

Antifibrotik Tedavilere Bağlı Yan Etkiler ve Yönetimi

Doç.Dr.Buğra Kerget
Aksaray Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Olgu

Hasta

63 yaşında, kadın hasta
Ev Hanımı

Temel hastalık

10 yıldır hipertansiyon
3 yıldır RA nedeniyle takip
edilmekteydi.

Klinik sorun

Polikliniğimize eforla gelişen nefes
darlığı ve kuru öksürük şikayeti ile
başvurdu

Romatolojik öykü

2023

- Romatoid artrit tanısı konulmuş.
- Metotreksat (MTX) + hidroksiklorokin başlanmıştır.
- Yaklaşık 5 ay sonra optik nöropati gelişmiştir.
- MTX ile ilişkili olabileceği değerlendirilerek metotreksat kesilmiştir.
- Leflunomid tedavisine geçilmiştir.

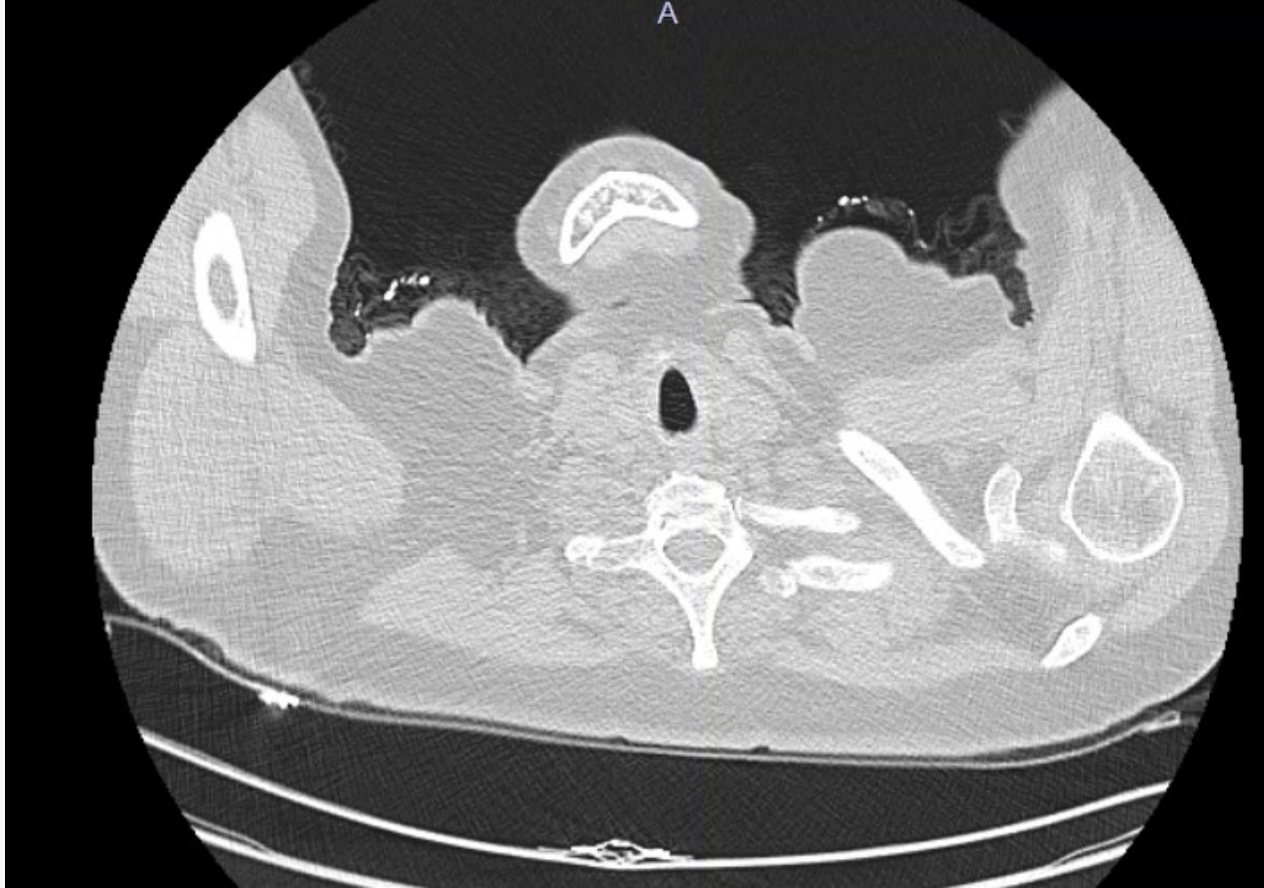
2023 — İlk pulmoner değerlendirme

SFT parametresi	2023
FVC (L)	2.36
FVC (%pred)	82
FEV ₁ (L)	1.98
FEV ₁ (%pred)	80
FEV ₁ /FVC	83

DLCO

2023 yılında mevcut değil.

Toraks HRCT — 2023



Radyolojik değerlendirme

Retikülasyon: +

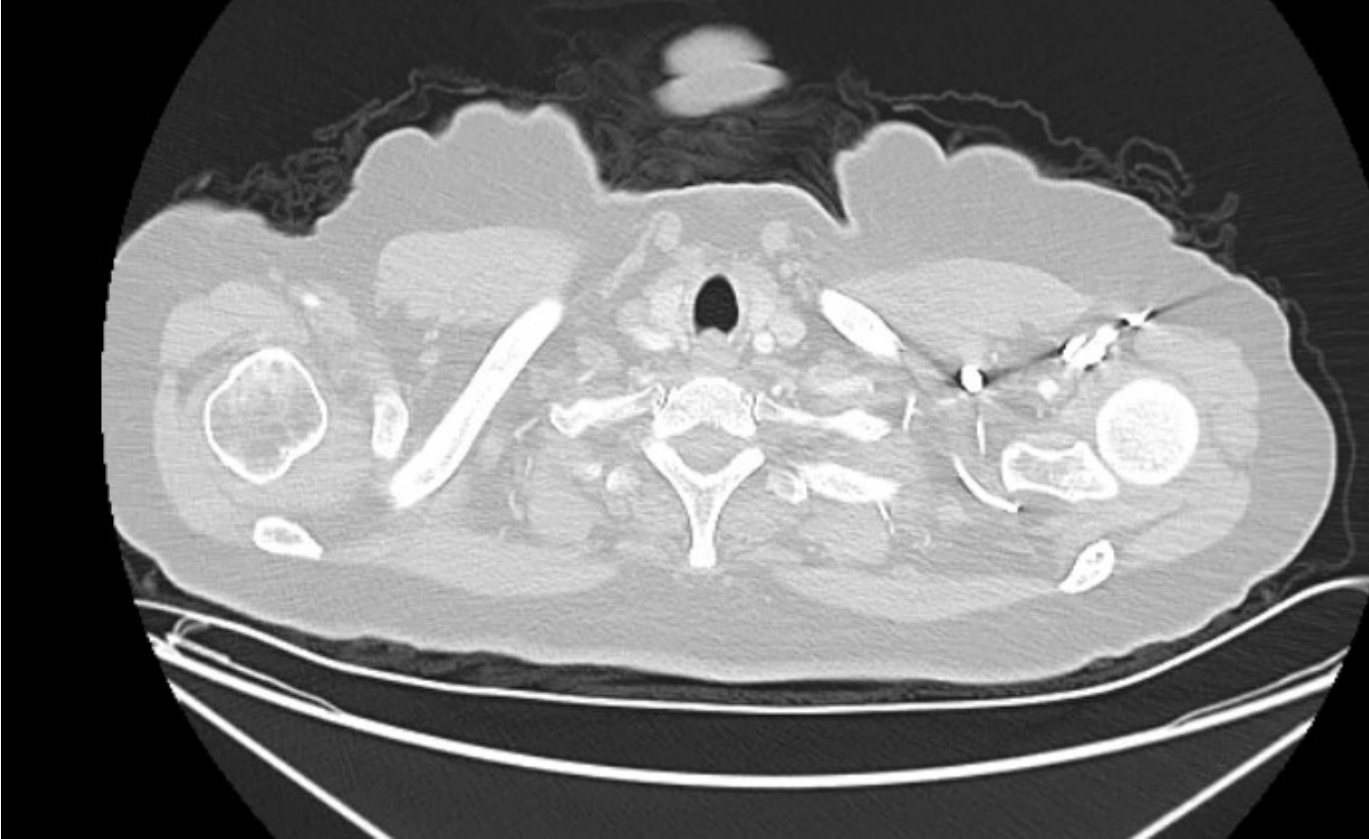
Traksiyon bronşektazisi: +

Bal peteği: Sağ akciğer alt lobta minimal bal peteği akciğer ile uyumlu görünüm

Dağılım: Alt lob dominant

HRCT paterni: Fibrotik NSIP, olası UIP

Toraks HRCT — 2024



Radyolojik değerlendirme

Retikülasyon: +

Traksiyon bronşektazisi: +

Bal peteği: Sağ akciğer alt lobta minimal bal peteği akciğer ile uyumlu görünüm

Dağılım: Üst loblarda 2023 tarihli BT'ye göre buzlu cam dansitesinde konsolide alanlarda artış

HRCT paterni: Fibrotik NSIP

Romatoloji Poliklinik Kontrolü

2024

- 2024 yılında romatoloji polikliniğinde yapılan değerlendirmesinde romatolojik açıdan stabil olarak seyreden hastanın solunumsal semptomlarında kötüleşme olamaması üzerine Göğüs Hastalıkları değerlendirmesine yönlendirilmediği öğrenildi.
- Hastanın leflunomid tedavisi altında eklem ağrılarında gerileme gözlenmiş.

2024 → 2026 — Klinik izlem

Semptomlar

Efor dispnesinde artış
Kuru öksürükte artış
Egzersiz kapasitesinde azalma

Solunum fonksiyonları

FVC'de düşüş
2026 yılında DLCO ölçümü

Görüntüleme

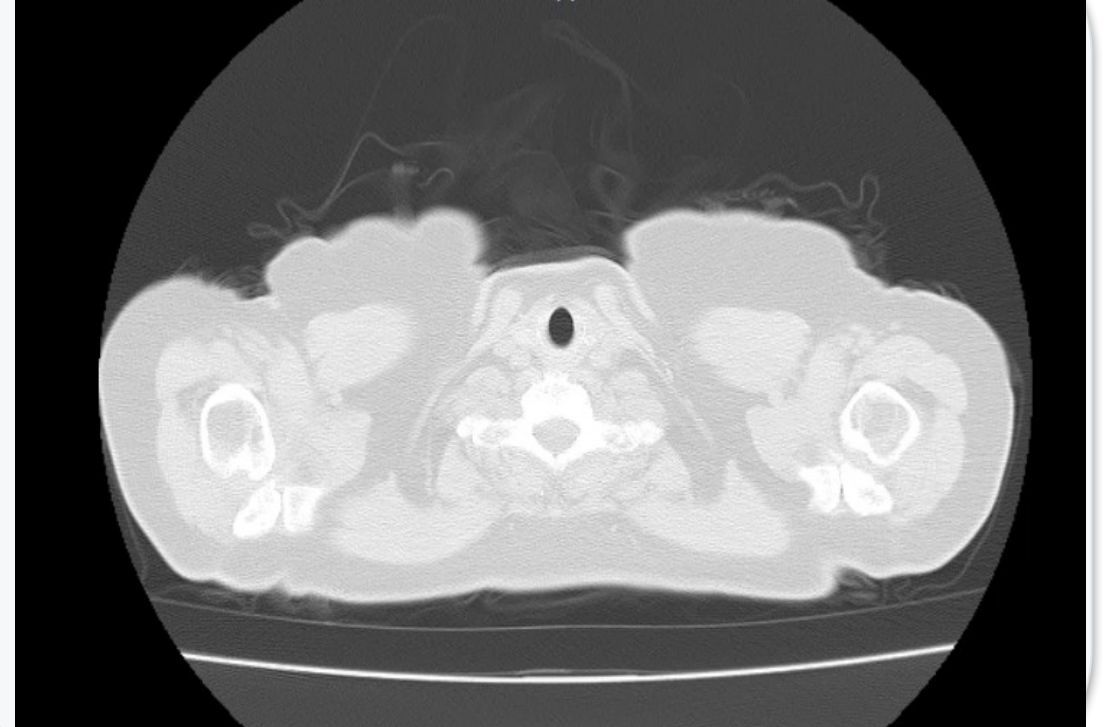
2024 ve 2026 HRCT bulguları genel olarak benzer

2026 — Solunum fonksiyonları

Parametre	2023	2026	Değişim
FVC (L)	2.36	2.11	↓
FVC (%pred)	82	76	≥5 puan ↓
FEV ₁ (L)	1.98	1.84	
FEV ₁ (%pred)	80	75	
FEV ₁ /FVC	83	82	
DLCO (%pred)	—	64	—

Toraks HRCT — 2026

2024 ile karşılaştırmalı değerlendirme



Belirgin radyolojik progresyon izlenmedi • Fibrotik değişiklikler genel olarak benzer

PPF değerlendirmesi

1. Semptomatik progresyon

Efor dispnesinde artış
Solunumsal yakınmalarda
kötüleşme

2. Fizyolojik progresyon

FVC (%pred) değerinde mutlak ≥ 5
yüzde puanlık düşüş

3. Radyolojik progresyon

2024 ve 2026 HRCT benzer
Belirgin progresyon yok

→ Progresif pulmoner fibrozis (PPF)

Antifibrotik tedavi

Nintedanib

RA-ILD + progresif fibrotik fenotip

Nintedanib 150 mg, günde 2 kez başlandı.

Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi.

Nintedanib — 1. ay

Belirgin karaciğer enzim yüksekliği

Parametre	1. ay
ALT	185.4 U/L
AST	183 U/L
GGT	705 U/L
ALP	169 U/L
Total bilirubin	1.59 mg/dL

Klinik karar

Nintedanib kesildi.

ilaç kesilmesi sonrası

1 hafta sonra

ALT 111 U/L

AST 51 U/L

GGT 683 U/L

İzleyen kontrol

ALT 31 U/L

AST 27 U/L

GGT 263 U/L

Karaciğer enzimlerinde belirgin gerileme

Nintedanib tedavi dozu azaltıldı

Yeniden başlama

Nintedanib 100 mg
Günde 2 kez

Kontrol

ALT 96 U/L
AST 113 U/L
GGT 461 U/L

Sonuç

Doz azaltılmasına rağmen
hepatotoksisite tekrar etti.

Hastaya nintedanib 100 mg tek doz
alması söylendi. 3. gün yoğun
bulantı ve kusma şikayeti olunca
almak istemediğini söyledi.

Nintedanib kalıcı olarak kesildi.

Tedavi deęiřiklięi

Nintedanib

Tekrarlayan hepatotoksisite nedeniyle kalıcı olarak kesildi.

Pirfenidon

Antifibrotik tedavinin sürdürölmesi amacıyla endikasyon dıřı pirfenidon bařlandı.

Bařlangıç: ALT 19.9 • AST 17 • GGT 92 U/L

Pirfenidon takibi

	Başlangıç	1. ay	3. ay
ALT (U/L)	19.9	19.6	17.9
AST (U/L)	17	17	15
GGT (U/L)	92	78	66

3 aylık takipte hepatotoksisite tekrarlamadı

Nintedanib tedavisine baęlı gözlenen yan etkiler

Yan etki

Diyare

Bulantı / kusma

İştahsızlık

Kilo kaybı

ALT/AST yükseklięi

Abdominal aęrı

Kanama riski

Klinik yaklaşım

En sık yan etki; erken müdahale önemli

Genellikle semptomatik tedavi

Beslenme ve kilo takibi

Düzenli vücut aęırlıęı izlemi

Karacięer fonksiyonlarının yakın takibi

Semptomatik yaklaşım

Özellikle antikoagölan kullananlarda dikkat

Tedavi başlangıcında

- Nintedanib **yemekle birlikte**, yaklaşık 12 saat arayla alınmalı.
- Başlangıçta ALT, AST ve bilirubin değerlendirilmeli.
- Hastanın kilosu ve beslenme durumu kaydedilmeli.
- Antikoagülan/antiplatelet tedavi ve kanama riski gözden geçirilmeli.
- Potansiyel ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir.
- Persistan yakınmalarda doz azaltılması veya geçici ara verilmesi.

Diyare gelişirse

- Erken dönemde yeterli sıvı ve elektrolit desteği
- Loperamid gibi antidiyaretik tedavi
- Diyetin düzenlenmesi
- Devam eden semptomlarda **150 mg BID → 100 mg BID**
- Şiddetli/persistan olguda geçici tedavi kesintisi
- Destek tedavisine rağmen devam eden ciddi diyarede kalıcı kesme düşünülebilir.

• Bulantı/kusma gelişirse

- Yemekle birlikte kullanım
- Gerekğinde antiemetik
- Yeterli hidrasyon
- Persistan yakınmalarda doz azaltılması veya geçici ara verilmesi.

Pirfenidon tedavisine baęlı gözlenen yan etkiler

Yan etki

Fotosensitivite

Döküntü / cilt reaksiyonları

Hiperpigmentasyon

Bulantı / dispepsi

İştahsızlık / kilo kaybı

Diyare / abdominal rahatsızlık

ALT/AST yükseklięi

Yorgunluk / baş dönmesi

Yaklaşım

Güneşten korunma

Koruyucu önlemler, gerekirse doz düzenleme

Kronik fototoksik reaksiyon bağlamında değerlendirilebilir

Yemekle birlikte kullanım

Beslenme ve kilo takibi

Diyet, hidrasyon, semptomatik tedavi

Düzenli KCFT takibi

Klinik takip

Cilt reaksiyonları

Reaksiyon	Özellik	Yaklaşım
Fotosensitivite	Güneş gören bölgelerde eritem/yanık benzeri reaksiyon	SPF $\geq$ 50, güneşten korunma, gerekirse doz azaltma/ara verme
Basit döküntü	Rash/pruritus	Şiddetine göre semptomatik tedavi, doz düzenleme
Anjiyoödem / anafilaksi	Yüz-dudak-dil şişmesi, dispne, wheezing	İlacı hemen kes → acil tedavi → tekrar başlama yok
SJS/TEN/DRESS	Yaygın/progresif döküntü, mukozal tutulum veya sistemik bulgular	Derhal ve kalıcı olarak kes

Fotosensitiviteye yönelik önlemler

- Güneşten korunma tedavinin bir parçasıdır
- Doğrudan güneş maruziyetini mümkün olduğunca azalt.
- Özellikle yoğun UV maruziyetinden kaçın.
- SPF ≥ 50 geniş spektrumlu güneş koruyucu kullan.
- Güneş koruyucuyu yalnız yazın değil, günlük kullan.
- Uzun kollu giysi, şapka ve diğer fiziksel bariyerlerden yararlan.
- Solaryum/güneş lambalarından kaçın.
- Birlikte kullanılan fotosensitivite yapan ilaçları gözden geçir.
- Hastaya eritem, yanma, döküntü ve güneşe açık bölgelerde renk değişikliğini erken bildirmesi öğretilmeli.

Basit döküntü



Hiperpigmentasyon

- Fotosensitivite → tekrarlayan fototoksik reaksiyon → postinflamatuvar hiperpigmentasyon



Tartışma / öğrenim noktaları

- RA ilişkili fibrotik ILD'de progresyon yalnızca HRCT değişikliği ile değerlendirilmez.
- Semptomatik ve fizyolojik kötüleşme PPF değerlendirmesinde önemlidir.
- Nintedanib tedavisinde karaciğer fonksiyonlarının yakın izlemi gereklidir.
- Bu olguda ilaç kesilmesiyle düzelme ve düşük doz rechallenge sonrası yeniden yükselme dikkat çekicidir.
- Nintedanib tolere edilemediğinde alternatif antifibrotik yaklaşım bireyselleştirilmelidir.

TEŞEKKÜRLER

