

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF'li 6 yaş ve üstü, FEV₁ değeri %60'dan fazla olan hastalarda akciğer fonksiyonundaki kaybı önlemek amacı ile uzun süreli ibuprofen kullanılabilir ancak rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur.
- Astım olmayan kistik fibrozisli hastalarda, akciğer fonksiyonlarını iyileştirme ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile rutin inhale kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.
- Astım ve ABPA olmayan KF li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.
- Çalışma ve hasta sayısının azlığı nedeni ile KF'li 6 yaş ve üstü hastalar için akciğer fonksiyonundaki kaybı yavaşlatmak amacı ile lökotrien antagonistlerinin uzun süreli kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir.
- KF'li hastalar için akciğer fonksiyonundaki kaybı yavaşlatmak amacı ile uzun süreli kromolin kullanılması ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Kistik fibrozisli (KF) hastaların solunum yollarında yoğun nötrofilik bir inflamasyonun olduğu bilinmektedir. İnflamasyonun enfeksiyonlar ve koyu hava yolu sekresyonu ile birlikte ilerleyici akciğer hasarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu zamana kadar çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar KF'li hastaların tedavisinde kullanılmıştır. KF'li hastalarda antiinflamatuvar tedavi ile ilgili kesin endikasyonlar mevcut olmamakla birlikte en yaygın olarak kullanılan ilaçlar makrolit grubu antibiyotikler ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Bu bölümde KF'li hastalarda kullanılmakta olan antiinflamatuvar tedaviler özetlenmiştir.

Oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

KF'te oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile ilgili olarak randomize plasebo kontrollü 3 önemli çalışma mevcuttur. Konstan ve arkadaşlarının 4 yıllık bir sürede KF'li 85 hasta üzerinde yaptığı çalışmada günde iki kez verilen oral ibuprofenin plasebo ile karşılaştırıldığı FEV₁'deki düşüşte yavaşlama sağladığı gösterilmiştir [1]. Subterapötik dozlarda ibuprofenin pulmoner inflamasyonu arttırabileceği ileri sürülmektedir. Bu

neden ile uygun serum seviyesini sağlamak ve ibuprofenin yol açabileceği renal ve gastrointestinal yan etkilerden korunabilmek amacı ile yüksek doz ibuprofen alan hastada farmakokinetik çalışmaların yapılması önerilmektedir [2-4].

Cochrane derlemesinde rutin NSAID kullanımı için yeterli çalışma olmadığı sonucuna varılmıştır [5].

Inhale steroidler

KF'te inhale kortikosteroidlerin (IKS) kullanımını değerlendiren, 4-53 yaş arası 388 hastayı içeren 7 çalışma mevcuttur [6-12]. Bu çalışmaların hiçbirinde IKS'lerin FEV₁ ya da FVC ile belirlenen akciğer fonksiyonları ya da alevlenme üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir.

Oral Steroidler

Toplam 354 KF'li çocukta sistemik steroidlerin etkinliğini değerlendiren 3 randomize çalışma mevcuttur [13-15]. Tüm çalışmalarda steroid gün aşırı olarak kullanılmıştır. Tedavi süreleri (3 hafta -4 yıl) ve hastaların yaş aralığı farklılık göstermekle birlikte oral steroid tedavisi ile akciğer fonksiyon testlerinde iki çalışmada [13,14] anlamlı, bir çalışmada da [15] hafif düzelleme saptanmıştır. Bununla birlikte oral steroid kullanan hastalarda glukoz metabolizması bozuklukları, katarakt, lineer büyümede gerilik ve *P. aeruginosa* kolonizasyonu sıklığında artma gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür.

KF akut pulmoner alevlenme tedavisinde de steroidlerin faydalı olduğuna ilişkin yeterli veri yoktur bu nedenle kullanımı önerilmemektedir [16].

Lökotrien Modifiye Edicileri

Sisteinil lökotrienlerin KF akciğer hastalığına katkısı olabileceği ileri sürülmektedir. Stelmach ve arkadaşlarını yaptıkları 12 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü, çift kör, randomize kontrollü çalışmada 20 haftalık montelukast kullanımının FEV₁'de %8'lik bir artışa neden olduğu gösterilmiştir [17]. Conway ve arkadaşlarının yaptıkları Zafirlukast çalışmasında ise akciğer fonksiyonlarında bir artış gösterilememiştir [18]. Lawrence ve Sorrel 16 hastanın dahil edildiği çalışmalarında akciğer fonksiyon testlerinde düzelmelerin yanısıra balgam üretiminde azalma olduğunu bildirmişlerdir [19].

Kromolinler

Sodyum kromoglikatin KF'li hastalarda bronşial hiperaktivite (BHR) tedavisi için kullanıldığı toplam 44 hastayı içeren 3 çalışma mevcuttur [20-22]. Bu çalışmalarda önemli bir yan etki bildirilmemekle birlikte bir yararı da gösterilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332: 848-54.
2. Kennedy MJ. Inflammation and cystic fibrosis pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 593-603.
3. Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis. *Chest* 1999; 115: 1053-8.
4. Kovesi TA, Swartz R, MacDonald N. Transient renal failure due to simultaneous ibuprofen and aminoglycoside therapy in children with cystic fibrosis. *NEJM* 1998; 338: 65-6.
5. Lands LC, Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 2: CD001505.
6. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall PET AL. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1356-62.
7. Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 124-30.
8. Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-4.
9. Schiote PO, Jorgensen M, Flensburg EW, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis: a longitudinal study of immune complex activity and inflammatory response in sputum solphase of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections: influence of local steroid treatment. *Acta Paediatr Scand* 1983;72: 283-7.
10. Dauletbaev N, Viel K, Behr J, et al. Effects of short-term inhaled fluticasone on oxidative burst of sputum cells in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1150-5.
11. Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, et al. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1190-6.
12. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89: 209-14.
13. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 2: 686-88.
14. Greally P, Hussain MJ, Vergani D, Price JF. Interleukin-1a, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. *Arch Dis Child* 1994; 71: 35-9.
15. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV; Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
16. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, et al. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest* 2000; 132: 1212-8.
17. Stelmach I, Korzeniewska A, Smejda K, Jarosz I, Stelmach W. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72: 85-9.
18. Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Whitehead A. A pilot study of zafirlukast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 25-8.
19. Lawrence R, Sorrell T. Eicosapentaenoic acid in cystic fibrosis: evidence of a pathogenetic role for leukotriene B4. *Lancet* 1993; 342: 465-9.
20. Mitchell I. Sodium cromoglycate-induced changes in the dose-response curve of inhaled methacholine in cystic fibrosis. *Ann Allergy* 1985; 54: 233-5.
21. Chua HL, Walker SL, LeSouef PN, Sly PD. Comparison of efficacy of salbutamol and sodium cromoglycate in the prevention of ticarcillin induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 1993;16: 311-5.
22. Sivan Y, Arce P, Eigen H, Nickerson BG, Newth CJ. A double-blind, randomized study of sodium cromoglycate versus placebo in patients with cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 649-54.