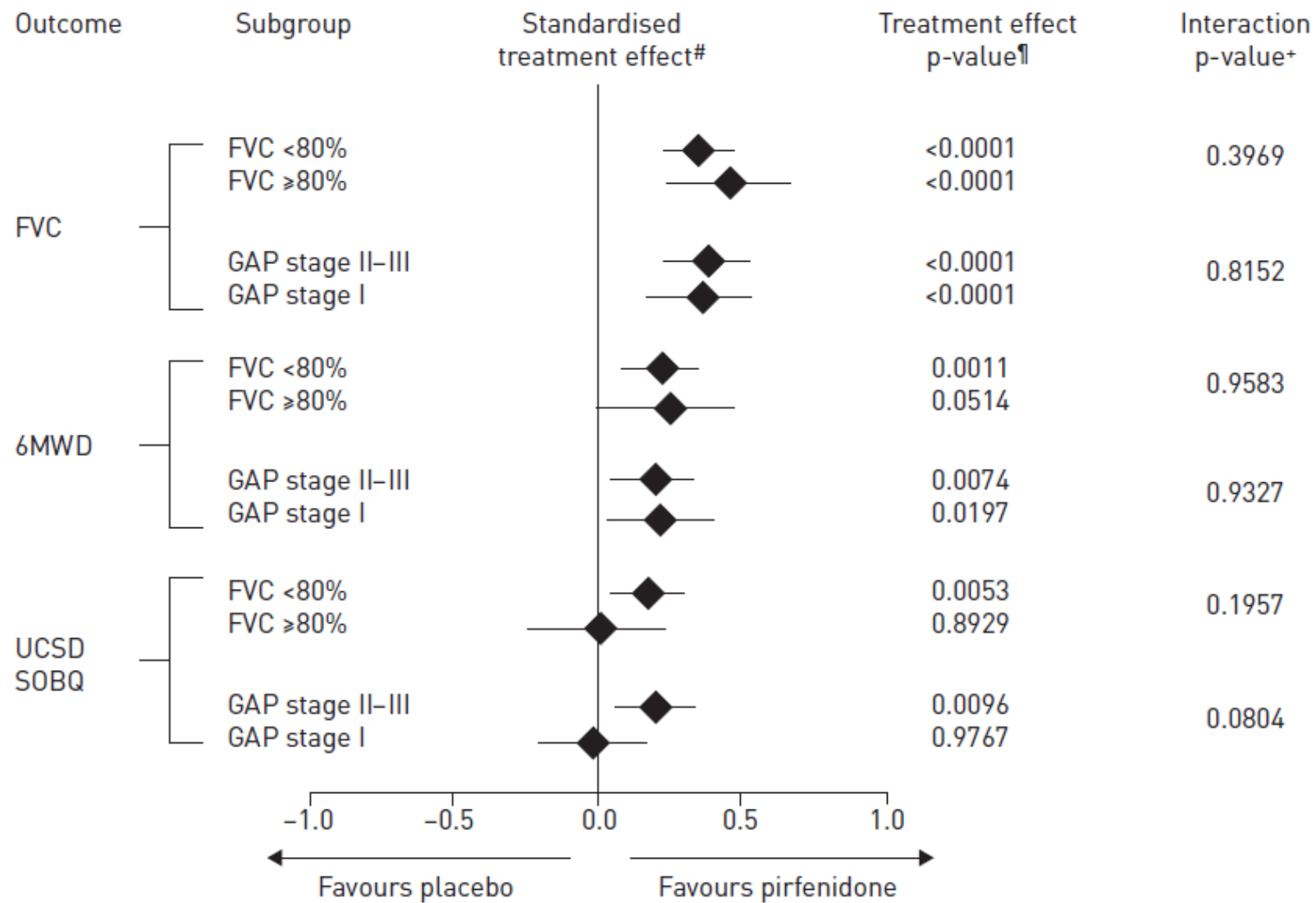
American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2010. www.cancer.org.
Kim DS, et al. Proc Am Thorac Soc 2006;3:285–292.
Benza RL, et al. Circulation 2009;122:164–172.

Hastalığın evresi tedavi yanıtını değiştirir mi?



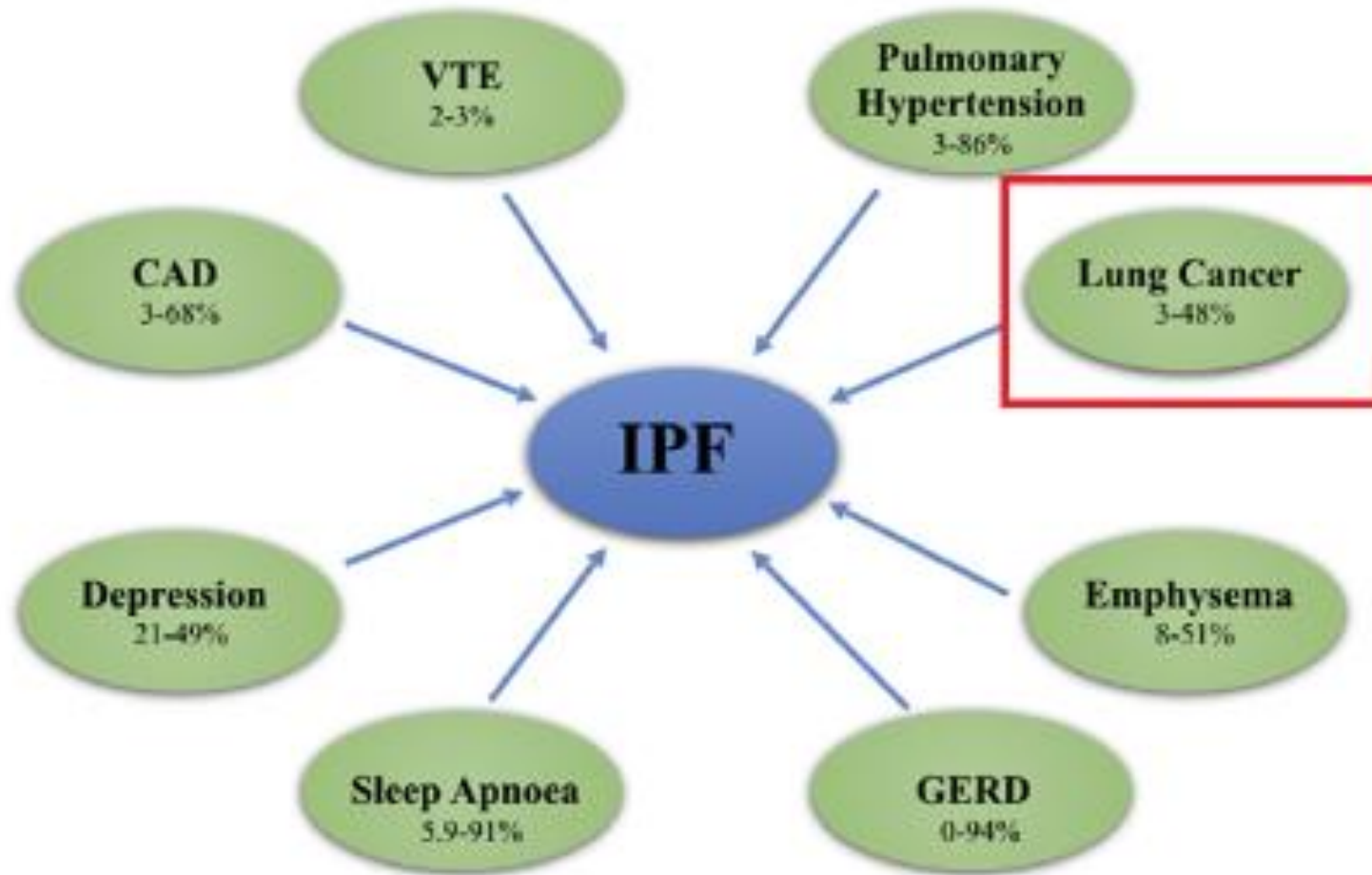
Kolb M, et al. Thorax 2017; 72: 340–346.

Wuyts WA, et al. Lung 2016;194:739-43.



Albera C, et al. Eur Respir J 2016; 48: 843–851.

İPF hastalarında komorbidite sıklığı



Torrise SE, et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2018

İPF TEDAVİSİNE İLİŞKİN GÜNCELLEME



AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

8 Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Streck, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayez Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moisés Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana de Tórax

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY, AND ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX FEBRUARY 2022

İPF Tedavisi için Kanıta Dayalı Öneriler

- 1.** Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla antiasit kullanımı önerilmiyor (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt).
 - Antiasit ilaçların hem İPF hem de GER hastalığı olan hastalar için uygun olabileceği vurgulanıyor

- 2.** Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla İPF'li hastalara antireflü cerrahi önerilmiyor (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt).
- Hem İPF hem de GER semptomları olan hastalarda antireflü cerrahisi uygun olabilir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Pulmoner Rehabilitasyon

- İPF hastalarında 8-12 hafta süre ile uygulanan PR egzersiz toleransını artırır
- Dispneyi, anksiyete ve depresyonu azaltır
- Yaşam kalitesini artırır

**Spruit MA, et al. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: e13–e64.
Vainshelboim B. Breathe 2016; 12: 130–138.
Vainshelboim B, et al. Respiration 2014; 88: 378–388.
Kenn K, et al. In: Costabel U, Crestani B, Wells AU, eds.
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ERS Monograph).
Sheffield, ERS, 2016; pp. 230–242**

Nonfarmakolojik tedavi

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-François Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, NOVEMBER 2010, THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, SEPTEMBER 2010, THE JRS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2010, AND THE ALAT EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 2010.

Recommendation: The majority of patients with IPF should be treated with pulmonary rehabilitation, but pulmonary rehabilitation may not be reasonable in a minority (weak recommendation, low-quality evidence).

Palyatif bakım

- Palyatif bakım semptomlar ortaya çıktığında başlatılmalı
- Tanı konduğu anda başlatılmalı ve yaşamın sonuna kadar devam etmelidir

Raghu G, 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
Kenn K, et al. In: Costabel U, Crestani B, Wells AU, eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ERS Monograph). Sheffield, ERS, 2016; pp. 230–242

Akciğer Transplantasyonu

- İPF'de «**tek küratif tedavi**»
- İPF'li hastaların <%20'sine tx uygulanıyor
- Tek AC transplantasyonu uygulananların %29.1'i
- Bilateral AC transplantasyonu uygulananların %14.5'i İPF
- AC transplantasyonu sonrası 5 yıllık yaşam %47-53

Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2009;28:1031–49

De Oliveria NC, et al. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2012;14:263-7

Kistler KD, et al. BMC Pulm Med. 2014;14(1):139.

AC transplantasyonu için refere etme kriterleri

- Radyolojik olarak UIP varlığı
- Anormal AC fonksiyonları:
FVC < %80 pred veya DLCO < %40 pred
- Dispne veya fonksiyonel kısıtlanma varlığı
- Sadece egzersiz sırasında olsa bile oksijen ihtiyacı varlığı

[J Heart Lung Transplant](#). 2015 Jan;34(1):1-15. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.014. Epub 2014 Jun 26.

A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation.

[Weill D](#)¹, [Benden C](#)², [Corris PA](#)³, [Dark JH](#)³, [Davis RD](#)⁴, [Keshavjee S](#)⁵, [Lederer DJ](#)⁶, [Mulligan MJ](#)⁷, [Patterson GA](#)⁸, [Singer LG](#)⁵, [Snell GI](#)⁹, [Verleden GM](#)¹⁰, [Zamora MR](#)¹¹, [Glanville AR](#)¹².

Özetle

- İPF progresif fibrozisle seyreden bir hastalıktır
- Tanı konur konmaz tedavi başlanmalıdır
- Mümkünse her evredeki hastaya tedavi başlanmalıdır
- İlaç seçimi hastaya göre yapılmalıdır
- Ciddi yan etki gelişene kadar tedavi sonlandırılmamalıdır
- Yıllık BT ile malignite taraması yapılmalıdır.

UASK 2026

Uluslararası Katılımlı



AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026
Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

BİLDİRİLERİNİZİ BEKLİYORUZ.

Son bildiri gönderim tarihi
29 Aralık 2025 olup, gönderim
tarihi uzatılmayacaktır.



www.asyoduask2026.com