

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Hazırlayan: Doç. Dr. Fulsen Bozkuş

Giriş

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), olağan interstisyel pnömoninin (UİP) radyolojik ve histolojik özellikleriyle ilişkili, nedeni bilinmeyen, kronik, fibrozan interstisyel pnömonidir. Öncelikle yaşlı erişkinlerde görülür, nefes darlığı ve akciğer fonksiyonunun ilerleyici kötüleşmesi ile karakterizedir ve kötü bir prognoza sahiptir. İPF'nin teşhisi ve yönetimi önceki kılavuzlarda ele alınmıştır. American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) önerisi süreci, önceki kılavuzlarda yer alan çeşitli konuların yeniden değerlendirilmeyi gerektirdiğini belirlemiştir, bunlara aşağıdakiler dahildir: UİP'nin radyolojik ve histopatolojik özellikleri, tanı kriterleri, tanı ve tedavi yaklaşımları, ve antiasit ilaçlar ve transbronşiyal akciğer kriyobiopsisi hakkında önceden kanıta dayalı öneriler. Ayrıca antireflü cerrahisi ve genomik sınıflandırıcı testleri ile ilgili yeni soruların ele alınması gerektiğine karar verilmiştir.

İPF için antifibrotik tedavilerin kabulü, diğer fibrotik akciğer hastalıklarında bu tür tedavilerin araştırılmasına yol açmıştır. İPF kılavuzları güncellenirken, progresif pulmoner fibrozis (PPF) gösteren İPF dışındaki interstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) antifibrotik ilacın yararlı bir etkisini bildiren bir klinik çalışma yayınlanmış ve antifibrotik tedavi yaklaşımına doğru bir paradigma kaymasına yol açmıştır. Konunun önemi ve güncelliği göz önüne alındığında, kılavuz komitesinin kapsamını genişleterek pulmoner fibrozisin ilerlemesini de tanımlamaya ve antifibrotik tedaviye yaklaşımın devam edip etmeyeceğine veya tedavinin belirli progresif İAH tipleriyle sınırlandırılıp sınırlandırılmayacağına karar vermesi onaylanmıştır.

İPF ve diğer PPF türlerinin tanı ve tedavisine yönelik bu kılavuz ilkeleri, ATS, ERS, Japon Solunum Derneği (JRS) ve Latin Amerika Toraks Deneği (ALAT) arasındaki işbirliğinin sonucudur. Akılcı, bilgilendirilmiş kararlar için temel sağlamayı amaçlarlar. Tavsiyeler, bir sağlık uzmanının eylemlerini değerlendiren hiç kimse tarafından asla mutlak gereklilikler olarak görülmemelidir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Yöntemler

Çıkar çatışması yönetimini içeren yöntemler önceden oluşturulmuştur ve çevrimiçi ekte açıklanmıştır. Belge iki bölümde kavramsallaştırılabilir. Anlatı bölümleri (örneğin, radyolojik kriterler, histopatolojik kriterler, fizyolojik kriterler) tartışma yoluyla fikir birliği kullanılarak oluşturulmuştur. Kılavuz bölümleri, transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi, genomik sınıflandırma testi, antiasit ilaçları, İPF için antireflü cerrahisi ve PPF için pirfenidon ve nintedanib ile ilgili spesifik soruları ele almaktadır. Bu bölümler, güvenilir yönergeler için Tıp Enstitüsü standartlarıyla uyumludur ve sistematik incelemeler tarafından bilgilendirilen ve Önerilerin Derecelendirilmesi, Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme (GRADE) yaklaşımı kullanılarak formüle edilip derecelendirilen tavsiyeler verir (Tablo 1).

Table 1. Summary of Methods

Methods	Used
Conflict-of-interest disclosure, vetting, and management prespecified	Y
Guideline committee multidisciplinary	Y
Guideline committee has patient representation	Y
Literature search strategy prespecified	Y
Multiple databases searched for relevant studies	Y
Titles and abstracts screened in duplicate	Y
Study selection criteria prespecified	Y
Study selection and data extraction performed in duplicate	Y
Studies aggregated by meta-analysis when possible	Y
GRADE approach used to formulate recommendations	Y
GRADE approach used to rate the strength of recommendation and quality of evidence	Y
Public commentary period	N
Process exists to periodically reassess for updating	Y

Kanıta dayalı öneriler, tartışma ve ardından oylama ile formüle edilmiştir. Kısaca, komite üyelerine şu seçenekler sunuldu: bir eylem planı için güçlü bir tavsiye, bir eylem planı için şartlı bir tavsiye, bir eylem planına karşı bir şartlı tavsiye, bir eylem planına karşı güçlü bir tavsiye ve çekimserlik (Tablo 2). Bir komite üyesinin, yetersiz kanıt olduğu veya komite üyesinin yetersiz uzmanlığa sahip olduğu veya kendi kendini gerçekleştiren bir önyargıya sahip olduğu durumlarda olduğu gibi, önerilen eylem planı lehine veya aleyhine taahhütte bulunmak istememesi durumunda çekimser kalmak uygun bulunmuştur. Üç sonuç çıkarılmıştır:

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

1-%20'den fazla çekimsiz oy, karar almak için yeterli çoğunluk bulunmadığını göstermiştir. Çekimsiz kalmanın birincil nedeni kanıt yetersizliği ise, bir araştırma önerisi de yapılmıştır.

2-%20'den daha az çekimsiz ve uygun hareket tarzı konusunda %70'lik bir anlaşma, dereceli bir tavsiye vermiş. Bu sonuç, güçlü tavsiyeler için “Tavsiye ederiz...” veya şartlı tavsiyeler için “Öneririz...” şeklinde başlayan bir ifade ile belirtilmiştir.

3-Uygun eylem planı üzerinde %70 oranında anlaşma ile %20'den daha az çekimsiz oy, uygun eylem planı konusunda komite üyeleri arasında yetersiz anlaşma nedeniyle öneri verilmemiştir. Bu sonuca, “Komite üyeleri arasındaki mutabakatın yetersiz olması nedeniyle... lehte veya aleyhte herhangi bir öneride bulunmuyoruz” ifadesi yer almıştır.

Table 2. Implications of the Guideline Recommendations

	Strong Recommendation ("We Recommend ...")	Conditional Recommendation ("We Suggest ...")
From the GRADE working group		
For patients	The overwhelming majority of individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small minority would not.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but a sizable minority would not.
For clinicians	The overwhelming majority of individuals should receive the recommended course of action. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	Different choices will be appropriate for different patients, and you must help each patient arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. Decision aids may be useful to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision.
For policy makers	The recommendation can be adapted as policy in most situations, including for the use as performance indicators.	Policy making will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary among regions. Performance indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place.
Additional conceptualization from the ATS/ERS/JRS/ALAT Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis Guidelines panel discussion		
	It is the right course of action for >95% of patients. "Just do it."	It is the right course of action for >50% of patients. "Slow down, think about it, discuss it with the patient."
	You would be willing to tell a colleague who did not follow the recommendation that he/she did the wrong thing.	You would not be willing to tell a colleague who did not follow the recommendation that he/she did the wrong thing; it is "style" or "equipoise."
	The recommended course of action may be an appropriate performance measure.	The recommended course of action is not appropriate for a performance measure.

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

BÖLÜM I: İPF TANI ve TEDAVİSİNE İLİŞKİN GÜNCELLEME

UİP'nin Radyolojik Özellikleri

İPF'nin ayırt edici özelliği olan UİP'nin radyolojik özellikleri, İPF tanısı için 2018 kılavuzlarında ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Kılavuz komitesi, birkaç radyolojik özelliğin, vurgu için mevcut kılavuzda yinelenmeyi gerektirdiği sonucuna varmış ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) modellerinin kategorilerini yeniden gözden geçirmişlerdir.

İPF'de HRCT Bulgularının Spektrumu

Akciğer fibrozu, traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi (Şekil 1) ve/veya bal peteği oluşumu (Şekil 2) tanımlandığında güvenle tanınır, ancak bal peteği görünümü paraseptal amfizemden (Şekil 3) ve fibrozisli hava boşluğu genişlemesinden (Şekil 4) ayırt edilmelidir. Patolojik-bilgisayarlı tomografi (BT) korelasyonları, bal peteği ve traksiyon bronşiolektazisinin yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Bal peteği oluşumu, fibrotik alveolar septanın kollapsı ve terminal hava yollarının dilatasyonundan sonra gelişen bronşiyolar kistlere tekabül eder. Kistik yapılar bazen lobüller çekirdek boyunca takip edilebilir ve birbirleriyle bağlantılı ve bronş ağacı ile devamlılık içinde gibi görünmektedir. Bal peteği kistleri hem çevreleyen alveolar septal fibroze bağlı periferik hava yollarının dilatasyonundan hem de tanjansiyel olarak görüntülenen traksiyon bronşiolektazisinden oluşur. UİP'ye özgü HRCT bulguları ve HRCT'de bal peteği görünümü, histolojik olarak en iyi bronşiolektazi ile koreledir. Son gözlemler, İPF'de remodelling sürecinin traksiyon bronşektazisinden bal peteği oluşumuna kadar bir süreklilik gibi görüldüğünü ve iki sürecin kavramsal ayrımının yanıltıcı olabileceğinin altını çizmiştir. BT taramalarında traksiyon bronşektazisi/bronşiolektazi ve bal peteğinin belirlenmesi, gözlemciler arası orta düzeyde uyum ile ilişkilidir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

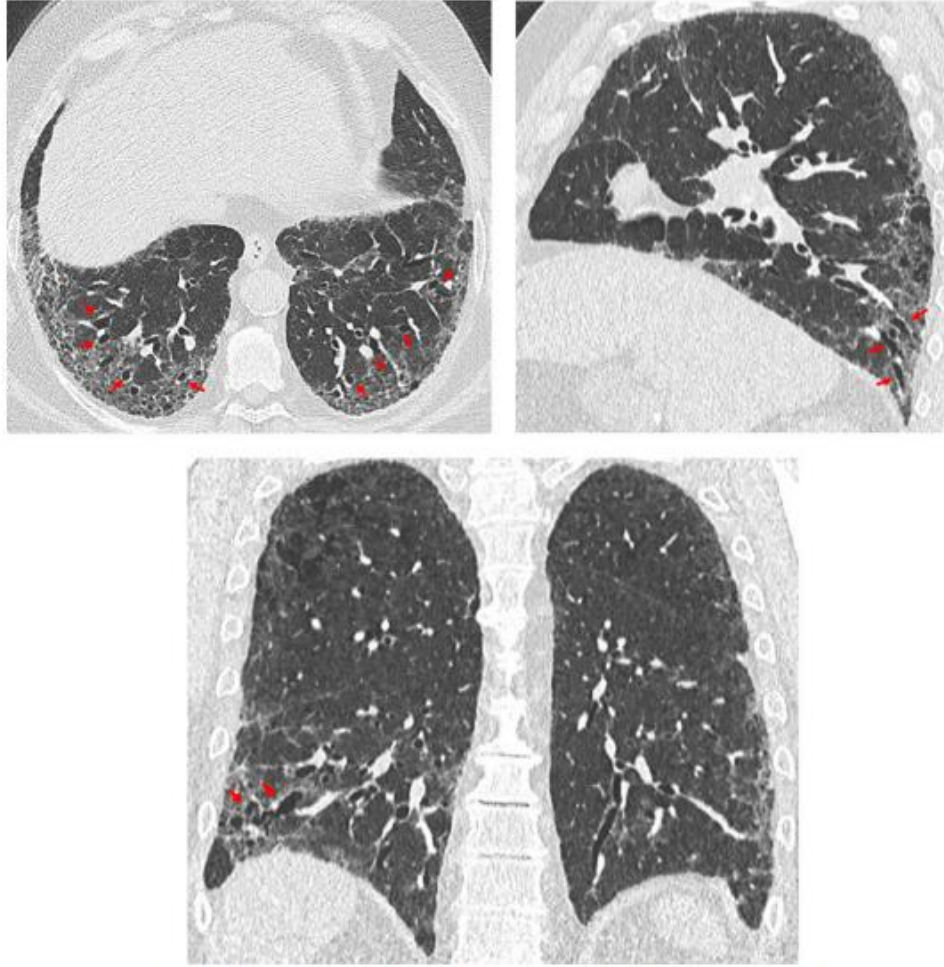


Figure 1. Traction bronchiectasis/bronchiolectasis. Axial, sagittal, and coronal computed tomography images show subpleural-predominant, lower lung-predominant reticular abnormality with traction bronchiectasis (arrows). Traction bronchiectasis/bronchiolectasis represents irregular bronchial and/or bronchiolar dilatation caused by surrounding retractile fibrosis; distorted airways are thus identified in a background of reticulation and/or ground-glass attenuation. On contiguous high-resolution computed tomography sections, the dilated bronchi or bronchioles can be tracked back toward more central bronchi. The pattern in this patient represents the probable usual interstitial pneumonia pattern.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

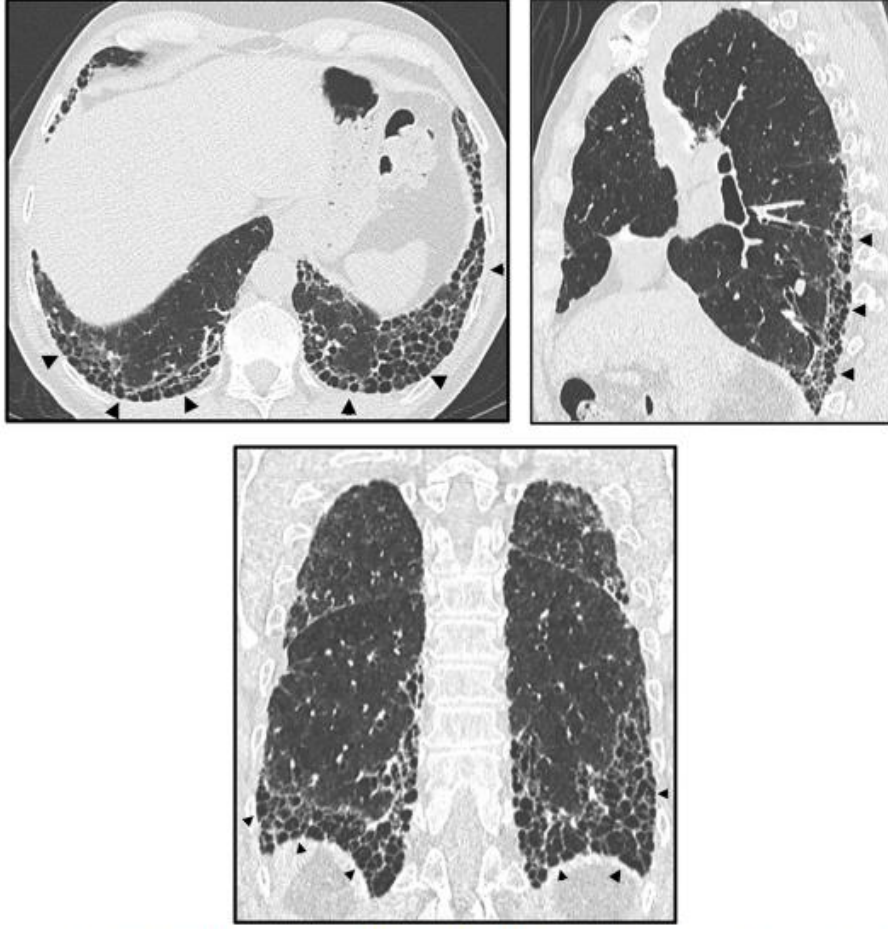


Figure 2. Honeycombing. Axial, sagittal, and coronal computed tomography images show subpleural-predominant, lower lung-predominant reticular abnormality with honeycombing (arrowheads). Honeycombing is defined by clustered, thick-walled, cystic spaces of similar diameters, measuring between 3 and 10 mm but up to 2.5 cm in size. The size and number of cysts often increase as the disease progresses. Often described in the literature as being layered, a single layer of subpleural cysts is also a manifestation of honeycombing. Honeycombing is an essential computed tomography criterion for typical ("definite") usual interstitial pneumonia-idiopathic pulmonary fibrosis pattern when seen with a basal and peripheral predominance. In this pattern, honeycombing is usually associated with traction bronchiolectasis and a varying degree of ground-glass attenuation.

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

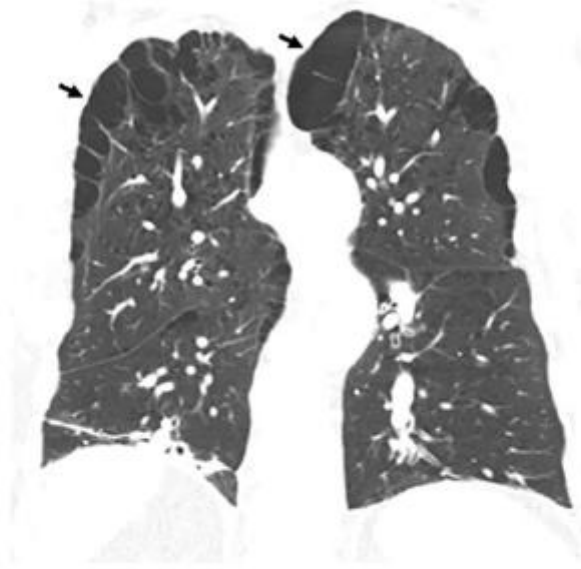


Figure 3. Paraseptal emphysema. Axial and coronal computed tomography images show relatively large subpleural cysts of paraseptal emphysema (arrows), mainly in the upper lobes. Centrilobular emphysema is also present. The subpleural cysts of paraseptal emphysema usually occur in a single layer and are larger than honeycomb cysts (typically >1 cm); they are not associated with other features of fibrosis such as reticular abnormality or traction bronchiectasis.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)



Figure 4. Airspace enlargement with fibrosis (AEF), also called smoking-related interstitial fibrosis, in a cigarette smoker. Axial and sagittal images show clustered asymmetric cysts that are larger and more irregular than typical honeycomb cysts, without traction bronchiectasis or other signs of fibrosis (arrows). Emphysema is also present. AEF is not regarded as a distinct form of idiopathic interstitial pneumonia but results from the presence of a greater amount of fibrosis than usually described in the classic definition of emphysema.

İPF'ye Tanısal Yaklaşımda Olası UİP Paterni

2018 İPF tanı kılavuzunda dört HRCT kategorisi tanımlanmıştır: UİP paterni, olası UİP paterni, UİP paterni için belirsiz ve alternatif tanı (Şekil 1, 2, 4 ve 8). UİP ve olası UİP modellerinin tek bir kategoride birleştirilmesi düşünülmüş; bununla birlikte, kılavuz komitesi, açıklığa kavuşturmak amacıyla küçük değişikliklerle dört kategoriyi muhafaza etmeye karar vermiştir (Tablo 3).

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

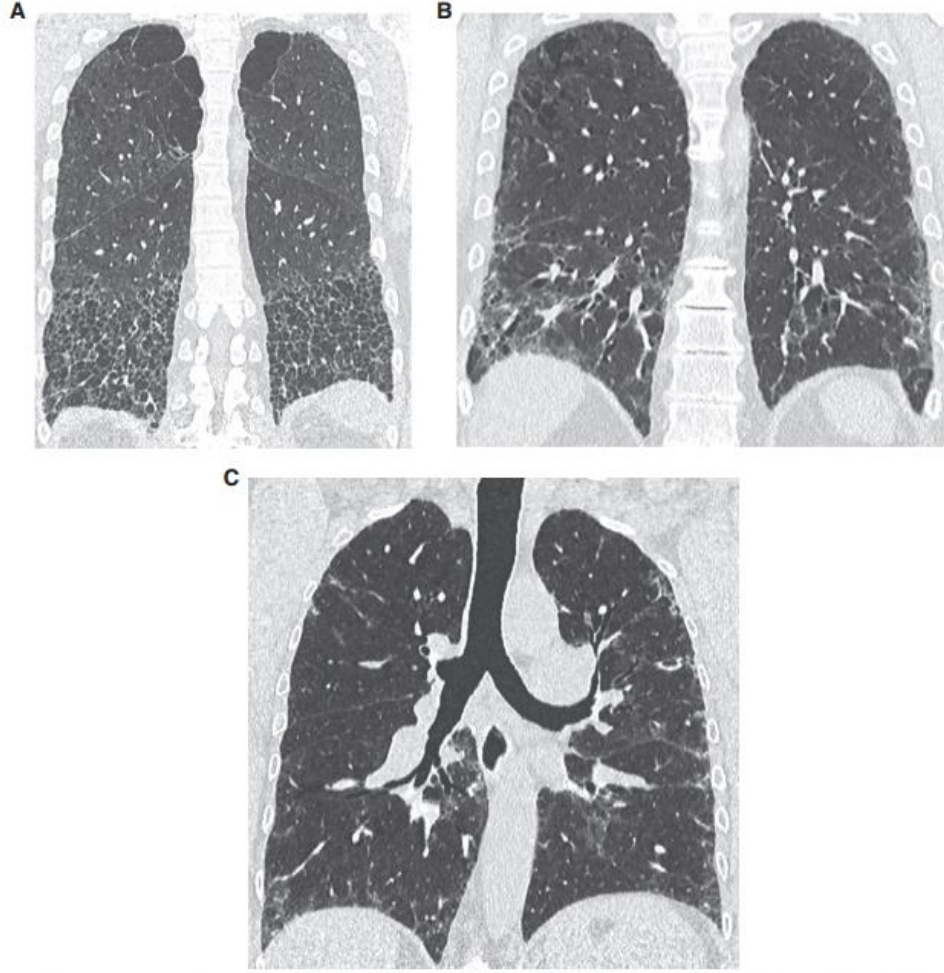


Figure 8. Three of the four high-resolution computed tomography patterns of usual interstitial pneumonia (UIP): (A) UIP pattern (associated with some paraseptal and centrilobular emphysema in the upper lobes), (B) probable UIP pattern with fibrotic features in the lung periphery (and some centrilobular emphysema in the upper lobes), and (C) indeterminate for UIP pattern (peribronchovascular and subpleural ground-glass opacities, intermingled with fine reticulation but no honeycombing or traction bronchiectasis). The fourth category, alternative diagnosis, is widely variable, depending on the specific alternative diagnosis, and is not shown.

Table 3. High-Resolution Computed Tomography Patterns in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

	HRCT Pattern			CT Findings Suggestive of an Alternative Diagnosis
	UIP Pattern	Probable UIP Pattern	Indeterminate for UIP	
Level of confidence for UIP histology	Confident (>90%)	Provisional high confidence (70–89%)	Provisional low confidence (51–69%)	Low to very low confidence (≤50%)
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> Subpleural and basal predominant Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis) Occasionally diffuse May be asymmetric 	<ul style="list-style-type: none"> Subpleural and basal predominant Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with reticulation and traction bronchiectasis/bronchiolectasis) 	<ul style="list-style-type: none"> Diffuse distribution without subpleural predominance 	<ul style="list-style-type: none"> Peribronchovascular predominant with subpleural sparing (consider NSIP) Perilymphatic distribution (consider sarcoidosis) Upper or mid lung (consider fibrotic HP, CTD-ILD, and sarcoidosis) Subpleural sparing (consider NSIP or smoking-related IP)
CT features	<ul style="list-style-type: none"> Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchiolectasis Presence of irregular thickening of interlobular septa Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO May have pulmonary ossification 	<ul style="list-style-type: none"> Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchiolectasis May have mild GGO Absence of subpleural sparing 	<ul style="list-style-type: none"> CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology 	<ul style="list-style-type: none"> Lung findings <ul style="list-style-type: none"> Cysts (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP) Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP) Predominant GGO (consider HP, smoking-related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis) Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease) Nodules (consider sarcoidosis) Consolidation (consider organizing pneumonia, etc.) Mediastinal findings <ul style="list-style-type: none"> Pleural plaques (consider asbestosis) Dilated esophagus (consider CTD)

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

UİP ve olası UİP kategorilerinin birleştirilmesinin düşünülmesinin birkaç nedeni vardı:

- 1) HRCT'de olası UİP paterni ve UİP paterni olan hastaların benzer hastalık davranışı ve klinik seyirleri olduğuna dair artan kanıtlar vardır.
- 2) Olası UİP paterni olan hastalarda UİP'nin histolojik doğrulama olasılığı %80 ile %85 arasında değişmektedir.
- 3) Uygun klinik bağlamda, olası UİP paterni veya UİP paterni olan hastalarda İPF tanısını doğrulamak için UİP paterninin histopatolojik doğrulaması gerekli değildir.

Bu nedenlere rağmen, kılavuz komitesi birkaç nedenden dolayı iki model arasındaki farklılığı sürdürmeyi seçmiştir:

- 1) Olası UİP'nin histopatolojik UİP ile korelasyonunu açıklayan çalışmalar uzman ortamlardan alınmıştır ve alternatif ortamlardaki korelasyon bilinmemektedir.
- 2) Olası UİP'li hastaların daha iyi sağkalıma sahip olabileceğini düşündüren kanıtlar vardır.
- 3) Histolojik UİP için, olası UİP BT paterninin prediktif değeri, UİP BT paterninden biraz daha düşüktür, bu da olası UİP BT paterninin, fibrotik HP gibi diğer fibrotik akciğer hastalıkları ile daha fazla örtüşme gösterebileceğini düşündürür.
- 4) Histolojik UİP için, olası bir UİP paterninin prediktif değerinin, nispeten hafif fibrozisi olan bireylerde ve daha genç bireylerde daha düşük olduğuna dair kanıtlar vardır.

UİP paterni ve olası UİP paterni ayrı kalsa da (Şekil 9), bu antiteler için tanısal yaklaşımlar benzerdir (Şekil 10) ve alternatif bir tanı için klinik endişe olmadıkça histolojik doğrulama genellikle gereksizdir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Şekil 9

IPF suspected*		Histopathology pattern†			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)‡	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx	Non-IPF dx

Tartışma yoluyla fikir birliği kullanılarak geliştirilen HRCT ve biyopsi paternleri temelinde İPF teşhisi.

***Klinik olarak İPF şüphesi tanımı**, göğüs radyografisi veya bilgisayarlı akciğer tomografisinde açıklanamayan bilateral pulmoner fibrozis paternleri olan, baziler inspiratuar raller ve yaş 60 yaşın üzerinde olarak tanımlanır. Orta yaşlı yetişkinler (40 ve 60 yaş), özellikle ailesel pulmoner fibrozisi düşündüren özelliklere sahip hastalarda, nadiren benzer klinik özelliklerle başvurabilirler.

† Histopatolojik değerlendirme, cerrahi akciğer biyopsisine kıyasla daha küçük biyopsi boyutu ve daha büyük örnekleme hatası potansiyeli göz önüne alındığında, transbronşiyal akciğer kriyobiopsisine dayalıysa tanı güveninin düşürülmesi gerekebilir.

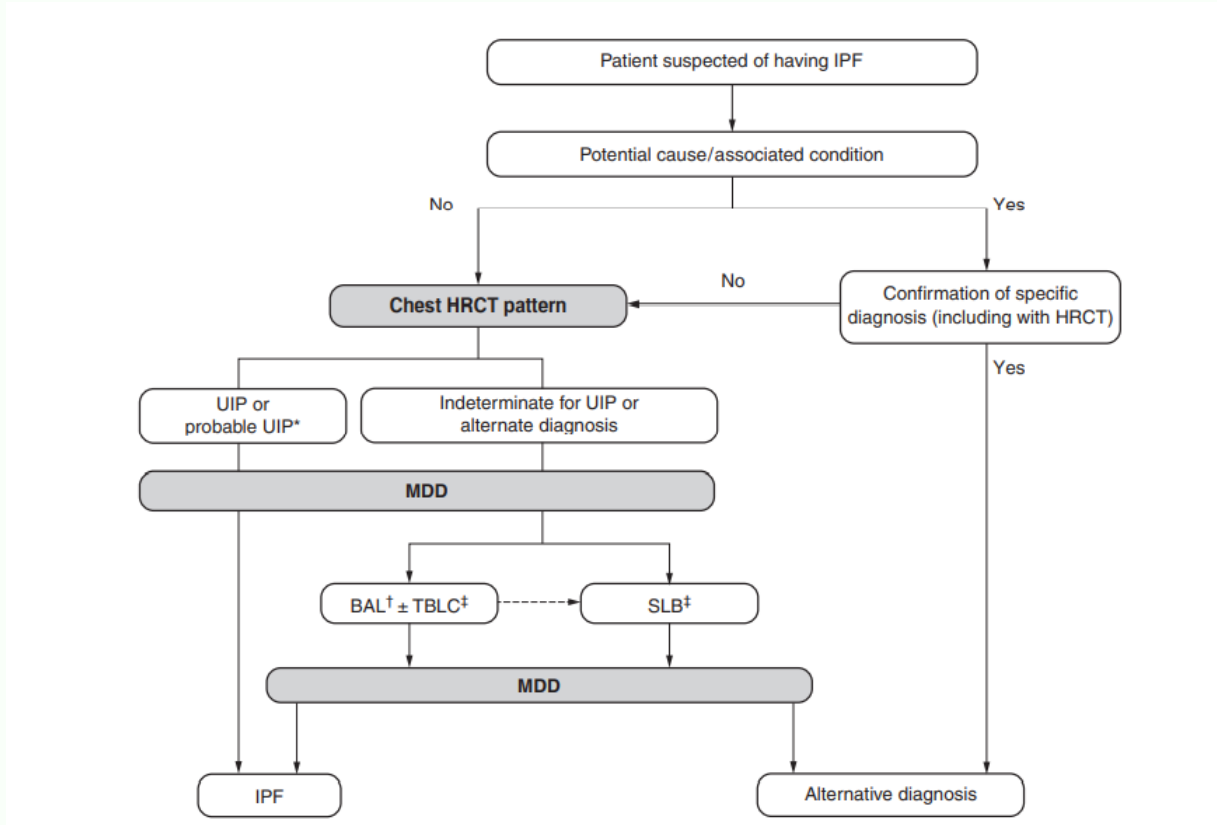
‡ Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcut olduğunda İPF olası tanıdır:

- 1) 50 yaşında bir erkekte veya 60 yaşında bir kadında orta ile şiddetli traksiyon bronşektazisi ve/veya bronşiyolektazi (bir lob olarak lingula dahil olmak üzere dört veya daha fazla lobda hafif traksiyon bronşektazisi ve/veya bronşiyolektazi veya iki veya daha fazla lobda orta ile şiddetli traksiyon bronşektazisi olarak tanımlanır)
- 2) HRCT >30% retikülasyon ve yaş >70 üzerinde,
- 3) BAL sıvısında artan nötrofiller ve/veya lenfositoz yokluğu ve
- 4) multidisipliner tartışma, güvenilir bir İPF tanısı sağlar.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

§ İPF için belirsiz 1) yeterli biyopsi olmadan belirsiz kalır ve 2) yeterli biyopsi ile multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyondan sonra daha spesifik bir tanı olarak yeniden sınıflandırılabilir.

Şekil 10



Tartışma yoluyla fikir birliği kullanılarak geliştirilen İPF için tanı algoritması.

*Radyolojik olarak olası UIP paterni olan hastalar, uygun klinik ortamda (örn. 60 yaşında, erkek, sigara içen) akciğer biyopsisi ile onaylanmadan multidisipliner tartışmadan sonra İPF tanısı alabilir. Olası UIP paterni olan bazı hastalarda BAL uygun olabilir.

†BAL, deneyimli merkezlerde değerlendirilen bazı hastalarda multidisipliner tartışmadan önce yapılabilir.

‡Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi, metinde açıklandığı gibi, uygun uzmanlığa sahip merkezlerde ve/veya bazı hasta popülasyonlarında cerrahi akciğer biyopsisine tercih edilebilir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Transbronşiyal kriyobiyopsisinde tanısız olmayan bulguları olan bazı hastalarda, sonradan cerrahi akciğer biyopsi uygulanabilir.

UİP'nin Histopatolojik Özellikleri

UİP ve olası UİP'yi karakterize eden histopatolojik kriterler gözden geçirilmiş ve doğrulanmıştır. Biyopsi ile yapılan UİP tanısı, aşağıdakilerin bir kombinasyonuna dayanır:

- 1) Yapısal bozulma (yani, destrüktif skar ve/veya bal peteği görünümü) ile birlikte yamalı yoğun fibrozis
- 2) Subplevral ve paraseptal akciğer parankimi için bir tercih;
- 3) Fibroblast odakları;
- 4) Alternatif bir teşhis öneren özelliklerin olmaması.

Tüm bu özellikler mevcut olduğunda, güvenle bir UİP modeli oluşturulabilir. "Probable-(Muhtemel UİP)", alternatif bir tanı önerecek özelliklerin yokluğunda bu bulguların bazılarının mevcut olduğu biyopsileri ifade eder.

Komite, transbronşiyal kriyobiyopsinin gelişen kullanımının yoruma değer olduğu sonucuna varmıştır. UİP için histopatolojik kriterlerin uygulanması, transbronşiyal kriyobiyopsi numuneleri ile daha zordur çünkü 1) patolojik değişikliklerin subplevral baskınlığı kolayca teyid edilemeyebilir ve 2) örnekleme hatası potansiyeli, alternatif bir teşhis önerebilecek özelliklerin daha az güvenli dışlanmasına neden olur. Cerrahi akciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında, çoğu vakada sınırlı subplevral akciğer parankimi örnekleme göz önüne alındığında, transbronşiyal kriyobiyopsinin kesin bir UİP paterninden ziyade, olası bir UİP paternini göstermesi daha olasıdır. Bununla birlikte, yamalı fibroz, fibroblast odakları ve alternatif bir tanı gösterecek özelliklerin yokluğunun bir kombinasyonu, transbronşiyal kriyobiyopside olası bir UİP paterni oluşturmak için genellikle yeterlidir. UİP ve olası UİP modellerini multidisipliner tartışma bağlamında birleştirmek, İPF'li hastalarda cerrahi akciğer biyopsi ve transbronşiyal kriyobiyopsi için karşılaştırılabilir tanısız anlaşma oranlarıyla sonuçlanır.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

İPF TANISI İÇİN KANITA DAYALI ÖNERİLER

1-Transbronşiyal kriyobiopsiyi uygulama ve yorumlama konusunda deneyimli tıp merkezlerinde (koşullu öneri, çok düşük kaliteli kanıt) tipi belirlenmemiş İAH olan hastalarda histopatolojik tanı koymak için transbronşiyal kriyobiopsinin cerrahi akciğer biyopsiye kabul edilebilir bir alternatif olarak görülmesini öneriyoruz.

Arka Plan: İPF tanısı için 2018 kılavuzları, İAH belirsiz tipteki hastalarda transbronşiyal kriyobiopsiyi ele almış, ancak transbronşiyal kriyobiopsi lehine veya aleyhine bir fikir birliği önerisinde bulunmak için yeterli anlaşmayı sağlayamamıştır. Önceki kılavuzdan bu yana ek çalışmalar yayınlanmıştır; bu nedenle, kılavuz komitesi transbronşiyal kriyobiopsiye ilişkin kanıtları yeniden gözden geçirmeye karar vermiştir. Buna karşılık, İPF kılavuzlarının cerrahi akciğer biyopsi ile ilgili tavsiyesinin 2018 teşhisi yeniden değerlendirilmemiştir. Komite, şu anda cerrahi akciğer biyopsi tavsiyesinin yeniden değerlendirilmesini gerektirecek yeni kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır; buna ek olarak, yakında ayrı bir ERS görev grubu konuyu ele alıyor olabilir.

Kılavuz Komite Sonuçları: Orjinal soru ve sistematik inceleme, transbronşiyal kriyobiopsi ile transbronşiyal kriyobiopsinin yapılmamasının karşılaştırılmasını içermiştir (yani, transbronşiyal kriyobiopsinin ardından gerekirse cerrahi akciğer biyopsiye karşı, doğrudan cerrahi akciğer biyopsiye gidilmesi). Bununla birlikte, komite, kılavuz geliştirme sırasında yayınlanan gözlemler transbronşiyal kriyobiopside tanısız olmayan bulguları olan hastaların, cerrahi akciğer biyopside tanısız olmayan bulguların da muhtemel olduğunu gösterdiği için karşılaştırmanın güncelliğini yitirdiği sonucuna varmıştır. Bu, klinik olarak anlamlı karşılaştırmayı transbronşiyal kriyobiopsiye karşı cerrahi akciğer biyopsi ile değiştirmiştir. Bu nedenle komite, transbronşiyal kriyobiopsinin tahmini %80 tanısız verimini (mevcut sistematik incelemeye göre) cerrahi akciğer biyopsinin tahmini %90 tanısız verimiyle (önceden yayınlanmış bir sistematik incelemeye göre) karşılaştırmış ve ayrıca örnekleme tekniklerinin multidisipliner tartışma bağlamında benzer tanısız güven sağladığı düşünülmüştür. Ayrıca, transbronşiyal kriyobiopside %9 nadir pnömotoraks ve şiddetli kanama riskini, cerrahi akciğer biyopside %6 nadir pnömotoraks ve şiddetli kanama riskini karşılaştırılmıştır. Transbronşiyal kriyobiopsinin cerrahi akciğer biyopsiden daha az invaziv ve daha az maliyetli olduğu düşünüldüğünde, komite karşılaştırmayı olumlu değerlendirmiştir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Sonuç olarak, komite, protokollerini riski en aza indirmek için verimini en üst düzeye çıkarmak için adımları içerecek şekilde standartlaştırmış deneyimli merkezlerde transbronşiyal kriyobiopsinin cerrahi akciğer biyopsiye kabul edilebilir bir alternatif olarak kabul edilebileceği sonucuna varmıştır. Komite, transbronşiyal kriyobiopsiyi gerçekleştiren kişinin, merkezinin ve örnekleri yorumlayan kişinin deneyiminin (cerrahi akciğer biyopside olduğu gibi) transbronşiyal kriyobiopsinin başarısındaki önemini vurgulamış ve şartlı bir tavsiyenin, hesaba katılması gereken güçlü bir tavsiyeden daha uygun olduğu sonucuna varmıştır.

Komite ayrıca transbronşiyal kriyobiopsinin tüm hastalar için uygun olmayabileceğini vurgulamıştır. Bir hastanın transbronşiyal kriyobiopsi veya cerrahi akciğer biyopsi için uygunluğunu değerlendirirken benzer fizyolojik kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu (örneğin, FVC<%50, DLCO<%35), orta veya şiddetli pulmoner hipertansiyon (tahmini sistolik pulmoner arter basıncı>40 mm Hg), düzeltilemez kanama riski ve/veya önemli hipoksemi (PaO₂< 55– 60 mm Hg), daha yüksek olumsuz sonuç riski ile ilişkilidir ve göreceli kontrendikasyonlar olarak kabul edilir.

Önemli akciğer fonksiyon bozukluğu veya komorbiditeler nedeniyle cerrahi akciğer biyopsinin uygulanmayacağı hastalarda, transbronşiyal kriyobiopsinin güvenliği ve tanısal verimi ile ilgili ortaya çıkan veriler vardır. Çalışmalar arasında tutarsızlıklar olmasına rağmen, veriler, özellikle yüksek donanımlı merkezlerde yapıldığında, majör komplikasyon riski daha yüksek olan hastalarda transbronşiyal kriyobiopsinin makul bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

2-Komite üyeleri arasında yetersiz anlaşma nedeniyle, transbronşiyal forseps biyopsisi yapılan, tipi belirlenmemiş İAH olan hastalarda UIP'yi teşhis etmek amacıyla genomik sınıflandırıcı testinin eklenmesi için veya aleyhinde herhangi bir öneride bulunmuyoruz.

Arka Plan: Cerrahi akciğer biyopsi tarafından elde edilen akciğer dokusu kullanılarak makine öğrenimi ve bütün transkriptome RNA dizilimi ile bir genomik sınıflandırıcı geliştirilmiştir. Daha yakın zamanlarda, transbronşiyal forseps biyopsisi ile elde edilen akciğer dokusu için tanıtılmış ve doğrulanmıştır. Bilinmeyen tipte İAH olan hastalarda genomik sınıflandırıcı testinin uygunluğu hiçbir zaman bir klinik uygulama kılavuzu bağlamında ele alınmamıştır.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Kılavuz Komite Sonuçları: Kılavuz komitesi, komite üyeleri arasındaki yetersiz anlaşma nedeniyle, genomik sınıflandırıcı testi için öneride bulunmamıştır. Komite üyeleri arasında iki düşünce vardı. Genomik sınıflandırıcı testini tercih edenler yüksek özgüllüğün multidisipliner tartışmada kullanılabilir önemli tanısal bilgiler sağladığına ve bu nedenle histopatoloji tanısı için ek örnekleme ihtiyacını azaltabileceğine inanıyorlardı. Genomik sınıflandırıcı testine karşı çıkanlar, test lehine bir tavsiyenin erken olduğuna inanıyorlardı, çünkü

- 1) Duyarlılığın iyileştirilmesi gerekiyor (aksi takdirde, olumsuz bir sonuç UIP'yi kesin olarak hariç tutamaz;
- 2) Yanlış negatif ve aşağı yönlü sonuçlarının daha iyi anlaşılması gerekir;
- 3) Daha kesin duyarlılık ve özgüllük tahminleri elde etmek için ek çalışmalar gereklidir;
- 4) Mevcut veriler, özellikle çeşitli İAH'larında bir UIP modelinin mevcut olma olasılığı göz önüne alındığında, klinik ve radyolojik verilerin halihazırda sağladığının ötesinde, genomik sınıflandırıcı testi tarafından verilen artan tanı değerini eksik olarak ele alır;
- 5) Sonuçlar histopatolojinin sağladığı ayrıntıları sağlamaz ve yalnızca multidisipliner tartışma bağlamında faydalıdır;
- 6) UIP'yi tanımlamanın önemi, antifibrotik endikasyonların yaygınlaşması bağlamında daha az açıktır;
- 7) Bu tür testler henüz yaygın olarak mevcut değildir.

Birçoğu ayrıca transbronşiyal forseps biyopsi testinin, komplikasyonları olabileceğinden, genomik sınıflandırıcı testi ile aynı anda düşünülmesi gerektiğine inanıyordu. Ek çalışmalar yayımlandıktan sonra genomik sınıflandırıcı testinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği oluşmuştur.

Tanısal Yaklaşım

Komite, İPF tanısı için 2018 kılavuzlarından önemli anahtar şekilleri güncellemiştir. **Tanı algoritmasında birincil değişiklik, olası UIP'ye sahip HRCT paterni olan hastaların artık UIP'li hastalara benzer şekilde yönetilmesidir, yani ilk multidisipliner tartışmadan sonra akciğer örnekleme daha az olasıdır (Şekil 10).** HRCT ve histolojik patern kombinasyonlarını tanımlayan şekildeki anahtar değişiklik, olası UIP'nin histopatoloji paterni ile birlikte alternatif bir tanıyı düşündüren bir HRCT paterninin artık İPF olmayandan ziyade, **İPF için**

ERİŞKİNLERDE İDİYO PATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

belirsiz olarak kabul edilmesidir. (Şekil 9-1 de gösterilmiştir). Gerekçe, komitenin, bu bulgular kombinasyonuna sahip hastaların, bazen İPF'li hastalara benzer olma da dahil olmak üzere, heterojen hastalık davranış ve sonuç kalıplarına sahip olabileceğine dair gözlemdir; bu nedenle, bunu “belirsiz” olarak etiketlemek, önceki kılavuzda sağlanan daha sınırlayıcı kılavuza göre tercih edilebilir görünmektedir.

Şekil 9-1

2018 Kılavuz		IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis		
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx		
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx		
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate for IPF***	Non-IPF dx		
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx		

2022 Kılavuz		IPF suspected*		Histopathology pattern†			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis		
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx		
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)‡	Non-IPF dx		
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx		
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx	Non-IPF dx		

↑

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

İPF TEDAVİSİ İÇİN KANITA DAYALI ÖNERİLER

Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla İPF'li hastaları antiasit ilaçlarla tedavi etmemenizi öneririz (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt).

Açıklamalar: Gastroözefageal reflü (GÖR) spesifik kılavuzlarına göre, gastroözefageal reflü ile ilişkili sonuçları iyileştirmek amacıyla hem İPF'si hem de gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) semptomları olan hastalar için antiasit ilaçları ve diğer müdahaleler uygun olabilir.

Arka Plan: İPF'li hastalarda solunumsal bulguları iyileştirmek için önceki kılavuzlarda antiasit ilacı önerilmiştir. Öneriler birkaç gözleme dayanıyordu. Birincisi, İPF'li hastaların %90'a varan kısmında anormal asidik GÖR vardır. İkincisi, İPF'li hastalarda hiatal herni prevalansı yüksektir. Üçüncüsü, teorik olarak mikroaspirasyon İPF'yi kötüleştirir. Dördüncüsü, geriye dönük bir kohort çalışması, antiasit tedavisinin İPF'li hastalarda sağkalım yararı ile ilişkili olduğunu bildirdi. Son olarak, başka bir gözlemsel çalışma, FVC düşüşünde orta düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve daha az akut alevlenme buldu. Bu tavsiyeler başlangıçta formüle edildiğinden, yeni kanıtlar yayınlandı, bu nedenle kılavuz komitesi konuyu tekrar gözden geçirdi.

Kılavuz Komite Sonuçları: İlgili kanıtlar gözlemsel ve dolaylıydı (yani soru, GÖR'ü doğrulamış olan İPF'li hastalarla ilgiliydi, ancak kanıtlar, hem doğrulanmış GÖR'ü olan hem de olmayan İPF'li seçilmemiş hastalardan oluşuyordu). Komite, İPF ve doğrulanmış GÖR'ü bir arada olan hastalar için (yani asıl soru) veya GÖR'ün doğrulanıp doğrulanmadığından bağımsız olarak tüm İPF'li hastalar için rehberlik sağlanması gerekip gerekmediğini tartıştı (yani, doğrudan kanıtın mevcut olduğu popülasyon), ardından oylama GÖR'ün doğrulanıp doğrulanmadığına bakılmaksızın, İPF'li tüm hastalara rehberlik sağlamak üzere üçte iki çoğunluk tarafından oylandı. Kesin faydaların yokluğunda, komite, yalnızca solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla İPF'li hastaların antiasit ilaçla tedavi edilmesine karşı koşullu bir tavsiyede bulunmak için oy kullandı.

Ancak komite üç şeyi vurguladı. Birincisi, İPF'li tüm hastaları içeren çalışmalara GÖR'süz İPF'li hastaların dahil edilmesiyle reddedilen doğrulanmış GÖR'lü hastalarda antiasit tedavisinin yararlı etkileri olabilir; bu nedenle, İPF'li hastalar, doğrulanmış GÖR'e sahip olan veya olmayan olarak sınıflandırılırsa ve her bir alt grup için antiasit ilacın etkinliği

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

belirlenirse, kılavuz değişebilir. İkincisi, kanıt kalitesi çok düşüktü, yani komite, dikkatle yorumlanması gereken tahmini etkiler konusunda çok düşük güvene sahipti. Son olarak, GÖR ile ilişkili sonuçları iyileştirmek için GÖRH semptomları olan İPF'li hastalarda antiasit ilaç tedavisi endike olabilir ve komite okuyucuları GÖR'e özgü klinik uygulama kılavuzlarına yönlendirir.

Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla İPF'li hastaları antireflü cerrahisi için sevk etmemenizi öneririz. (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt)

Açıklamalar: GÖR'e özel kılavuza göre, GÖR ile ilişkili sonuçları iyileştirmek amacıyla hem İPF'si hem de GÖRH semptomları olan hastalarda antireflü cerrahisi uygun olabilir.

Arka Plan: İPF'li hastalarda solunumsal bulguları iyileştirmeye yönelik antireflü cerrahisi hiçbir zaman bir klinik uygulama kılavuzu bağlamında ele alınmamıştır.

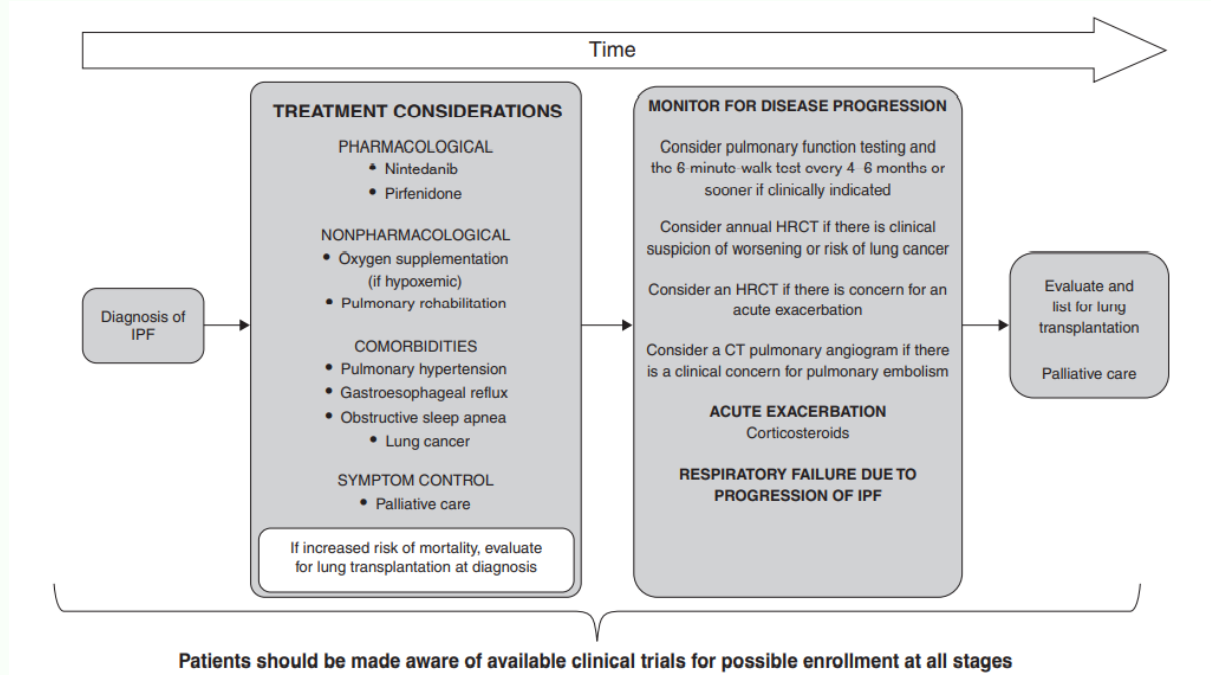
Kılavuz komite sonuçları: Herhangi bir istatistiksel anlamlı yararın olmadığı ancak hastaların %15'inde cerrahi komplikasyonların meydana geldiği durumlarda, komite, solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla hastaları antireflü cerrahisine sevk etmemek için şartlı bir öneride bulunmak adına oy kullandı. Ancak komite üç şeye vurgu yaptı. İlk olarak, nokta tahminlerinin çoğu gerçekse klinik olarak önemli olacaktır, ancak güven aralıkları büyük bir yararlı etkiden zarara doğru uzanır ve örnek boyutunun bir etkiyi kesin olarak doğrulamak veya dışlamak için çok küçük olduğunu gösterir. Bu, sonuçları araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. İkincisi, kanıt kalitesi çok düşük, yani komite tahmini etkiler konusunda çok düşük güvene sahip olmalıdır. Son olarak, koşullu tavsiye, hastaların yalnızca solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla antireflü cerrahisine sevk edilip edilmeyeceği ile ilgilidir ve İPF'li hastalarda GÖR ile ilişkili sonuçları iyileştirmek için antireflü cerrahisinin değeri hakkında bir yargıda bulunma amacı taşımaz. İkincisi bazı durumlarda uygun olabilir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Yönetim Yaklaşımı

Komite, 2011 İPF kılavuzlarından İPF yönetimini özetleyen önemli şekli güncellemiştir (Şekil 11)

Şekil11



İPF hastaların klinik yönetimi için şematik yol, tartışma yoluyla fikir birliği kullanılarak geliştirilmiştir. Tedavi konuları hem farmakolojik (nintedanib ve pirfenidon) hem de farmakolojik olmayan (oksijen takviyesi ve/veya pulmoner rehabilitasyon) tedavileri içermelidir. Hastalar pulmoner hipertansiyon, gastroözefageal reflü, obstrüktif uyku apnesi ve akciğer kanseri gibi mevcut komorbiditeler açısından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Hastalar, semptom yönetimine (öksürük, dispne ve/veya anksiyete) yardımcı olması için palyatif bakımın dahil edilmesinden fayda görebilir. Hasta değerleri ve tercihleri araştırılmalıdır. Mortalite riski yüksek olan hastalar tanı anında akciğer transplantasyonuna yönlendirilmelidir. Hastalar, hastalığın ilerlemesi açısından her 3-6 ayda bir veya daha sık değerlendirilmelidir. Akut alevlenmeler kortikosteroidlerle tedavi edilebilir. Solunum yetmezliği olan hastaların çoğu için mekanik ventilasyon önerilmez.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Gelecekteki Yönlendirmeler

Transbronşiyal akciğer kriyobiyopsi, genomik sınıflandırıcı testi, antiasit ilaçlar ve antireflü cerrahisi ile ilgili araştırma ihtiyaçları yukarıda ele alınmıştır. Ek ihtiyaçlar aşağıdakileri içerir:

-Aile birleşimini ve genetik verileri multidisipliner tartışmaya dahil etmek invaziv prosedürü önleyebileceğinden, teşhis algoritmalarında aile öyküsü veya genetiğin faydasını doğrulayın.

-Kombinasyon tedavilerini değerlendirin.

-Tedavi de dahil olmak üzere yaşam kalitesini ele almak için stratejileri optimize edin. (komorbiditeler, fiziksel aktivite, duygusal iyilik hali ve semptomların hafifletilmesi).

BÖLÜM II: İPF DIŞINDAKİ FİBROTİK İAH'da PPF TANISI ve TEDAVİSİ

PPF'in Tanımı

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı olan, İPF dışında etiyojisi bilinen veya bilinmeyen İAH'ı olan bir hastada, PPF, alternatif bir açıklama olmaksızın geçen yıl içinde ortaya çıkan aşağıdaki üç kriterden en az ikisi olarak tanımlanır (Tablo 4).

1. Kötüleşen solunum semptomları;
2. Tablo 4 de tanımlandığı gibi, hastalığın progresyonunun fizyolojik kanıtı;
3. Tablo 4 de tanımlandığı gibi, hastalığın progresyonunun radyolojik kanıtı.

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Table 4. Definition of Progressive Pulmonary Fibrosis

Definition of PPF

In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
 - a. Absolute decline in FVC \geq 5% predicted within 1 yr of follow-up
 - b. Absolute decline in DL_{CO} (corrected for Hb) \geq 10% predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
 - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
 - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
 - c. New fine reticulation
 - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
 - e. New or increased honeycombing
 - f. Increased lobar volume loss

Progresyondan şüphelenilen tüm hastalar için kötüleşen özelliklerin alternatif açıklamalarını dışlamak kritik olsa da, FVC ve akciğer BT'sine kıyasla PPF için bu özelliklerin daha düşük özgülüğü göz önüne alındığında, bu özelliklerle solunum semptomları kötüleşen ve/veya DLCO'da düşüş olan hastalarda önemlidir.

Kılavuz komitesi dört noktayı vurguladı.

1-PPF, önceki kılavuzlarda tanımlanan İPF'den ayrı olarak tanımlanır (Şekil 12).

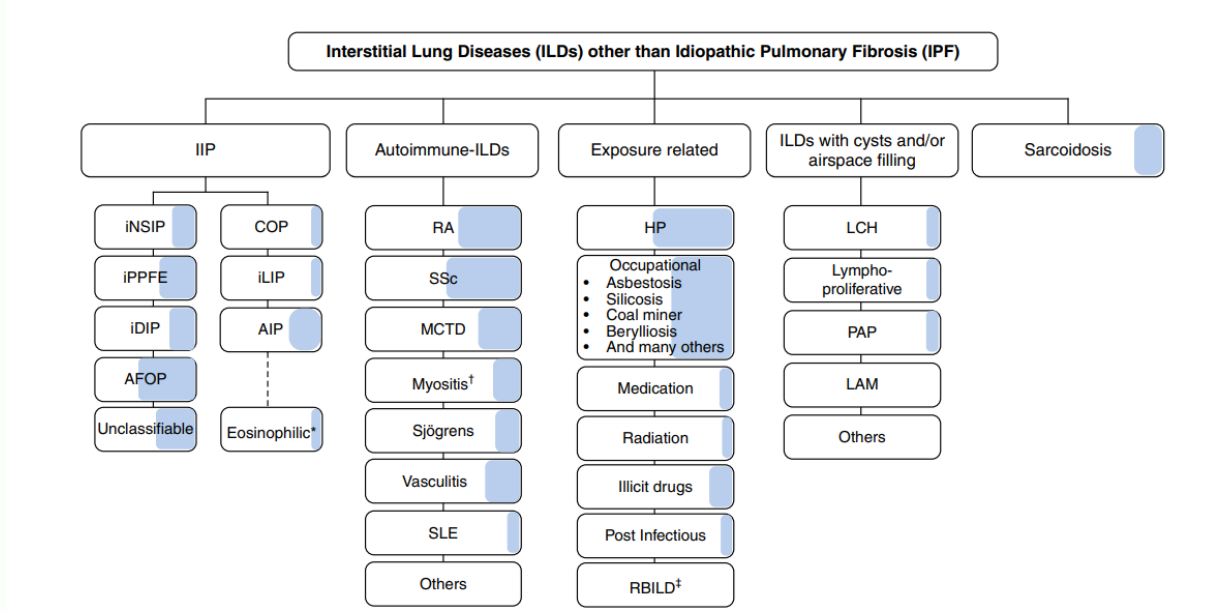
2-PPF bir tanı değildir ve PPF'nin tanımı altta yatan duruma bağlıdır. PPF'i gösterebilen temsili fibrotik akciğer hastalıkları Tablo 5'te listelenmiştir.

3-PPF kriterleri çoklu klinik araştırmaları yansıtmaktadır çünkü komite tek bir araştırmanın antifibrotik tedaviye rehberlik etmemesi gerektiğine inanmaktadır. Çalışmalar farklı kriterler kullansa da, hastalığı benzer şekilde ilerleyen popülasyonları belirlemiştir.

4-PPF kriterleri sadece prognoz ile ilişkilendirilmiştir; antifibrotik tedavi için en uygun hastaları da belirleyip belirlemedikleri belirsizdir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Şekil 12



Tartışma yoluyla fikir birliği kullanılarak geliştirilen PPF gösteren İAH'ları. Taralı alan, PPF gösteren çeşitli İAH tiplerine sahip hastaların tahmini oranını temsil eder. İPF PPF tanımından hariç tutulduğu için şekle dahil edilmediğine dikkat edin. Hemen hemen tüm İPF'li hastalar, PPF'ye benzer hastalık progresyonu gösterecek olsa da, İPF'den başka İAH'ı olan ve PPF'i gösteren hastaların oranı, uluslararası komitenin görüşlerine ve algısına dayanmaktadır. İPF dışında İAH'larında PPF gösteren hastaların tam veya tahmini oranını sağlayacak veri yoktur.

*Komite, nedeni bilinmeyen eozinofilik pnömoninin İİP sınıflandırmasına dahil edilmediğini kabul etmektedir.

† Miyozit, amyopatik olabilen PM/DM/antisentaz sendromunu içerir.

‡ Respiratuar bronşiolit interstisyel akciğer hastalığı'nın (RBİAH) neredeyse tüm RBİAH hastalarında sigara dumanına maruz kalmanın bir sonucu olduğu kabul edilse de, RBİAH ve deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) sıklıkla birlikte bulunur. DİP hastaların çoğunda sigara dumanına maruziyetle de ilişkili olsa da, bağ dokusu hastalığı olan, sigara dumanına maruz kalmayan ve bilinen bir nedeni olmayan bazı hastalarda da DİP görülebilir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

İPF tanısı konan hastalarda antifibrotik tedavi endikedir. PPF'in ortaya çıkması üzerine diğer İAH tiplerinin antifibrotik tedavisi bu kılavuzda önerildiği gibidir.

Table 5. Selected Fibrotic Lung Diseases That Can Manifest Progressive Pulmonary Fibrosis

Potentially Fibrotic Interstitial Lung Diseases	Histologic Patterns
Idiopathic F-NSIP	• F-iNSIP (179)
PPFE	• IAFE (179) • May coexist with other patterns such as UIP in patients with other forms of concomitant ILD (e.g., IPF) (180)
FOP	• Cicatricial organizing pneumonia (181) • Organizing pneumonia with concomitant interstitial fibrosis (sometimes secondary to diffuse alveolar damage/acute interstitial pneumonia) (179, 182)
DIP	• DIP*
Fibrotic CTD-related ILD	• F-NSIP, FOP, UIP (use histopathological criteria for idiopathic diseases [179])
Fibrotic HP	• HP and probable HP (138) • Fibrotic element may be that of UIP, F-NSIP, or bronchiolocentric fibrosis
Fibrotic occupational ILD	• Dependent on occupational lung disease (asbestosis, fibrotic HP, silicosis, pneumoconiosis, or other) (183)
Fibrotic LCH	• F-LCH (184)
Fibrotic sarcoidosis	• Discrete nonnecrotizing granulomas with a lymphatic distribution with coexistent fibrosis (185)
Unclassified fibrotic ILD	• Cases should ideally be termed "unclassifiable" only after multidisciplinary discussion. Most cases represent combined or overlapping patterns of classifiable interstitial pneumonias, and these should be reported as such (179)
Other	• Fibrosis in association with inborn errors of metabolism, surfactant protein disorders, pulmonary involvement by systemic disorders, or others

Kılavuz komitesi diğer şartları değerlendirmiştir. Belirgin bir klinik çalışmada kullanılan "ilerleyici fibrozan İAH" terimini korumayı düşündüler, ancak bunun yerine "PPF" terimini benimsemeyi seçtiler çünkü

- 1) Hastalığın ilerlemesi, akciğer parankimi içindeki interstisyel boşluğun ötesindeki PPF'nin sonucudur;
- 2) Hastalığın ilerlemesi, İPF'ye benzer bir klinik gidişe neden olur;
- 3) PPF, hem klinisyenler hem de hastalar tarafından iyi bilinen basit ve şu anda yaygın olarak kullanılan "pulmoner fibrozis" terimiyle uyumludur.

Komite ayrıca "fenotip" terimini de dahil etmeyi düşünmüştür (örneğin, ilerleyici fibrotik fenotip). Bununla birlikte, "fenotip", tanımlanmış bir genotip olduğunu, ancak PPF ile ilişkili bilinen bir genotip olmadığını ima eder. Komite, çoğu klinisyen tarafından "fenotip"ten ayırt edilemediğinden, "klinik fenotip" kullanılmasından yana olmamıştır.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

PPF İçin Fizyolojik Kriterler

PPF'li hastalarda fizyolojik ölçümlerle ilgili yayınlanmış veri çok azdır. Bu nedenle komite, İPF ve PPF'nin hastalık davranışı ve prognozu karşılaştırılabilir olduğundan, İPF'li hastalardan elde edilen verilerin ekstrapolasyonu yoluyla PPF için fizyolojik kriterleri türetmiştir. Komite, hastalığın ilerlemesinin fizyolojik kanıtını, eğer bulgular kötüleşen fibroze atfedilebilirse aşağıdaki bulgulardan birinin varlığı olarak tanımlamıştır:

1. Takipten sonraki 1 yıl içinde FVC'de $\geq\%5$ 'lik mutlak düşüş.
2. Takipten sonraki 1 yıl içinde DLCO'da (Hb için düzeltilmiş) $\geq\%10$ 'luk mutlak düşüş

FVC, DLCO ve yürüme mesafesindeki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik kriterler tartışılmıştır; akut alevlenmeler; hastaneye yatışlar; bozulmuş veya yeni gelişen pulmoner hipertansiyon; ve yaşam kalitesinde değişiklik. Diğer tüm faktörler yüksek derecede değişken olduğundan veya klinik bağlam (örn. hastaneye yatış düzenleri) tarafından değiştirilebileceğinden, yalnızca FVC ve DLCO'daki değişiklikler kılavuz komitesi tarafından kabul edilmiştir.

FVC'de mutlak düşüş: FVC, prognozla ilişkili olduğundan İPF'li hastaları takip etmek için en sık kullanılan fizyolojik parametredir. Kılavuz komitesi, İPF literatüründen tahmin edilen bir değer olan, hastalığın ilerlemesi için bir kriter olarak 1 yıl boyunca FVC'de $\geq\%5$ 'lik mutlak bir düşüş seçmiştir.

Bazı araştırmalar pulmoner fibrozisin ilerlemesini değerlendirmek için FVC'de nispi bir değişiklik kullanmış olsa da, komite daha kötü sonuçları öngördüğü ve İPF'de mortalitenin önemli bir belirleyicisi olarak görüldüğü için mutlak değişikliği kullanmayı tercih etmiştir. FVC'deki mutlak ve göreceli değişikliklerin farklı popülasyonları tanımladığını anlamak önemlidir. Örneğin, tahmin edilen $\%60$ 'lık bir FVC ile başlayan bir hasta, $\geq\%5$ 'lik bir mutlak düşüş olarak tanımlanırsa, $\%55$ 'lik bir FVC'de ilerleyici hastalığa sahip olarak belirlenir, ancak $\geq\%5$ 'lik nispi bir düşüş olarak tanımlanırsa, $\%57$ 'lik bir FVC'de ilerleyici hastalığa sahip olduğu belirlenecektir.

FVC'deki mutlak düşüş, ilk FVC ölçümünden son FVC ölçümünün çıkarılmasıyla hesaplanır. (örnek 1: tahmin edilenin $\%60$ 'ı - öngörülenin $\%55$ 'i, $\%5$ 'lik bir mutlak düşüşe eşittir; örnek 2: 1.000 ml -950 ml, 50 ml'lik bir mutlak düşüşe eşittir)

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

FVC'deki nispi düşüş, ilk ve son FVC ölçümleri arasındaki farkın ilk FVC ölçümüne bölünmesiyle hesaplanır. (örnek 1: [tahmin edilen %60 -%57 tahmin edilen] /tahmin edilen %60 : %5 görel düşüşe eşittir; örnek 2: [1.000 ml -950 ml] /1.000 ml: %5 mutlak düşüşe eşittir)

Hastalık progresyonunun bir ölçüsü olarak kullanılan FVC, PPF'li hastalar üzerinde yapılan son çalışmalarda (INBUILD (Progresif Fibrozing İnterstisyel Akciğer Hastalığı olan Hastalarda Nintedanib'in Etkinliği ve Güvenliği) çalışması da dahil olmak üzere RELIEF (Exploring Efficacy and Safety of Oral Pirfenidon for Progressive, Non-IPF Lung Fibrosis) çalışması ve sınıflandırılmayan İAH (uILD) hastalarına yönelik çalışmalar) hastalık ilerlemesini tanımlamak için kullanılmıştır. Bir retrospektif analize göre, ilerlemeyi tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak hastalığın seyrinde önemli farklılıklar olabilir.

DLCO'da mutlak düşüş: DLCO, muhtemelen hastalardaki ölçüm değişkenliği, solunum fonksiyon laboratuvarları arasında değişen teknikler ve pulmoner fibrozisin ilerlemesi için özgülüğün olmaması nedeniyle pulmoner fibrozlu hastaların klinik denemelerinde başarılı bir son nokta olmamıştır. Bu sınırlamalara rağmen, DLCO'daki değişiklik (Hb için düzeltilmiş), çeşitli fibrotik akciğer hastalıkları olan hastalarda mortalitenin tutarlı ve güçlü bir öngördürücüsüdür. Komitenin DLCO'yu PPF için bir kriter olarak dahil etmesi, DLCO'daki herhangi bir düşüşü ilerleyici fibrozise bağlamadan önce DLCO'yu kötüleştirmenin alternatif nedenlerini hariç tutmanın esas olduğu uyarısı ile bu temelde haklı çıkar. DLCO'daki bir düşüşün ilerleyici fibrozise atfedilmesi gerekliliği, kötüleşen DLCO'nun alternatif nedenlerini dışlamak için tipik olarak HRCT dahil olmak üzere ek değerlendirme performansını zorunlu kılar. Düşüşün başka bir açıklamasının yokluğunda Hb'ye göre düzeltilmiş DLCO'nun mutlak ölçümlerinde düşüş, özellikle FVC'de bir azalma veya HRCT'de fibrozisin artmasıyla tamamlandığında, PPF'nin bir işareti olabilir.

Komite, DLCO'da klinik olarak anlamlı bir düşüşü, \geq %10'luk mutlak bir düşüş olarak tanımlamış ve bu ölçümün tekrarlanabilirliğini etkileyen teknik sınırlamalar temelinde daha yüksek eşiği haklı çıkarmıştır. FVC'de olduğu gibi, komite DLCO için nispi değişim yerine mutlak değişimi kullanmayı tercih etmiştir. Örneğin, tahmin edilen %60'luk bir DLCO ile başlayan bir hasta, \geq %10'luk bir mutlak düşüş olarak tanımlanırsa, %50 veya daha düşük bir

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

DLCO'da ilerleyici hastalığa sahip olarak belirlenir. Ancak \geq %10'luk bir nispi düşüş olarak tanımlanırsa, %54 veya daha düşük bir DLCO'da ilerleyici hastalığa sahip olduğu belirlenir.

Komite tarafından dikkate alınan ek bir kriter de akut alevlenme idi, ancak bu, kendi ayrı tanımına sahip olduğu için PPF tanımına uygun görülmemiştir.

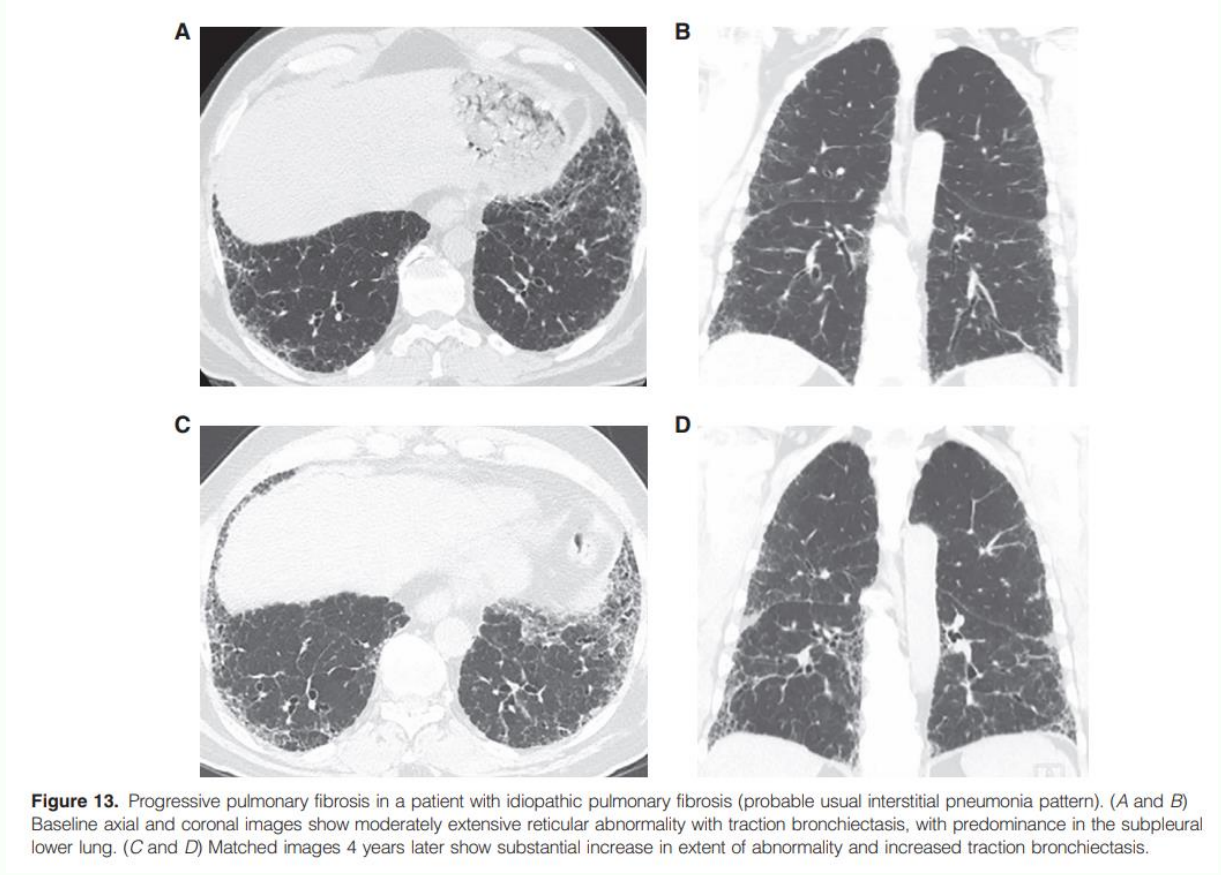
PPF İçin Radyolojik Kriterler

Pulmoner Fibrozisin İlerlemesinin Görsel Olarak Belirlenmesi

Fibrozisin ilerlemesi tipik olarak üst, orta ve alt akciğer bölgelerinde fibrotik özellikler içeren akciğer hacminin yüzdesine dayalı olarak görsel olarak değerlendirilir. Akciğer hacim değişiklikleri için ayarlama yapıldıktan sonra, ilk ve takip BT incelemelerinin transvers, koronal ve sagittal bitişik HRCT kesitleri yan yana karşılaştırılır. Fibrotik özelliklerin artması ilerlemeyi gösterir (Şekil 13). Bunlar arasında artan traksiyon bronşektazisi ve bronşiolektazi, traksiyon bronşektazisi ile birlikte yeni buzlu cam opasitesi, yeni ince retikülasyon, artan retiküler anormallik, yeni veya artmış bal peteği görünümü ve artmış lobar hacim kaybı sayılabilir.

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Şekil 13



İPF'de progresyon genellikle hem transvers hem de koronal düzlemlerde UIP paterninin artmasıyla kendini gösterir. Hastalık ilerledikçe petek kistlerinin boyutu ve sayısı sıklıkla artar. Traksiyon bronşektazisi ve bronşiyolektazinin progresyonu, İPF'de mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücüsüdür. Bununla birlikte, İPF dışındaki İAH'larında, ilerleme paterni değişkendir ve buzlu cam anormalliğinin retiküler anormalliğe dönüşümü, retiküler anormalliğin bal peteği görünümüne dönüşmesini ve/veya traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisinde artışı içerebilir. Nonspesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSİP) olan hastalar bal peteği ile bir UIP benzeri BT paternine ilerleyebilir (Şekil 14).

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Şekil 14

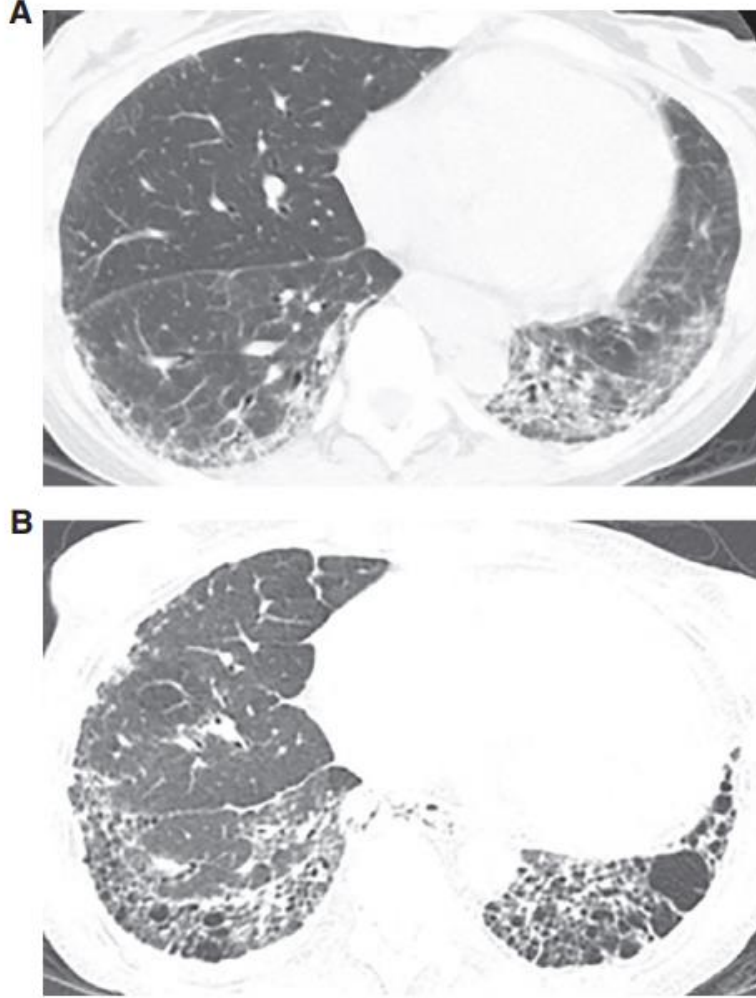


Figure 14. Progressive pulmonary fibrosis due to fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). (A) Computed tomography in a 45-year-old woman with scleroderma shows lower lung–predominant reticular and ground-glass abnormality with subpleural sparing, typical for NSIP. (B) Nine years later, the fibrosis has progressed with increased extent of reticular abnormality, increased traction bronchiectasis, and evolution of reticular abnormality to honeycombing. Small bilateral pleural effusions are present.

Klinik olarak kötüleşen fibrozis şüphesi olduğunda takip HRCT'si endikedir. Hastalığın ilerlemesini belirlemek için izlenen HRCT'nin optimal aralığı bilinmemektedir. Sınırlı veriler, sistemik sklerozlu ve stabil pulmoner fonksiyonu olan hastalarda başlangıçtan itibaren 12-24 ay içinde tekrarlanan akciğer HRCT'sinin progresyonu hemen saptamak ve muhtemelen prognozu belirlemek için yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Yıllık HRCT, komplikasyonları, özellikle akciğer kanserini taramak için de düşünülebilir.

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

İPF olmayan İAH'leri olan ve ilerleyici bir fibrotik patern geliştirecek olan hastaların oranını tahmin etmek zordur; bununla birlikte, bireysel hastalardaki bazı HRCT bulguları hastalığın progresyonunun öngörücüleri olarak kabul edilir. Örneğin, daha kötü prognozla ilişkili olan bal peteği görünümü ve traksiyon bronşektazisinin varlığına ek olarak, daha büyük ölçüde fibrotik değişikliklerin İPF, romatoid artrit ile ilişkili İAH, sistemik skleroz ile ilişkili İAH, fibrotik HP, pulmoner sarkoidoz ve u-İAH hastalarda mortaliteyi öngördüğü bilinmektedir.

Erken akciğer fibrozunun BT özellikleri arasında ince retikülasyon, intralobüler çizgiler, yapısal distorsiyon (düzensiz, kıvrımlı pulmoner damarlar ve hava yolları veya bozulmuş lobüler anatomi), ya izole olarak ya da buzlu cam opasitelerinin üzerine bindirilmiş olarak görülür. Erken evredeki interstisyel değişiklikleri düşündüren bu patern, akciğer kanseri taraması da dahil olmak üzere başka amaçlar için elde edilen torasik veya abdominal BT taramalarında tesadüfen görülebilir ve sıklıkla fibrozisin histolojik kanıtı ile ilişkilidir. Tesadüfen tanımlanan bu interstisyel akciğer anormallikleri, mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.

Pulmoner Fibrozisin İlerlemesinin Kantitatif Değerlendirmesi

Bilgisayar tabanlı kantitatif BT, görsel değerlendirmeden daha nesnel ve tekrarlanabilir bir ilerleme ölçümü sağlayabilir. Nispeten basit histogram tabanlı tekniklerden doku, yerel histogram ve derin öğrenme tabanlı sınıflandırmaya dayalı makine öğrenimi yöntemlerine dönüşmüştür. Bu yaklaşımlar, hastalığın kapsamını, ilerlemesini ve öngörülen mortaliteyi başarıyla tanımlamıştır. Bilgisayar tabanlı kantitatif BT'nin toplumda yaygın olarak kullanılabilmesi için daha fazla doğrulama ve standartlaştırılmış protokollerin benimsenmesi gerekli olacaktır.

İPF DIŞINDAKİ PPF TEDAVİSİ İÇİN KANITA DAYALI ÖNERİLER

Pirfenidon: *Hem genel olarak PPF gösteren İPF olmayan İAH'da hem de PPF'yi gösteren spesifik İPF olmayan İAH tiplerinde pirfenidonun etkinliği, etkililiği ve güvenliği hakkında daha fazla araştırma yapmanızı öneririz.*

Arka Plan: İPF'de hastalık ilerlemesini yavaşlatan antifibrotik ajanların, PPF'de ilerlemeyi de yavaşlatabileceği akla yatkındır. Böyle bir antifibrotik ajan olan pirfenidon, önceki kılavuzlarda İPF tedavisi için önerilen antiinflamatuvar, antioksidatif ve antiproliferatif etkileri olan bir oral ajandır.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

Komite, “PPF'li hastalar pirfenidon ile tedavi edilmeli mi?” diye sormuştur. Pek çok farklı İAH türünün PPF'yi gösterebileceği göz önüne alındığında, bu kapsayıcı soru PPF'yi gösterebilen sekiz spesifik İAH türü için de sorulmuştur. 1) Radyolojik UIP paterni olan hastalar 2) Radyolojik olarak UIP dışı paterni olan hastalar 3) Progresif fibrotik HP'li hastalar 4) İlerleyici fibrotik kollojen doku hastalığı ile ilişkili İAH'si olan hastalar 5) Progresif fibrotik NSİP'li hastalar 6) İlerleyici fibrotik sarkoidozlu hastalar 7) İlerleyici fibrotik mesleki İAH'si olan hastalar 8) Progresif fibrotik uİAH'ı hastalar

Kritik sonuçlar arasında mortalite ve hastalık progresyonu (FVC'deki değişiklik tarafından belirlenir) yer alır. Önemli sonuçlar arasında akciğer fonksiyonu (FEV1, TLC, DLCO ve 6MWD'deki değişikliklerle belirlenir), solunum semptomları (St. George Solunum Anketi, Leicester Öksürük Anketi, UCSD-SOBQ veya öksürük skorları) ve advers olaylar yer alır.

Kılavuz Komite Sonuçları: Komitenin yaklaşık üçte biri pirfenidon lehine veya aleyhine oy kullanmaktan, yetersiz kanıt öne sürerek çekimser kalmış ve önceden belirlenmiş oylama kurallarına göre bir araştırma önerisi vermiştir. Pirfenidon lehine veya aleyhine oy vermeye istekli olan komite üyeleri arasında pirfenidon lehinde oybirliği olmuştur. Kılavuz komitesi bir bütün olarak pirfenidonun, İPF dışı PPF için umut verici bir tedavi olduğunu kabul etmiş, ancak iki önemli endişeyi dile getirmiştir. İlk olarak, kesin olarak tanımlanmayan fibrotik uİAH dışında bir İAH'na bağlı PPF'si olan sadece 127 hastadan elde edilen kararları bilgilendiren tahmini etkilerin olmasından endişe duyuyorlardı. İkincisi, özellikle uİAH'ı olan hastalara ilişkin bir öneride bulunmaları durumunda, bunun klinisyenleri tedaviye başlamadan önce altta yatan İAH tipini kesin olarak belirlemeye çalışmaktan caydırabileceğinden ve verilerin böylesine büyük bir paradigma değişikliğini garantilemek için yetersiz olmasından endişe duyuyorlardı.

Nintedanib: *İPF dışında fibrotik İAH için standart tedavide başarısız olan hastalarda PPF tedavisi için nintedanib'i öneriyoruz (koşullu öneri, düşük kalite kanıt).*

Açıklamalar: Standart yönetim hastadan hastaya farklı olacaktır. Birçok hastada başlangıçtaki hastalığı stabilize etmek veya tersine çevirmek amacıyla immünosupresif tedavi olacaktır, ancak bu bir ön koşul değildir, çünkü bazı hastalarda standart tedavi antijen iyileştirme veya gözlem olabilir. Bunun yanı sıra, birçok İAH'da standart bakım için kanıta dayalı rehberliğin eksik olduğu kabul edilmelidir; bu nedenle, bakım standardı bölgeden bölgeye değişebilir.

ERİŞKİNLERDE İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

PPF gösteren belirli non İPF İAH tiplerinde nintedanib'in etkililiği, etkililiği ve güvenliği hakkında araştırma yapılmasını öneriyoruz.

Arka Plan: Nintedanib, pirfenidon gibi İPF'de hastalık ilerlemesini yavaşlatan başka bir antifibrotik ajandır. Daha önceki kılavuzlarda İPF tedavisi için önerilen, fibrogenezde yer alan yolakları bloke eden oral hücre içi tirozin kinaz inhibitörüdür.

Komite, "PPF'li hastalar nintedanib ile tedavi edilmeli mi?" diye sormuştur. Pek çok farklı İAH tipinin PPF'yi gösterebileceği göz önüne alındığında, bu soru, yukarıdaki pirfenidon bölümünde açıklanan aynı sekiz spesifik İAH tipi için de sorulmuştur. Kritik sonuçlar arasında mortalite ve hastalık progresyonu (FVC'deki değişiklik tarafından belirlenir) yer alır. Önemli sonuçlar solunum semptomlarını (King's Short Interstitial Lung Disease Questionnaire'deki değişikliklerle belirlenir) ve AE'leri içeriyordu.

Kılavuz Komite Sonuçları: PPF'li hastalarda nintedanib için koşullu bir öneride bulunma kararı iki ana faktöre dayanmaktadır:

- 1) FVC'nin yıllık düşüşü olarak ölçülen hastalık ilerlemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ve
- 2) AE'ler ilacın kesilmesiyle geri döndürülebilir.

Not olarak, komite, tedavinin etkilerinin altta yatan İAH'nin tipine bağlı olarak değişebileceğini ve yönetimin gelecekte altta yatan İAH'ye dayalı olabileceğini kabul etmiştir; ancak şimdilik, bu tür bir hedefli yaklaşımı desteklemek için yeterli veri yoktur. Bu nedenle komite, belirli İAH tiplerine bağlı PPF'li hastalarda nintedanib'in etkinliğini, etkililiğini ve AE'lerini araştırmak için bir araştırma önerisinde bulunmuştur.

Gelecekteki Yönlendirmeler

PPF'de antifibrotik tedavi ile ilgili araştırma ihtiyaçları yukarıda açıklanmıştır. Ek ihtiyaçlar şunları içerir:

-Tetikleyiciler, genetik yatkınlık ve vasküler remodellingin rolü dahil olmak üzere, farklı etyolojilere sahip İAH'si olan bir hasta alt kümesinin, başlangıç tedavisine rağmen nispeten kısa bir süre içinde ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir fibrotik fenotip geliştirmesinin nedenlerini belirleyin.

ERİŞKİNLERDE İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS(GÜNCELLEME) ve PROGRESİF PULMONER FİBROZİS (ATS/ERS/JRS/ALAT KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU)

-Periferik kan ve BAL sıvısının proteomik analizleri ve transkriptomik çalışmalar ile kolaylaştırılabilecek PPF riski taşıyanları belirlemek için serum biyobelirteçlerini doğrulayın.

-Büyük HRCT veri setlerinden geliştirilen, hastalık örüntüsü tanıma, prognoz ve ilerlemeyi tanımlama ve tesadüfen tespit edilen intertisyel akciğer anormalliklerinin karakterizasyonu için faydalı olabilecek dönüşümlü network ağlarını (örneğin makine ve derin öğrenme algoritmaları) doğrulayın.

-PPF'yi gösterebilen çeşitli İAH türlerinde kortikosteroidler ve immünosupresanlar ile ilgili olarak antifibrotik ilaçların zamanlaması ve dizisi ile ilgili araştırmalara öncelik verin.

SONUÇLAR

Uluslararası, çok disiplinli bir uzman komitesi UIP'nin radyolojik ve histopatolojik özelliklerini, İPF için tanısal testleri ve İPF'de GÖR tedavisini tanımlamıştır. Komite ayrıca PPF'yi; PPF'nin fizyolojik, radyolojik ve histopatolojik özelliklerini tanımlamış; ve PPF'nin antifibrotik tedavisini ele almıştır. İPF tanısına ilişkin iki özel soru, İPF tedavisine ilişkin iki özel soru ve PPF için farmakoterapiye ilişkin iki özel soru, kanıta dayalı, dereceli önerilerle yanıtlanmıştır. Bu öneriler zorunlu değildir, çünkü tüm benzersiz klinik durumları açıklayamazlar ve yeni kanıtlar yayınlandıkça yeniden gözden geçirilmelidirler. Bu kılavuz, ATS Kalite Geliştirme ve Uygulama Komitesi tarafından gözden geçirilmiştir; tavsiyelerin hiçbirinin performans ölçümleri için uygun hedefler olmadığı belirlenmiştir.