

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Rachel Thomson (Eş başkan), Christina Thornton (Eş başkan), Timothy Aksamit, Alan Barker, Ashwin Basavaraj, Lucy Burr, Adam T. Hill, Julie Jarand, Annemarie L. Lee, Mark Metersky, Lisa Moores, Kozo Morimoto, Anne O'Donnell, Maeve Smith, Ranjani Somayaji, Gregory Tino, Lindsay Frazer-Green

Çevirenler: Kadir Burak Akgün, Mücahid Çolak, Yusuf Aydemir

Özet

Arka Plan

Bronşektazi; bozulmuş mukosiliyer klirens, kronik enfeksiyonlar, inflamasyon ve progresif hava yolu harabiyeti döngüsünü içeren, geçmeyen balgamlı öksürük, nefes darlığı ve yorgunluğa yol açan kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Uygun yönetim olmadan hastalar; artmış alevlenmeler, azalmış yaşam kalitesi, azalan akciğer fonksiyonu ve artmış mortalite riski ile karşı karşıya kalabilirler. Klinik pratikteki tedavi seçimlerinde görülen farklılıklar; hasta sonuçlarını iyileştirmek ve tüm sağlık kurumlarında standart bir bakım sunabilmek için kanıta dayalı rehberlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bulgular (Sonuçlar)

47 çalışmaya dayanarak panel; akut alevlenmelerde antibiyotik tedavisi, antibiyotik tedavisinin süresi ve yolu, uzun süreli baskılayıcı antibiyotik ve anti-inflamatuvar tedaviler, hava yolu temizleme stratejileri, hemoptizi yönetimi ve seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyonun değerlendirilmesi dahil olmak üzere temel yönetim alanlarını ele alan 13 kanıta dayalı öneri geliştirdi.

Sonuçlar (Çıkarımlar)

Tüm öneriler koşulludur ve temel olarak düşük kesinlikteki kanıtlara dayanmaktadır. Bronşektazi araştırmaları, yönetimdeki birçok belirsizliği gidermeyi hedeflemelidir ve öncelikler her bir PICO sorusu içerisinde belirlenmiştir. Doğru fenotipleme ve endotipleme; terapötik karar verme sürecine ve risk sınıflamasına rehberlik edebilir. Tedavi müdahaleleri; maliyet dahil olmak üzere potansiyel tedavi yüklerini ve yaşam kalitesi üzerindeki etkiyi dikkate almalıdır. Son olarak, multidisipliner bir yaklaşım kullanılarak hastalarla ortak karar verilmesi büyük önem taşımaktadır.

Önerilerin Özeti

Bu belgedeki öneriler, kistik fibrozis dışı bronşektazisi olan erişkinler için geçerlidir ve bundan sonra bronşektazi olarak anılacaktır (Tablo 1).

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Tablo 1. Erişkinlerde bronşektazi yönetimi için öneriler

Öneri	Öneri Derecesi	Kanıt Düzeyi
Bronşektazi akut alevlenmelerinin yönetimi için, mikrobiyolojik kültür sonuçlarına dayalı hedefe yönelik antibiyotik tedavisi öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük
Bronşektazi akut alevlenmelerinde uzun süreli antibiyotik tedavisi (örn. >10 gün) veya kısa süreli antibiyotik tedavisi (örn. <10 gün) uygulaması kararının klinik yanıtı göre verilmesini öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük
Bronşektazisi olan ve kültürde ilk kez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> üremesi saptanan hastalarda, eradikasyon tedavisi uygulanması veya uygulanmaması yönünde spesifik bir öneride bulunmuyoruz.	Yetersiz Kanıt	Çok Düşük
Sık alevlenme (örn. yılda ≥ 2) yaşayan bronşektazi hastalarında, hiç verilmemesine kıyasla uzun süreli (≥ 3 ay) inhale antibiyotik tedavisi uygulanmasını öneriyoruz	Koşullu	Düşük
Sık alevlenmesi olan erişkin bronşektazi hastalarında uzun süreli makrolid tedavisi öneriyoruz.	Koşullu	Orta
Sık alevlenmesi olan erişkin bronşektazi hastalarında uzun süreli brensocatib tedavisi öneriyoruz.	Koşullu	Orta
Sık alevlenmesi olan erişkin bronşektazi hastalarında uzun süreli atorvastatin tedavisi uygulanmamasını öneriyoruz.	Koşullu	Düşük
Hemoptizisi olan bronşektazi hastalarında traneksamik asit kullanılmasını öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük
Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği amacıyla rhDNaz kullanılmamasını öneriyoruz.	Koşullu	Düşük
Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği amacıyla nebulize hipertonic salin kullanılmasını öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük
Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği amacıyla solunum tekniklerinin (ELTGOL veya aktif solunum döngü) kullanılmasını öneriyoruz.	Koşullu	Düşük
Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği amacıyla pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) kullanılmasını öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük
Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği amacıyla yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu (HFCWO) kullanılmasını öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük
Optimal tedaviye rağmen dirençli semptomları olan lokalize hastalığı bulunan bronşektazi hastalarında, cerrahiye uygun adaylar için cerrahi rezeksiyonun değerlendirilmesini öneriyoruz.	Koşullu	Çok Düşük

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Arka Plan

Bronşektazi klinik olarak kronik öksürük ve günlük balgam üretimi ile; radyolojik olarak ise sıklıkla bronş duvarı kalınlaşmasının eşlik ettiği geri dönüşümsüz bronşiyal dilatasyon ile tanımlanır. ^(1,2) Patogenez; bozulmuş mukosilyer klirens, enfeksiyon, inflamasyon, hava yolu yeniden şekillenmesi (remodeling) ve daha fazla yapısal hasarın meydana geldiği birbirine bağımlı bir döngüyü izler ve asemptomatik radyolojik bulgulardan şiddetli "sık alevlenme" fenotiplere kadar uzanan heterojen bir hastalık spektrumu oluşturur. ⁽³⁻⁵⁾

Bronşektazi tanısı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ile doğrulanmalıdır. Yayınlanmış kohortlarda, kistik fibrozis (KF) dışı bronşektazi en sık olarak idiyopatik veya enfeksiyon sonrası nedenlere bağlanmaktadır. (6-10) Sıklıkla bildirilen diğer ilişkiler arasında tüberküloz sonrası hastalık, bağ dokusu hastalıkları, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik hava yolu hastalıkları, immün yetmezlik ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz yer alırken, daha az yaygın nedenler arasında primer siliyer diskinezi, α 1-antitripsin eksikliği ve inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunmaktadır. Önemli bir nokta olarak, idiyopatik olarak sınıflandırılan vakaların oranı büyük ölçüde değişmekte ve tanısal değerlendirmenin derinliği ve titizliğinden büyük ölçüde etkilenmektedir; eksik incelemeler muhtemelen altta yatan, potansiyel olarak tedavi edilebilir nedenleri gizlemektedir.

Bronşektazi hastalarının kapsamlı yönetimi, astım/KOAH, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer hastalığı (NTM-LD), gastroözofageal reflü ve immün yetmezlik gibi eşlik eden hastalıkları aydınlatmak ve uygun şekilde yönetmek için ayrıntılı bir tanısal incelemeyi içerir. Altta yatan spesifik hastalık süreçlerini (örneğin kistik fibrozis ile ilişkili bozukluklar ve primer siliyer diskinezi) hedefleyen yeni tedaviler ortaya çıktıkça, hastalarda doğru fenotip ve endotip tayini yapılması en iyi klinik sonuçları elde etmek adına büyük önem taşıyacaktır.

Temel yönetim ilkeleri; başlangıçtaki hastalık şiddetinin, hastalık aktivitesinin ve sağlık üzerindeki etkisinin değerlendirilmesini içerir. Bireyselleştirilmiş yönetim planları; birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları hekimleri, fizyoterapistler/solunum terapistleri, diyetisyenler/beslenme uzmanları, psikologlar ve uygun olan diğer sağlık profesyonelleri arasında multidisipliner bir yaklaşımı ve koordineli bakımı benimsemelidir.

Bronşektazi alevlenmeleri; tipik olarak antibiyotik başlanması olmak üzere tedavide değişikliğe gidilmesini gerektiren, en sık öksürükte, balgamın miktarında veya pürülansında artış ve/veya nefes darlığı ile karakterize solunum semptomlarındaki akut kötüleşmeler olarak tanımlanır. Bu alevlenmeler akciğer fonksiyon kaybını hızlandırır, yaşam kalitesini düşürür ve acil servis başvuruları, intravenöz antibiyotik kullanımları ve uzayan hastane yatışları aracılığıyla doğrudan maliyetleri artırır. Yılda üç veya daha fazla alevlenme geçiren hastalar, gelecekteki hastaneye yatış ve beş yıllık mortalite açısından en yüksek riske sahiptir; bu durum standardize edilmiş önleyici stratejilerin klinik açıdan ne kadar acil olduğunu vurgulamaktadır. ⁽¹¹⁻¹⁵⁾

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Bu rehber, bronşektazi hastalarının bakımını uyumlu hale getirmeyi, uygulama farklılıklarını azaltmayı ve giderek yaygınlaşan, yüksek yük oluşturan bu hastalık için klinik fadayı en üst düzeye çıkarmayı amaçlamaktadır. ⁽¹⁶⁾ Kistik fibrozla ilişkili bronşektazi, kapsamlı hastalığa özgü yönetim rehberlerinin mevcut olması nedeniyle bu belgenin kapsamı dışında tutulmuştur. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Yöntemler

Multidisipliner bir uzman paneli, sistematik bir kanıt inceleme süreci kullanarak bu rehberi geliştirmiştir. Bu süreç; (1) klinik soruların ve sonuçların (çıktıların) belirlenip önceliklendirilmesini (e-Tablo 1), (2) kanıtların sistematik olarak taranıp değerlendirilmesini ve (3) GRADE yaklaşımı kullanılarak kanıt düzeyinin değerlendirilip önerilerin oluşturulmasını içermektedir. ⁽²⁰⁾

Panelistlerin çıkar çatışmaları, Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Mesleki Standartlar Komitesi tarafından değerlendirilmiş; panelistlerden rehberin geliştirilme süreci boyunca olası finansal veya entelektüel çatışmalarını bildirmeleri istenmiştir (e-Ek 1).

Panel; hasta popülasyonu, müdahale, karşılaştırma ve sonuç (PICO) formatını kullanarak 8 adet soru hazırlamış (e-Tablo 1) ve sonuçları klinik karar verme süreci açısından önceden kritik veya önemli olarak derecelendirmiştir. ⁽²¹⁾ PICO temelli literatür tarama stratejisi; ilk olarak Ekim 2023'te yapılmış ve Haziran 2025'te güncellenmiş olup, PubMed üzerinden MEDLINE ve Cochrane Kütüphanesi üzerinde veri tabanına özgü yaklaşımlar kullanmıştır. Bu taramada randomize kontrollü çalışmalara öncelik verilmiş, ancak kanıt boşluklarını gidermek amacıyla gerektiğinde karşılaştırmalı non-randomize çalışmalar da dahil edilmiştir.

Tarama sonuçları, önceden belirlenmiş kriterler doğrultusunda iki aşamalı bir çalışma seçimi süreciyle birbirinden bağımsız iki farklı kişi tarafından çift kör olarak incelenmiştir. Ayrıca, önceliklendirilen sonuçlara özgü verileri dahil edilen çalışmalardan elde etmek için yapılandırılmış veri tabloları kullanılmıştır.

Kanıt düzeyi GRADE yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmiş ve bulgular; yüksek, orta, düşük veya çok düşük düzey olarak kategorize edilmiştir (e-Tablo 2). ^(22,23) Önerilerin geliştirilmesinde kanıttan karara (evidence-to-decision) çerçevelerinden yararlanılmıştır. Uzlaş; oy kullanmaya uygun panelistlerin en az %75'inin katıldığı ve öneri yönünde en az %80 oranında hemfikir olunmasını gerektiren çevrimiçi oylamalar aracılığıyla sağlanmıştır. ⁽²⁴⁾

Son metin, yayımlanmadan önce CHEST Rehber Gözetim Komitesi, kurum başkanlığı ve dergi yayın kurulu tarafından incelenmiştir.

Ayrıntılı metodoloji için e-Ek 2'ye bakınız.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Bulgular

Soru 1. Bronşektazi akut alevlenmesi olan hastalarda, başlangıç antibakteriyel tedavisi solunum yolu kültür sonuçlarına göre mi yönlendirilmelidir?

Öneri: Bronşektazi akut alevlenmelerinin yönetimi için mikrobiyolojik kültür sonuçlarına dayalı hedefe yönelik antibiyotik tedavisi öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Gerekçe

Bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ), *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte hastalarda bronşektazi akut alevlenmeleri için hedefe yönelik antibiyotik kullanımını incelemiştir; ancak bu çalışma PICO sorusunu doğrudan karşılamamıştır (e-Tablo 3).⁽²⁵⁾ Bronşektazi hastalarında balgam mikrobiyolojisi dünya genelinde değişkenlik göstermektedir ve alevlenme dönemindeki patojen, stabil dönemdeki patojenden farklı olabilmektedir.^(8,26,27)

Akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleriyle uyumlu olarak ve belirlenen dolaylı kanıtlar ve diğer rehberlerin desteğiyle panel; ideal olarak alevlenme sırasında mümkünse antibiyotik tedavisine başlamadan önce, bir balgam kültürü alınması gerektiğine karar vermiştir. Alevlenmelerde başlanacak ilk antimikrobiyal tedavi, önceki balgam kültürlerine göre belirlenmelidir (özellikle *H. influenzae*, *S. aureus* veya *P. aeruginosa* üremesi varlığında). Eğer hastanın geçmiş kültür sonucu yoksa, geniş spektrumlu ampirik tedavi başlanması uygundur. Hastaların semptomlarında 7 gün içinde iyileşme görülmelidir.

Bronşektazi alevlenmelerinde standart tedavi antibiyotiktir.^(28,29) Çocuklarda yapılan bir RKÇ; 14. günde alevlenmelerin düzelme oranının, amoksisilin-klavulanat (%65) veya azitromisin (%61) kullananlarda plaseboya (%43) kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁽³⁰⁾ Bu pediyatrik çalışma, söz konusu önerileri şekillendiren resmi erişkin kanıt tabanının bir parçası olmamakla birlikte; antibiyotik tedavisinin bronşektazide alevlenmelerin iyileşmesini sağladığına dair kavramsal bir kanıt (proof-of-concept) sunmak amacıyla alıntılanmıştır. Bu alanda erişkinlerde yapılmış randomize kontrollü çalışmaların azlığı göz önüne alındığında, pediyatrik popülasyonlardan elde edilen dolaylı kanıtlar, kesin olmasa da mevcut klinik uygulama için destekleyici bir zemin sağlamaktadır. Bu durum, kültüre dayalı seçimin ampirik tedaviden üstün olup olmadığı sorusuna yanıt vermese de; bu PICO sorusunun odak noktası olan antibiyotik seçimini iyileştirmenin klinik olarak neden anlamlı olduğuna dair temel bir gerekçe sunmaktadır. Bununla birlikte, erişkinlerde hedef ptojene yönelik yaklaşımlar ile ampirik yaklaşımları karşılaştıran doğrudan kanıtlar halen sınırlıdır; bu nedenle tedavi kararları büyük ölçüde yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalardan ziyade uzman görüşlerine, dolaylı kanıtlara ve akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerine dayanmaktadır.

İzlem gereksinimi

Antibiyotik tedavisine başladıktan sonra hastanın klinik yanıtı değerlendirilmelidir. İzlem temel olarak; öksürük, balgam miktarı veya pürülansı, nefes darlığı (dispne) ve genel olarak hastanın ifade ettiği iyileşme durumu dahil olmak üzere klinik semptomları ifade eder.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Ampirik tedaviye yanıt alınamaması; antimikrobiyal direnci ya da *P. aeruginosa* veya diğer dirençli organizmalar gibi başlanan ilk antibiyotik rejiminin yeterince kapsamadığı patojenlerle olan enfeksiyonu işaret edebilir. Tedaviden önce erken dönemde alınmış bir balgam kültürü, bu varsayımı doğrulayabilir ve (*P. aeruginosa* için) antipsödomonal bir florokinolona veya hastanın klinik durumu kötüleşmişse intravenöz tedaviye geçilmesi gibi tedavi değişikliklerine yön verebilir.

Araştırma öncelikleri

Kombinasyon antibiyotik duyarlılık testlerine veya mikrobiyom rehberliğinde tedaviye dayanan yaklaşımlar da dahil olmak üzere, ampirik tedaviye karşı hedefe yönelik antibiyotik tedavisini değerlendiren randomize çalışmalar, büyük ölçüde KF (kistik fibrozis) popülasyonlarında yürütülmüş olup net bir klinik fayda göstermemiştir. ^(31,32) Ayrıca KF'deki farklı patofizyoloji ve çalışma popülasyonları göz önüne alındığında, bu bulgular KF dışı bronşektazi hastalarına doğrudan uyarlanmamalıdır ve bu hasta grubunda gelecekte araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Baskın patojenleri belirleyecek hızlı tanı yöntemleri, kültür sonuçlarını beklemeden tedaviyi yönlendirmek adına daha zamanında karar alınmasını sağlayabilir. Gelecekteki araştırmalar, hedefe yönelik tedavinin klinik faydalarını ve maliyet-etkinliğini belirlemelidir.

Soru 2. Antibiyotik ile tedavi edilen bronşektazi akut alevlenmelerinde tedavi süresi 10 günden uzun mu yoksa 10 günden kısa mı olmalıdır?

Öneri: Bronşektazi akut alevlenmelerinde uzun süreli antibiyotik tedavisi (örn. >10 gün) veya kısa süreli antibiyotik tedavisi (örn. <10 gün) uygulaması kararının klinik yanıtı göre verilmesini öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Gerekçe

Mevcut kanıtlar, 10 günden uzun veya 10 günden kısa antibiyotik tedavilerinin birbirine net bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, hekimin klinik yanıtı göre her iki yaklaşımı da seçebileceğini belirten bu öneri oluşturulmuştur. Sistematik derlemede konuyla ilgili iki çalışma saptanmıştır (e-Tablo 4). İleriye dönük (prospektif) gözlemsel bir çalışmada, 14 günden kısa (n=132) ile 15-21 günlük (n=59) antibiyotik tedavileri karşılaştırılmıştır. ⁽³³⁾ On iki aylık takip sonucunda tedavi grupları arasında alevlenme sıklığı (%62,5'e karşı %58,6, p=0,615), hastaneye yatış (%48,3'e karşı %54,1, p=0,584) veya mortalite (%9,2'ye karşı %6,8, p=0,779) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kavramsal kanıt (proof-of-concept) niteliğindeki bir RKÇ'de ise 14 günlük intravenöz meropenem tedavisi (n=47) ile 14 günden kısa (8 veya 11 gün, n=43) İV meropenem tedavisi karşılaştırılmıştır. ⁽³⁴⁾ Bu çalışmada intravenöz antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar vermek için 7. günde (%88) ve 10. günde (%12) ölçülen balgam bakteri yükünün <10⁶ CFU/ml olması kriter olarak kullanılmıştır. Takip eden 12 ay içindeki bir sonraki alevlenmeye kadar geçen ortalama süre, 14 gün tedavi alan grupta 27,5 gün iken; 8-11 gün tedavi alan grupta 60 gün olarak bulunmuş ve 14 gün tedavi alan grupta bu sürenin anlamlı derecede daha kısa olduğu görülmüştür (p=0,003).

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Akut bronşektazi alevlenmelerinde en uygun antibiyotik süresini belirlemek için mevcut kanıtlar yetersizdir. Mevcut çalışmalar 8 ile 21 gün arasında değişen tedavi sürelerini değerlendirmiş ve gelecekteki alevlenme oranları açısından uzun süreli (>10 gün) tedavilerin kısa süreli (<10 gün) tedavilere net bir üstünlüğünü gösterememiştir. Bu nedenle, klinik yanıtla göre daha kısa tedavi süreleri tercih edilebilir. Bronşektazideki mevcut kanıtlar bir ilaç uygulama yolunun diğerine yapısal bir üstünlüğünü göstermediğinden, bu öneri hem oral hem de intravenöz antibiyotik tedavileri için geçerlidir. Dolayısıyla antibiyotik verilmiş yolunun (oral veya İV) seçimi sadece tedavi süresine göre değil; alevlenmenin şiddeti, hastanın oral tedaviyi tolere edebilmesi, önceki tedaviye verilen yanıt, mikrobiyolojik veriler ve hastaneye yatış gereksinimi gibi klinik faktörlere göre belirlenmelidir. Ayrıca klinik yanıt; öksürük, balgam miktarı ve pürülansı ve/veya nefes darlığı gibi temel semptomlardaki iyileşmeye göre değerlendirilmelidir. Ancak, yeterli klinik yanıtı belirlemek için standardize edilmiş bir zamanlama veya belirli kriterler tanımlamaya yetecek kanıt yoktur; bu nedenle değerlendirme hekimin klinik kararına bırakılmaktadır.

Araştırma öncelikleri

Başlangıçtaki hastalık şiddetini ve alevlenme şiddetini dikkate alarak, oral veya İV antibiyotik gerektiren akut alevlenmelerde tedavi süresini değerlendiren RCT'lere ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalarda, tedaviye verilen klinik yanıtı gösteren kolay erişilebilir ve objektif belirteçler (markerlar) kullanılmalıdır.

Soru 3. İlk kez *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptanan bronşektazi hastalarında eradikasyon tedavisi denenmeli midir?

Yetersiz Kanıt: Bronşektazisi olan ve kültürde ilk kez *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptanan hastalarda, eradikasyon tedavisi uygulanması veya uygulanmaması yönünde spesifik bir öneride bulunmuyoruz. (Yetersiz Kanıt).

Gerekçe

Eradikasyon, ilk üremenin ardından *P. aeruginosa* için kalıcı kültür negatifliğinin sağlanmasını ifade eder. ^(35,36) Eradikasyon tedavisinin düşünülmesinin temel nedeni; bronşektazide daha sık alevlenme, daha kötü yaşam kalitesi ve artmış sağlık hizmeti kullanımı ile ilişkili olan kronik hava yolu enfeksiyonunu önlemektir. Kistik fibrozis (KF) ile ilişkili bronşektazisi olan çocuklarda ilk *Pseudomonas* üremesine yönelik eradikasyon tedavisi yaygın olarak uygulanırken; KF dışı bronşektazisi olan erişkinlerde eradikasyonu destekleyecek çok az kanıt bulunmaktadır. ^(37,38) Klinik uygulamadaki bu temel farklılık, kistik fibrozis popülasyonlarındaki eradikasyon stratejilerini ve sonuçlarını KF dışı bronşektazi hastalarına uyarılmanın önünde büyük bir engel teşkil etmektedir. Eradikasyon tedavisine başlama kararı; mevcut veriler ile bu verilerin kısıtlılıkları, hastanın bireysel olarak göreceği potansiyel fayda ve yan etki riski göz önünde bulundurularak hasta ve hekim tarafından ortaklaşa verilmelidir.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Sistemik derlemede sadece tek bir küçük RKÇ (n=35) saptanmış olup, bu durum bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. ⁽³⁹⁾ Bu çalışma; alevlenmenin tekrarlama süresinin uzaması ile hastaneye yatış oranları ve hastanede kalış sürelerindeki iyileşmelere dayanarak eradikasyonun faydalı olduğunu gösterse de, tedavi kolundaki bazı katılımcılar nebülize tobramisin kullanımı nedeniyle bronkospazm yaşamıştır (e-Tablo 5).

Bronşektazide *P. aeruginosa* eradikasyonunu inceleyen yakın tarihli bir meta-analizde, toplam 289 hastayı içeren altı gözlemsel çalışma saptanmıştır. ⁽³⁶⁾ On ikinci aydaki eradikasyon oranı %40 olarak bulunmuştur (%95 GA %34-45, $p < 0,001$). Bu çalışmalar; sistemik ve inhale antibiyotiklerin birlikte kullanımının 1. yılda (%48, %95 GA %41-55), yalnızca sistemik antibiyotik kullanımına (%27, %95 GA %13-45) kıyasla daha yüksek bir eradikasyon oranı sağladığına işaret etmiştir. ⁽³⁶⁾

Özel popülasyonlar

Amerika Birleşik Devletleri Bronşektazi veri tabanından elde edilen veriler; balgamda yeni bir *P. aeruginosa* üremesi görülme olasılığının yıllık %3 olduğunu ve bu durumun ABD ile Avrupa'daki prevalansının %15 ile %21,8 arasında değiştiğini göstermektedir. ^(15,40,41) Bu veriler ve *P. aeruginosa* baskın enfeksiyonunun bronşektazi hastalarındaki bilinen olumsuz sonuçları göz önüne alındığında, etkili tedavilerin belirlenmesi halen bir öncelik olmaya devam etmektedir.

İzlem gereksinimi

Eradikasyon tedavisinin yönetimi, kısa ve uzun vadede fayda ve zararların takip edilmesini gerektirir. Re-enfeksiyon durumu sık görüldüğünden, klinik sonuçların değerlendirilmesinin yanı sıra düzenli mikrobiyolojik takip yapılması önemlidir. ⁽⁴²⁾ Bu derlemeye dahil edilen tek çalışma, tobramisin tedavi grubunda belirgin bronkospazm geliştiğini göstermiştir. Yan etkileri inceleyen sistematik bir derleme; bronkospazm oranlarının tobramisin grubunda %10, kontrol grubunda ise %2,3 olduğunu belirlemiştir. ⁽⁴³⁾

Araştırma öncelikleri

Bronşektazideki *P. aeruginosa* yönetimimizi iyileştirmek için gelecekteki temel araştırma öncelikleri şunları içermelidir: İlk kez *P. aeruginosa* üremesi olan erişkinlerde eradikasyon tedavisini tedavisiz izlemle karşılaştıran yeterli güce sahip RKÇ'ler, en uygun tedavi rejimlerini (antibiyotik seçimi, süresi ve veriliş yolu) belirleyen çalışmalar ve başarılı bir eradikasyonun prediktörlerini tespit eden araştırmalar. Erken tanıyı kolaylaştırmak ve tedavi kararlarına yön vermek için; yan etki profili daha düşük (daha iyi tolere edilebilen) yeni antipsödomonal ilaçlara ve kültür takip (sürveyans) programlarının uygulanabilirliği ile maliyet-etkinliği değerlendiren pratik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce belirlediğimiz katı kurallara (devrik cümle kullanmama, özne-tümleç-yüklem sıralamasına uyma, klinik netlik ve akıcılık) tamamen bağlı kalarak bu bölümü çeviriyorum. Referans numaralarını da kurala uygun şekilde, noktalama işaretlerinin hemen sonrasına üst simge olarak yerleştirdim:

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Soru 4. Sık alevlenme yaşayan bronşektazi hastalarında uzun süreli makrolid dışı antibiyotik tedavisi kullanılmalı mıdır?

Öneri: Sık alevlenme (örn. yılda ≥ 2) yaşayan bronşektazi hastalarında, hiç verilmemesine kıyasla uzun süreli (≥ 3 ay) inhale antibiyotik tedavisi uygulanmasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Düşük kanıt düzeyi).

Gerekçe

Inhale antibiyotik çalışmalarında; incelenen antibiyotikler, dozlama rejimi (sürekli veya aralıklı kullanım), uygulama cihazları, hasta popülasyonu ve balgam mikrobiyolojisi (*P. aeruginosa* veya diğer bakteriler) açısından belirgin bir heterojenlik bulunmaktadır. İn hale antibiyotiklerle yapılan çok sayıda bireysel çalışmanın sonuçları kendi içinde tutarsızdır; ancak bu çalışmalar birlikte incelendiğinde, alevlenme yaşayan hasta sayısında ılımlı bir azalma olduğu görülmektedir (1.000 hastada 92 daha az alevlenme [141 ile 33 arasında daha az alevlenme]) (e-Tablo 6).⁽⁴⁴⁻⁵³⁾

Alevlenmeler azalan yaşam kalitesi ve artan mortalite ile ilişkili olduğu için, alevlenmelerin azaltılması bronşektazi hastalarının bakımında önemli bir hedeftir.⁽¹⁾ Uzun süreli inhale antibiyotik tedavisi alevlenme sıklığını azaltabilse de; antimikrobiyal direnç, olası yan etkiler ve yüksek kalitedeki kanıtların sınırlı olması nedeniyle bu durum güçlü bir öneri yapmamızı engellemektedir.

Derlemeye dahil edilen on bir çalışmadan birinde 32 hafta boyunca oral amoksisilin kullanılmış olup, diğer tüm çalışmalarda inhale antibiyotikler incelenmiştir.⁽⁴⁴⁻⁵⁴⁾ Çalışmalarda dört farklı inhale antibiyotik araştırılmıştır: tobramisin (nebülize ve kuru toz inhaler), inhale siprofloksasin (nebülize ve kuru toz inhaler), nebülize kolistin ve nebülize gentamisin. Tüm çalışmalar alevlenme sıklığını değerlendirmiştir (takip süresi 16 ile 52 hafta arasında değişmektedir). İn hale antibiyotiklerin, alevlenme geçiren hasta sayısında azalma sağladığı görülmüştür (RR 0,83; %95 GA, 0,74-0,94) (e-Tablo 6). Kanıtlar, gruplar arasında yan etkiler açısından çok az fark olduğunu veya hiç fark olmadığını (RR 0,96; %95 GA 0,90-1,02) ve ciddi yan etkilerin nadir görüldüğünü işaret etmektedir. Uzun süreli inhale antibiyotik tedavisinde yan etkiler dikkate alınması gereken önemli bir konudur. Solunum yollarıyla ilgili en sık bildirilen yan etki olan bronkospazm, kontrol grubundaki %2,3'lük orana kıyasla tobramisin alan hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir; ancak bu vakaların çoğu hafiftir.⁽⁴³⁾ Sık görülen diğer yan etkiler arasında öksürük, tat duyusunda bozulma, nefes darlığı ve hışıltılı solunum yer almaktadır. Önemli bir nokta olarak, inhale uygulamada sistemik emilim düşük olduğundan, ototoksisite ve nefrotoksisite dahil olmak üzere sistemik toksisite belirtileri bronşektazi çalışmalarında rutin olarak bildirilmemiştir. Bununla birlikte, uzun vadeli güvenlik profili henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.^(43,55)

Sekiz çalışmada, üç farklı değerlendirme aracı kullanılarak yaşam kalitesi bildirilmiştir.^(44-47,49,51-53) Küçük çaplı bir çalışmada iyileşme görülürken, diğer tüm çalışmalar yaşam kalitesi açısından çok az fark olduğunu veya hiç fark olmadığını göstermiştir. İn hale antibiyotik kullanımıyla birlikte antibiyotik direnci geliştiği kaydedilmiştir; ancak çalışmaların heterojen olması nedeniyle bu durumun yorumlanması zordur ve konuyla ilgili daha fazla değerlendirme yapılmasına ihtiyaç vardır.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Özel popülasyonlar

Bronşektazi hastalarının altta yatan hastalık çeşitliliğinin farkında olmak önemlidir. Şu anda hangi hasta gruplarının bu yaklaşımdan fayda görebileceğini belirlemek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Araştırma öncelikleri

Kanıt temelinin sınırlı ve heterojen olması göz önüne alındığında; *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar da dahil olmak üzere iyi tanımlanmış hasta alt gruplarında uzun süreli inhale antibiyotiklerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren yeterli güce sahip RCT'ler temel araştırma öncelikleri arasında yer almaktadır. Çalışmalar; en uygun antibiyotik seçimini, dozlama rejimlerini (sürekli veya aralıklı kullanım) ve tedavi süresini değerlendirirken, aynı zamanda yan etkileri, antimikrobiyal direnç gelişimini ve yaşam kalitesi üzerindeki etkiyi de takip etmelidir. Klinik uygulamalara ve sağlık hizmeti kaynaklarının dağıtımına yön vermek amacıyla maliyet-etkinlik analizlerine ve uygulama çalışmalarına da ihtiyaç vardır.

Soru 5. Sık alevlenme yaşayan bronşektazi hastalarında uzun süreli anti-inflamatuvar tedavi kullanılmalı mıdır?

Öneri: Sık alevlenmesi olan erişkin bronşektazi hastalarında, uzun süreli makrolid antibiyotik tedavisi öneriyoruz (Koşullu öneri, Orta kanıt düzeyi).

Öneri: Sık alevlenmesi olan erişkin bronşektazi hastalarında, uzun süreli brensokatib tedavisi öneriyoruz (Koşullu öneri, Orta kanıt düzeyi).

Öneri: Sık alevlenmesi olan erişkin bronşektazi hastalarında, uzun süreli atorvastatin tedavisi uygulanmamasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Düşük kanıt düzeyi).

Gerekçe

Makrolidler, antimikrobiyal etkinliklerinin ötesinde, KOAH dahil olmak üzere obstrüktif akciğer hastalıklarında alevlenmeleri azaltmaktadır. ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Aşırı nötrofil serin proteaz (NSP) aktivasyonu, bronşektazide inflamasyona ve akciğer hasarına (yıkımına) katkıda bulunduğu gibi altta yatan inflamatuvar mekanizmaların hedeflenmesi ek tedavi fırsatları sunmaktadır. Benzer şekilde, hastalık patogeneğinde nötrofilik medyatör salınımının rolü göz önüne alındığında, statinler potansiyel bir diğer anti-inflamatuvar tedavi hedefi oluşturmaktadır; ancak mevcut kanıtlara dayanılarak şu anda önerilmemektedir.

Sistemik derlemede; önceki yıl iki veya daha fazla alevlenme geçiren bronşektazi hastalarında makrolid, azitromisin veya eritromisin kullanımını makrolid verilmeyen hastalarla karşılaştıran dört RCT, günde 10 mg ve 25 mg oral brensokatib tedavisini inceleyen iki RCT ve atorvastatini plasebo ile karşılaştıran kavramsal kanıt (proof-of-concept) niteliğinde iki küçük RCT saptanmıştır. ⁽⁵⁹⁻⁶⁶⁾

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Önceki yıl ortalama 2 veya daha fazla alevlenme geçiren hastalarda yapılan üç uzun dönem makrolid çalışmasında (24-52 haftalık takip), yıllık alevlenme sıklığının ortalama 1,01 atak azaldığı görülmüştür. ^(63,65,66) St. George Solunum Anketi (SGRQ) kullanılarak değerlendirilen yaşam kalitesinde havuzlanmış verilere göre ortalama 6,23 puanlık bir iyileşme görülmüştür; ancak güven aralığı sıfırı kestiği için bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%95 GA -12,81 ile 0,36; P=0,06). Nokta tahmini, belirlenmiş asgari klinik anlamlı farkı aşmış olsa da, istatistiksel anlamlılığın olmaması, meta-analizden yola çıkarak yaşam kalitesinde kesin bir iyileşme olduğu sonucuna varılamayacağını göstermektedir (e-Tablo 7a). Makrolidlere tedavi uyumu %96 olarak bulunmuştur. Ciddi olmayan yan etkiler makrolid alan hastalarda biraz daha fazla görülmüş olup, ciddi yan etkiler her iki grupta benzer bulunmuştur. Makrolid alan hastalarda gram-pozitif koklara karşı makrolid direncine doğru bir eğilim saptanmıştır. ^(63,65,66)

Önceki yıl 2 veya daha fazla (≥ 2) alevlenme geçiren bronşektazi hastalarında yapılan bir faz 3 çalışması (n=1721), brensokatib tedavisinin plaseboya kıyasla yıllık alevlenme oranlarını azalttığını göstermiştir. Yıllık alevlenme sayıları; 10 mg brensokatib için 1,02, 25 mg brensokatib için 1,04 ve plasebo için 1,29 atak olarak bulunmuştur (RR 0,8; %95 GA 0,7-0,9) ⁽⁶²⁾ Alt grup analizleri, tedavi etkisinde coğrafi bölgeye ve etnik kökene göre heterojenlik olduğunu göstermiştir. ⁽⁶²⁾ 25 mg brensokatib grubu; FEV1, FVC ve yaşam kalitesinde sınırda iyileşmeler gösterse de, yaşam kalitesindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ASPEN faz 3 çalışmasında, 25 mg brensokatib kolundaki katılımcıların %19,8'i başlangıçta stabil bir arka plan makrolid tedavisi almaktaydı. Keşifsel bir alt grup analizinde, brensokatibin alevlenme oranı üzerindeki etkisine dair nokta tahminleri, ek olarak makrolid kullanımından bağımsız olarak benzer bulunmuştur: makrolid alanlarda (n=114) RR:0,79 (%95 GA 0,58-1,08) iken, makrolid almayanlarda (n=461) 0,80 (%95 GA 0,67-0,95) olarak saptanmıştır. Makrolid alt grubundaki daha geniş güven aralığı, tedavi etkisinin azalmasından ziyade örneklem büyüklüğünün çok daha küçük olduğunu yansıtmaktadır. Bu alt grup analizleri keşifsel niteliktedir ve tedavi etkisinin makrolid kullanımına göre farklılık gösterdiğine dair istatistiksel bir kanıt bulunmamaktadır. Brensokatibin bir faz 2 RKÇ'sindeki balgam analizi; antimikrobiyal peptitlerin (serum lökoproteinaz inhibitörü, alfa defensin-3) arttığını, inflamatuvar kemokinlerin ve MUC5AC mütinin ise azaldığını göstermiştir. ⁽⁶¹⁾ Her iki doz da iyi tolere edilmiştir; brensokatib ile plaseboya kıyasla hafif hiperkeratoz daha sık görülmüş, ancak enfeksiyon oranları azalmıştır. Öneride DPP-1 inhibitörü sınıfı yerine spesifik olarak brensokatib belirtilmiştir; çünkü şu anda bu sınıftaki ruhsatlı tek ajan brensokatibdir ve incelenebilecek randomize kontrollü çalışma kanıtı olan tek ajan da odur. Tek bir ajanın verilerinden yola çıkarak tüm sınıf (grup) için bir etki olduğu varsayılmaz; bu nedenle diğer DPP-1 inhibitörleri klinik gelişimlerini tamamladıkça öneri yeniden değerlendirilebilir.

Bronşektazide atorvastatini inceleyen çapraz geçişli (crossover) bir çalışma, SGRQ skorlarında iyileşme (-5,62 puan; P=0,016) göstermiş, ancak Leicester Öksürük Anketi (LCQ) skorlarında bir iyileşme (ortalama fark 1,92; %95 GA -0,57 ile 4,41; P=0,12) gösterememiştir (e-Tablo 7c). ⁽⁵⁹⁾ İnflamatuvar belirteçler (CRP, nötrofil sayıları) değişmeden kalmıştır.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

İkinci bir RKÇ, atorvastatin ile plaseboya kıyasla LCQ'da daha fazla iyileşme olduğunu (ortalama fark 2,2; %95 GA 0,5-3,9; P=0,01) gösterse de, daha fazla ciddi olmayan yan etki meydana gelmiştir. ⁽⁶⁰⁾ Çelişkili sonuçlar ile alevlenmelerde azalma veya anti-inflamatuvar etkilere dair kanıt eksikliği göz önüne alındığında, atorvastatin önerilmemektedir.

İzlem gereksinimi

Makrolid kullanımıyla ilişkili QT aralığı uzaması, aritmiler ve işitme kaybı konusunda endişeler bulunmaktadır. ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ Yüksek riskli hastalarda başlangıç elektrokardiyografisi (EKG) çekilmeli ve özellikle azitromisin ile kronik tedaviye başlamadan önce mevcut işitme bozukluğu olan hastalara odyometri önerilmektedir. Makrolid dirençli tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM) ciddi bir klinik sorundur; balgam kültüründe NTM ürettiğinde kronik makrolid kullanımı kontrendikedir ve tedaviye başlamadan önce hastalar NTM açısından taranmalıdır. ⁽⁷⁰⁾

Araştırma öncelikleri

Makrolidler için daha uzun süreli kullanım (>52 hafta), alternatif dozlama rejimleri ve bakteriyel direnç üzerine çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha etkili tedavi ajanlarının geliştirilmesine yardımcı olmak amacıyla, makrolid tedavisinin alevlenmeleri azalttığı bildirilen mekanizma daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Bronşektazi ile ilişkili hava yolu hasarında inflamasyonun (nötrofilik ve eozinofilik) oynadığı temel rol göz önüne alındığında, anti-nötrofilik ve anti-eozinofilik yolları inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Statinlerin ve diğer anti-inflamatuvar ajanların bronşektazide uzun süreli kullanımı, daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca tedavilerin uygun sıralaması ve çoklu ajan rejimlerinin kullanımı dahil olmak üzere en uygun tedavi stratejilerini belirlemek için; diğer nötrofil serin proteaz ajanları da dahil olmak üzere bu ajanların tekli (monoterapi) ve kombinasyon halinde doğrudan karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Soru 6. Hemoptizisi olan bronşektazi hastalarında farmakolojik antifibrinolitik tedavi kullanılmalı mıdır?

Öneri: Hemoptizisi olan bronşektazi hastalarında traneksamik asit kullanılmasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Gerekçe

Bu öneri, bronşektazi (katılımcıların %23-32'si) dahil olmak üzere farklı etiyolojilere bağlı hemoptizisi olan erişkinlerde traneksamik asidi (TXA) değerlendiren üç küçük RKÇ'ye dayanmaktadır. ⁽⁷¹⁻⁷³⁾ Çalışmalarda TXA intravenöz, oral veya inhalasyon yoluyla uygulanmıştır; ancak birçok uzman tercih edilen yöntemin yakın izlem altında nebulizasyon yoluyla uygulama olduğu konusunda hemfikiridir. ⁽⁷⁴⁾

Toplu analizde, TXA'nın ek müdahale gereksinimini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür (RR 0,17; %95 GA 0,05-0,51). Bu durum, tedavi edilen her 1.000 hastada ek müdahaleye ihtiyaç duyan hasta sayısında 232 azalmaya karşılık gelmektedir (e-Tablo 8). Ayrıca hemoptizi miktarını azaltmış (ortalama fark -56,2 mL; %95 GA -95,5 ile -16,9) ve hastanede kalış sürelerini 1,6 gün kısaltmıştır (%95 GA -3,0 ile -0,3).

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Hemoptizinin düzelmesi TXA ile daha sık görülmüş olsa da (RR 1,44; %95 GA 0,84-2,47), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yan etkiler (örn. baş ağrısı, bulantı) hafif seyirli olup nadir görülmüştür. Çok küçük çaplı gözlemsel bir çalışmanın sonuçları da bu bulgularla tutarlı bulunmuştur. ⁽⁷⁵⁾ Bu kanıtların temel kısıtlılıkları arasında; etki tahminlerinin kesin olmamasına yol açan çok küçük örneklem boyutları ve katılımcıların heterojen hemoptizi nedenlerine sahip olması yer almaktadır.

Maliyeti nispeten düşük olsa da, imkanların kısıtlı olduğu merkezlerde TXA'ya (özellikle nebülize formlarına) erişim zor olabilir. Bu durum, hastaların sağlık hizmetlerinden eşit şekilde yararlanmasını engelleyerek eşitsizliklere yol açabilir.

Araştırma Öncelikleri

Sadece bronşektazi hastalarına odaklanan çalışmaların yapılması bir araştırma önceliğidir. TXA tedavisine dirençli (yanıtsız) hastaların tedavisi için bronşiyal arter embolizasyonu dahil olmak üzere diğer müdahalelerin etkinliği araştırılmalıdır. Gelecekteki çalışmalar; TXA'nın en uygun (optimal) dozunu, veriliş yolunu ve özellikle klinik uygulamada giderek daha sık kullanılmasına rağmen standardize edilmiş dozaj ve etkinlik verilerinden yoksun olan nebülize uygulamanın güvenliğini değerlendirmelidir.

Belirlediğimiz tüm standartlara (kurallı cümle yapısı, klinik hekim dili, üst simge yerleşimi ve sade anlatım) harfiyen bağlı kalarak bu bölümün çevirisini aşağıda sunuyorum:

Soru 7. Bronşektazi hastalarında hava yolu temizleme tedavisi reçete edilmeli midir?

Öneri: Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği için solunum tekniklerinin (yan yatış pozisyonunda açık glottis ile nefes verme [ELTGOL] veya aktif döngüsel solunum teknikleri [ACB]) kullanılmasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Düşük kanıt düzeyi).

Öneri: Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği için titreşimli pozitif ekspiratuar basınç (PEP) cihazlarının kullanılmasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Öneri: Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği için nebülize hipertonic salin kullanılmasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Öneri: Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği için yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu (HFCWO) kullanılmasını öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Öneri: Bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği için rekombinant insan deoksiribonükleaz (rhDNase) **kullanılmamasını** öneriyoruz (Koşullu öneri, Düşük kanıt düzeyi).

Gereke

Bireyselleştirilmiş ve hastanın yaşına ile eşlik eden hastalıklarına uygun bir reçete; solunum fizyoterapisti, solunum terapisti veya uygun eğitim almış diğer uygulayıcılarla işbirliği içinde hazırlanmalıdır. Başlangıç reçetesi için 12 ay içinde yeniden değerlendirme yapılmalı ve akut bronşektazi alevlenmesi sırasında veya sonrasında tedavide düzenleme yapılması düşünülmelidir.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

İnhalasyon tedavisi gibi ek tedavilere ihtiyaç duyan hastalarda zamanlama; mümkün olduğunca solunum egzersizleri, PEP veya HFCWO tedavisi ile optimize edilmelidir. Perküsyon ve vibrasyon içeren yerçekimi yardımcı drenaj ile intrapulmoner perküsif ventilasyon dahil olmak üzere diğer hava yolu temizleme tekniklerinin de klinikte reçete edilebilecek ek seçenekler olduğu kabul edilmektedir. Genel kanıt temeli büyük ölçüde belirli tekniklerin birbiriyle karşılaştırılmasıyla sınırlıdır ve kontrol grubu içeren çok az çalışma bulunmaktadır.

Solunum egzersizlerine (sadece ACB ve ELTGOL'e özgü) dair kanıtlar, süreleri değişkenlik gösteren (tek seans, 15 gün ve 12 ay) üç çalışmaya dayanmaktadır ve otojenik drenaj ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ ELTGOL kullanan tek uzun dönemli çalışmada alevlenmelerin azaldığı saptanmıştır (e-Tablo 9a). Balgam miktarındaki iyileşme, asgari klinik anlamlı farkın (6,4 g) üzerinde gerçekleşmiştir. ⁽⁷⁹⁾ Yalnızca bir çalışmada başlangıç balgam miktarı art arda 3 gün boyunca ≥ 20 ml olarak belirlenmiş olup, hiçbir çalışmada başlangıç balgam miktarına göre alt gruplara ayırma ve analiz yapılmamıştır. ⁽⁷⁷⁾ Bronşektazi hastaları arasında başlangıçtaki balgam üretiminde görülen ciddi değişkenlik göz önüne alındığında, başlangıçtaki balgam yükü farklılıkları tedaviye bağlı olarak balgam miktarında gözlemlenen azalmanın boyutunu etkileyebilmektedir. Nefes darlığı üzerinde hiçbir etki görülmemesine rağmen ⁽⁷⁸⁾, solunum semptomlarındaki değişiklikler kısa vadede (tedaviyi takip eden 2. ve 24. haftalarda) iyileşme göstermiştir. ^(76,77) Yaşam kalitesindeki iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olsa da klinik olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır. ^(76,77) Bununla birlikte, herhangi bir yan etki görülmemesi, 12 ay boyunca solunum egzersizlerine iyi uyum sağlanmasının asgari düzeyde risk taşıdığını göstermektedir. Herhangi bir ekipman gerektirmediği için uygulamanın hastaya maliyeti düşüktür.

Osilatuar PEP tedavisi, süreleri değişkenlik gösteren (tek seans, bir ay ve üç ay) üç RKÇ'de değerlendirilmiştir. ^(78,80,81) Üç aylık osilatuar PEP tedavisinin kontrol grubuna kıyasla daha az alevlenmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (RR 0,71; %95 GA 0,27-1,88). ⁽⁸⁰⁾ Öksürük semptomları ve egzersiz kapasitesi asgari 30 metrelik önemli farkın üzerinde bir iyileşme göstermiştir; ⁽⁸²⁾ ancak yaşam kalitesi üzerindeki etki netlik kazanmamıştır (e-Tablo 9b). Kısa vadede balgam hacminde küçük değişiklikler gözlenmiş olup, balgamın bakteri yükünde veya inflamatuvar hücrelerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Ekipman maliyeti cihaza göre değişeceğinden bu durumun dikkate alınması gerekir; ancak çoğu PEP cihazı taşınabilir özelliktedir ve hastanın yaşam tarzına kolayca uyum sağlayabilmektedir. Bu hasta popülasyonunda, solunum tekniklerine (yerçekimi yardımcı drenaj ve manuel teknikler ile veya bunlar olmadan uygulanan) kıyasla PEP tedavisinin daha çok tercih edildiği bildirilmiştir. ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

HFCWO iki RKÇ'de incelenmiş olup, bu çalışmalardan birinde iki farklı göğüs duvarı osilasyon tedavisi türü karşılaştırılmıştır. ^(77,86) Elli iki hafta boyunca standart tedaviye kıyasla daha az alevlenme görülmesine rağmen istatistiksel bir karşılaştırma yapılmamıştır; ayrıca 15 günlük veya 52 haftalık tedavinin semptomlar üzerindeki etkisinin ya ihmal edilebilir düzeyde olduğu ya da net olmadığı görülmüştür (e-Tablo 9c). ⁽⁸⁶⁾ Yaşam kalitesindeki iyileşmeler kısa vadede (15 günlük tedaviden sonra) klinik olarak anlamlı bulunmuşken, daha uzun vadede bu etki belirsizliğini korumuştur.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

On beş günlük tedavinin ardından balgam miktarında klinik olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. ⁽⁷⁷⁾ HFCWO ekipmanının maliyeti yüksektir (yaklaşık>10.000 ABD Doları) ve bu durum bazı hastalar için engelleyici olabilmektedir. ⁽⁸⁷⁾

Bronşektazi hastalarının hava yolu temizleme rejimlerinde mukoaktif ajanların tek başına veya solunum/öksürük manevralarına ve mekanik cihazlara ek tedavi olarak kullanımına dair kanıtlar sınırlıdır. Bununla birlikte, idiopatik bronşektazide rhDNase'ı inceleyen ve birincil sonlanım noktasının alevlenme oranı olduğu çok merkezli bir RKC (n=349); plaseboya kıyasla rhDNase alan hastalarda, hem protokolle tanımlanmış hem de tanımlanmamış alevlenmeler dahil olmak üzere alevlenme oranının sayısal ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (e-Tablo 9d). ⁽⁸⁸⁾ Akciğer fonksiyonu (rhDNase ile tedavi edilen hastalarda FEV1 düşüşü daha fazla bulunmuştur), yaşam kalitesi, hastaneye yatış oranı veya antibiyotik kullanımı dahil olmak üzere ikincil son noktaların hiçbirinde bir iyileşme görülmemiştir.

Hipertonik salin, bronşektazi hastalarında hava yolu temizliği amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Dört RKC, bronşektazi ve primer siliyer diskinezisi olan erişkinlerde hipertonik salini (%6 ve %7) izotonik salin ile karşılaştırmıştır. ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾ En uzun süreli (12 aylık plasebo kontrollü) çalışmada; hipertonik salin ve izotonik salin, öksürükle ilişkili ve hastalığa özgü yaşam kalitesinde (LCQ ve SGRQ), balgamdan patojen bakterilerin izolasyonunda ve akciğer fonksiyonlarında benzer iyileşmeler sağlamıştır (e-Tablo 9e). İki çapraz çalışmada denekler her bir tedavi için üç ay süreyle randomize edilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, yaşam kalitesi anketinin (QoL-B) Sağlık Algısı alanında izotonik saline kıyasla hipertonik salin ile iyileşme görülmesine rağmen (p=0,03), SGRQ'da (birincil sonlanım) hipertonik ve izotonik salin arasında fark saptanmamıştır. ⁽⁹²⁾ İkinci çalışmada ise, izotonik saline kıyasla hipertonik salin ile SGRQ'da, akciğer fonksiyonlarında ve yıllık alevlenme oranında iyileşmeler görülmüştür. ⁽⁸⁹⁾ Dördüncü çalışma, çapraz tasarım kullanarak hipertonik salin ile izotonik salini karşılaştırmış ve denekler her bir solüsyondan günde dört kez tedavi almıştır. Hipertonik salin daha büyük hacimde balgam çıkarılmasını sağlamış; ancak akciğer fonksiyonu veya öksürükle ilişkili yaşam kalitesi (LCQ) açısından izotonik saline kıyasla bir fayda göstermemiştir. ⁽⁹¹⁾ Genel olarak, hipertonik salinin yan etkileri izotonik saline göre daha sık görülmüştür; ancak bu yan etkiler genellikle hafif seyirli olup tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Mevcut kanıtlar hipertonik salinin izotonik saline net bir üstünlüğünü göstermediğinden her iki seçenek de kabul edilebilir niteliktedir.

Diğer mukoaktif ajanlara dair mevcut verileri inceledik; ancak genel olarak kolayca temin edilebilir olmaması nedeniyle inhale mannitol hakkında herhangi bir öneride bulunmadık. Bu makalenin yazıldığı tarihte yeterli kanıt bulunmadığından karbosistein hakkında da bir öneride bulunmuyoruz. Bronşektazide karbosisteini değerlendiren ve yakın zamanda yayımlanan RKC verileri dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan kanıtların; bu ilacın alevlenmeleri azaltma ve semptom yönetimindeki rolüne daha fazla ışık tutabileceğinin ve bu gelişen kanıt temelini değerlendirmek amacıyla gelecekteki rehber güncellemelerine dahil edilebileceğinin farkındayız. ⁽⁹³⁾

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Son olarak, panelin üç tur süren tartışma ve oylamanın ardından bu ajanın kullanımına dair %80'in üzerinde bir uzlaşıya varamaması nedeniyle, N-asetilsistein (NAC) kullanımı hakkında da bir öneride bulunmuyoruz (e-Tablo 9f). Tek bir RKÇ'de 160 hasta 12 ay boyunca oral NAC veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. ⁽⁹⁴⁾ Müdahale grubunda daha az alevlenme (her 1000 hastada 133 azalma; RR 0,85; %95 GA 0,72-0,98) görülmüş, yaşam kalitesi iyileşmiş, günlük balgam miktarında klinik olarak anlamlı bir artış (24,74 ml; 16,67-32,81 ml) sağlanmış ve *P. aeruginosa* üremesinde azalma saptanmıştır. Tedaviye bağlı ve ciddi yan etkiler ihmal edilebilir düzeyde bulunmuştur. Ancak bu kanıtların düzeyi çok düşük olarak değerlendirilmiştir. Panel; tek bir çalışmadan elde edilen çok düşük düzeydeki kanıtların, NAC lehine koşullu bir öneriyi desteklemek için yeterli olup olmadığı konusunda ikiye bölünmüştür. Üç oylama turu boyunca koşullu bir öneriyi verilen destek %60'tan %31'e düşerken; kanıtların bir öneriyi desteklemek için yetersiz olduğunu savunanların oranı %33'ten %69'a yükselmiştir. Temel anlaşmazlık noktası; çalışma tarafından öne sürülen potansiyel klinik faydaların, "kanıt düzeyinin çok düşük olması" ve "gözlemlenen etkilerin bir öneriyi destekleyip desteklemediğine dair şüpheler" dahil olmak üzere mevcut kısıtlılıklarla ne kadar dengelenebileceği üzerine odaklanmıştır.

Özel popülasyonlar

Tüm çalışmalar klinik olarak stabil durumdaki bireylerde yürütülmüştür; akut alevlenme geçiren hastalarda uygulanan herhangi bir solunum egzersizinin, PEP tedavisinin veya HFCWO'nun hiç tedavi uygulanmamasına kıyasla yaratacağı etki bildirilmemiştir. Etkinliği en üst düzeye çıkaracak yeterli ve ayarlanabilir reçetelerin sağlanması için bu tekniklerin uygulanması klinisyen ile hasta eğitimini gerektirse de, yöntemlerin tümü hastalar için kabul edilebilir seçenekler olarak değerlendirilmektedir. HFCWO; solunum egzersizleri veya PEP tedavisi gibi diğer seçeneklere kıyasla daha az efor gerektiren daha pasif bir teknik olup, bu durum hastanın tedaviye uyumunu olumlu yönde etkileyebilmektedir.

İzlem gereksinimi

Bir hava yolu temizleme tedavisi biçimi olarak solunum egzersizleri, PEP ve HFCWO kullanımıyla ilişkili yan etki bildirimleri çok nadirdir. Yorgunluk seviyeleri üzerindeki etkisi bilinmemekle birlikte, hiçbir teknikte nefes darlığının artmadığı görülmüştür. Bu durum, tedavi sırasında özel bir klinikte monitörizasyona ihtiyaç olmadığını göstermektedir.

Araştırma öncelikleri

Gelecekteki araştırmalar; solunum egzersizlerinin (otojenik drenaj dahil), PEP tedavisinin ve HFCWO'nun uzun dönemli etkilerine odaklanmalı ve akut bronşektazi alevlenmesi geçiren bireyleri de çalışmalara dahil etmelidir. Bu tedavilerin alevlenme oranları, semptomlar, yaşam kalitesi de dahil olmak üzere diğer standardize edilmiş hasta bildirimli sonuçlar ve hasta deneyimi sonuç ölçümleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Nebülize mukoaktif ajan kullanan hastaların maruz kaldığı belirgin tedavi yükü göz önüne alındığında; bu ajanların uzun süreli kullanıldıklarında ve farmakolojik olmayan hava yolu temizleme yöntemleriyle birlikte uygulandıklarında sağlayacakları potansiyel faydayı daha iyi belirleyebilmek için yüksek kaliteli kanıtlara ihtiyaç vardır.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Son olarak gelecekteki çalışmalar; etkinlik ve güvenlik sonuçlarını dikkatle değerlendirirken, çalışma tasarımlarındaki ve hastalık fenotiplemesindeki gelişmeler ışığında oluşturulmuş spesifik dahil edilme kriterlerini kullanarak, hangi bronşektazi alt gruplarının rekombinant insan DNase (rhDNase) tedavisinden fayda görebileceğini araştırmalıdır.

Soru 8. Dirençli semptomları ve lokalize hastalığı olan bronşektazi hastalarında cerrahi rezeksiyon düşünülmeli midir?

Öneri: Optimize edilmiş tıbbi tedaviye rağmen dirençli semptomları ve lokalize hastalığı olan bronşektazi hastalarında, uygun cerrahi adaylar için cerrahi rezeksiyonun düşünülmesini öneriyoruz (Koşullu öneri, Çok düşük kanıt düzeyi).

Gerekçe

Klinisyenler öncelikle; rehberde uygun olarak verilen farmakolojik tedaviye ve hava yolu temizleme tekniklerine rağmen kronik semptomların (örn. öksürük, balgam miktarı ve/veya hemoptizi) hasta için hala yük oluşturmaya devam ettiğini doğrulamalıdır. Cerrahiye yönlendirme işlemi en çok; hastalığı bir veya komşu iki lob ile sınırlı olan, akciğer fonksiyonları korunmuş ve perioperatif riski kabul edilebilir düzeydeki hastalar için uygundur. Yaygın, kistik veya iki taraflı (bilateral) hastalığı, şiddetli KOAH'ı veya belirgin kırılganlığı olan hastaların cerrahiden fayda görme ihtimali düşüktür. Cerrahi müdahale en iyi; minimal invaziv yaklaşımlar, perioperatif pulmoner rehabilitasyon ve multidisipliner takip imkanı sunabilen, vaka sayısı yüksek bir göğüs cerrahisi merkezinde deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirilir. Kanıtların kısıtlılıkları arasında; geriye dönük gözlemsel serilere dayanılması, "dirençli" tanımının heterojen olması ve randomize karşılaştırma gruplarının bulunmaması yer almaktadır. Klinisyenler hastalara; beklenen kazanımların kanıtlanmış bir sağ kalım faydasından ziyade, temelde semptomların hafiflemesi ve alevlenmelerin azalmasıyla ilgili olduğu konusunda gerçekçi danışmanlık vermelidir.

İngiltere'de 393 hastayı kapsayan geçmiş bir kohort çalışmasında, elektif rezeksiyonun konservatif yönetime kıyasla bronşektaziye özgü mortaliteyi azalttığı ve hastalığın kalıcı olarak daha hafif bir seyre geçmesini sağladığı görülmüştür (e-Tablo 10).⁽⁹⁵⁾ Buna karşılık, Nijerya'daki bir vaka serisi, ileri evre hastalıkta acil cerrahi uygulandığında ortaya çıkan riskleri vurgulamıştır. Operatif mortalitenin %15'e yaklaştığı ve hayatta kalanların beşte birinde daha önce sağlıklı olan loblarda nüks görüldüğü bu çalışma, zamanında yapılan elektif yönlendirmenin öneminin altını çizmektedir.⁽⁹⁶⁾ Türkiye'ye ait bir kayıt (veri tabanı) çalışması, cerrahinin genel sağ kalıma bir katkısı olmadığını; ancak hayatı tehdit eden hemoptizi için %5'in altındaki perioperatif mortalite ile yegâne kesin tedavi yöntemi olduğunu doğrulamıştır.⁽⁹⁷⁾ Birlikte değerlendirildiğinde bu çalışmalar; deneyimli merkezlerde özenle seçilmiş hastalara uygulanan elektif rezeksiyonun düşük riskle kalıcı semptom rahatlaması ve mikrobiyolojik fayda sağlayabileceğini, buna karşın acil şartlarda veya yaygın hastalıkta uygulanan cerrahide klinik sonuçların kötüleştiğini göstermektedir. Kanıtlar; heterojen endikasyonlara ve heterojen klinik sonuç tanımlarına sahip, randomize olmayan tek merkezli kohortlardan elde edildiği için kanıt düzeyi çok düşüktür; bu durum koşullu bir öneri sunulmasını ve karar verme sürecinin bireyselleştirilmesini gerektirmektedir.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Özet

Bronşektazi tedavisinin temel amaçları, günlük semptomların iyileştirilmesi ve alevlenme sıklığının azaltılmasıdır. Panel önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Öneriler koşulludur ve temel olarak düşük düzeyli kanıtlara dayanmaktadır. Bronşektazi araştırmaları yönetimdeki birçok belirsizliği gidermeyi hedeflemelidir; bu doğrultuda araştırma öncelikleri her bir PICO sorusu içerisinde belirtilmiştir. Tedaviye verilen yanıt aynı tanıya sahip hastalar arasında bile değişkenlik gösterebilse de; bronşektazinin altta yatan nedenlerinin aydınlatılması ışığında doğru fenotip ve endotip tayini yapılması; tedavi seçimine, risk sınıflandırmasına ve klinik karar verme sürecine rehberlik edebilir. Tedavi müdahaleleri planlanırken; maliyet dahil olmak üzere olası tedavi yükleri ve yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkiler mutlaka dikkate alınmalıdır. Son olarak, multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek hastalarla birlikte "ortak karar verme" sürecinin işletilmesi büyük önem taşımaktadır. Hasta temsilcileri bu rehberin hazırlanma sürecine dahil edilmemiştir. Bronşektazi ile ilgili gelecekteki çalışmalar, hastalığı bizzat yaşayan kişilerin bakış açılarının sürece dahil edilmesinden fayda sağlayacaktır.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

Referanslar

1. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2024;63(6).
2. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022;10(3):298-306.
3. Chotirmall SH, Chalmers JD. The Precision Medicine Era of Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(1):24-34.
4. Long MB, Chotirmall SH, Shteinberg M, Chalmers JD. Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease. *Lancet Respir Med*. 2024;12(11):901-914.
5. Metersky ML, Barker AF. The Pathogenesis of Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022;43(1):35-46.
6. Krishnan S, Dhar R. Bronchiectasis Epidemiology and Risk Factors. *Current Pulmonology Reports*. 2023;12:1-8.
7. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017;151(5):982-992.
8. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):83.
9. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, et al. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*. 2016;21(8):1376-1383.
10. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764-1770.
11. Chalmers JD, Mall MA, McShane PJ, et al. A systematic literature review of the clinical and socioeconomic burden of bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33(173).
12. Aliberti S, Lonni S, Dore S, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1113-1122.
13. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, et al. Characterization of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1410-1420.
14. Loebinge MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34(4):843-849.
15. Aksamit TR, Locantore N, Addrizzo-Harris D, et al. Five-Year Outcomes among U.S. Bronchiectasis and NTM Research Registry Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(1):108-118.
16. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142(2):432-439.
17. Burgel PR, Southern KW, Addy C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros*. 2024;23(2):187-202.
18. Goetz DM, Brown RF, Filigno SS, et al. Cystic fibrosis foundation position paper: Redefining the CF care model. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024;23(6):1055-1065.
19. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):344-354.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

20. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-382.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
22. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406.
23. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-735.
24. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *Bmj.* 2016;353:i2016.
25. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis. *Chest.* 2006;130(5):1503-1510.
26. De Angelis A, Johnson ED, Sutharsan S, Aliberti S. Exacerbations of bronchiectasis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(173).
27. Gao Y, Richardson H, Dicker AJ, et al. Endotypes of Exacerbation in Bronchiectasis: An Observational Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2024;210(1):77-86.
28. Chalmers JD, Haworth CS, Flume P, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2025;66(6).
29. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019;74(Suppl 1):1-69.
30. Goyal V, Grimwood K, Ware RS, et al. Efficacy of oral amoxicillin-clavulanate or azithromycin for non-severe respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-1): a multicentre, three-arm, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):791-801.
31. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9484):463-471.
32. Plant BJ, Einarsson GG, Deasy KF, et al. Cystic Fibrosis Microbiome-directed Antibiotic Therapy Trial in Exacerbations Results Stratified (CFMATTERS): results of a multicentre randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2025;66(2).
33. Scioscia G, Amaro R, Alcaraz-Serrano V, et al. Clinical Factors Associated with a Shorter or Longer Course of Antibiotic Treatment in Patients with Exacerbations of Bronchiectasis: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2019;8(11).
34. Bedi P, Cartlidge MK, Zhang Y, et al. Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy for bronchiectasis based on bacterial load: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2021;58(6).
35. Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2005;4:49-54.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

36. Conceição M, Shteinberg M, Goeminne P, Altenburg J, Chalmers JD. Eradication treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024;33(171).
37. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):395-400.
38. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(10):1640-1650.
39. Orriols R, Hern, o R, Ferrer A, Terradas S, Montoro B. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration.* 2015;90(4):299-305.
40. Dean SG, Blakney RA, Ricotta EE, et al. Bronchiectasis-associated infections and outcomes in a large, geographically diverse electronic health record cohort in the United States. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):172.
41. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):637-649.
42. Yum HK, Park IN, Shin BM, Choi SJ. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Chronic Lung Diseases: Relapse or Reinfection? *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;77(4):172-177.
43. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014;44(2):382-393.
44. Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(1).
45. De Soyza A, Aksamit T, el TJ, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2018;51(1).
46. Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother.* 2005;39(1):39-44.
47. Haworth C. Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: Results of two randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. *Lancet Respiratory medicine.* 2024.
48. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):213-226.
49. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):975-982.
50. Loebinge MR, Polverino E, Chalmers JD, et al. Efficacy and safety of TOBI Podhaler in *Pseudomonas aeruginosa*-infected bronchiectasis patients: iBEST study. *Eur Respir J.* 2021;57(1).

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

51. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):491-499.
52. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(9):812-817.
53. Terpstra LC, Altenburg J, Bronsveld I, et al. Effects of long-term tobramycin inhalation solution (TIS) once daily on exacerbation rate in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res*. 2022;23(1):330.
54. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxycillin in purulent bronchiectasis. *Q J Med*. 1990;76(280):799-816.
55. Cordeiro R, Choi H, Haworth CS, Chalmers JD. The Efficacy and Safety of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Bronchiectasis in Adults: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2024;166(1):61-80.
56. Cao Y, Xuan S, Wu Y, Yao X. Effects of long-term macrolide therapy at low doses in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1289-1298.
57. Nakamura K, Fujita Y, Chen H, et al. The Effectiveness and Safety of Long-Term Macrolide Therapy for COPD in Stable Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2023;11(4).
58. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102095.
59. Bedi P, Chalmers JD, Graham C, et al. A Randomized Controlled Trial of Atorvastatin in Patients With Bronchiectasis Infected With *Pseudomonas Aeruginosa*: a Proof of Concept Study. *Chest*. 2017;152(2):368-378.
60. Mandal P, Chalmers JD, Graham C, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet respiratory medicine*. 2014;2(6):455-463.
61. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2127-2137.
62. Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, et al. Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2025;392(16):1569-1581.
63. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251-1259.
64. Diego AD, Milara J, Martinez-Moragón E, Palop M, León M, Cortijo J. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2013;18(7):1056-1062.
65. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1260-1267.
66. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):660-667.
67. Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1173-1180.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

68. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1(2):121-128.
69. Shim SR, Lee Y, In SM, et al. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2024;14:183.
70. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56(1).
71. Bellam BL, Dhibar DP, Suri V, et al. Efficacy of tranexamic acid in haemoptysis: A randomized, controlled pilot study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016;40:80-83.
72. Tscheikuna J, Chvaychoo B, Naruman C, Maranetra N. Tranexamic acid in patients with hemoptysis. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(4):399-404.
73. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein Shochet G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2018;154(6):1379-1384.
74. Gopinath B, Mishra PR, Aggarwal P, et al. Nebulized vs IV Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2023;163(5):1176-1184.
75. Márquez-Martín E, Vergara DG, Martín-Juan J, Flacón AR, Lopez-Campos JL, Rodríguez-Panadero F. Endobronchial administration of tranexamic Acid for controlling pulmonary bleeding: a pilot study. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2010;17(2):122-125.
76. Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell M. Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2018;51(1).
77. Nicolini A, Cardini F, Landucci N, Lanata S, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med.* 2013;13:21.
78. Santos MD, Milross MA, McKenzie DK, Alison JA. Bubble-positive expiratory pressure device and sputum clearance in bronchiectasis: A randomised cross-over study. *Physiother Res Int.* 2020;25(3):e1836.
79. Herrero-Cortina B, Alcaraz-Serrano V, Torres A, Polverino E. Reliability and Minimum Important Difference of Sputum Weight in Bronchiectasis. *Respir Care.* 2020;65(10):1478-1487.
80. Murray MP, Pentl, JL, Hill AT. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2009;34(5):1086-1092.
81. Tambascio J, de Souza HCD, Martinez R, Baddini-Martinez JA, Barnes PJ, Gastaldi AC. Effects of an Airway Clearance Device on Inflammation, Bacteriology, and Mucus Transport in Bronchiectasis. *Respir Care.* 2017;62(8):1067-1074.
82. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446.
83. Eaton T, Young P, Zeng I, Kolbe J. A randomized evaluation of the acute efficacy, acceptability and tolerability of flutter and active cycle of breathing with and without postural drainage in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2007;4(1):23-30.
84. Patterson JE, Bradley JM, Hewitt O, Bradbury I, Elborn JS. Airway clearance in bronchiectasis: a randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus Acapella. *Respiration.* 2005;72(3):239-242.

Erişkin Hastada Bronşektazi Yönetimi: Amerikan Göğüs Hastalıkları Hekimleri Koleji (CHEST) Klinik Uygulama Rehberi

85. Silva YR, Greer TA, Morgan LC, Li F, Farah CS. A Comparison of 2 Respiratory Devices for Sputum Clearance in Adults With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respir Care*. 2017;62(10):1291-1297.
86. Nicolini A, Grecchi B, Banfi P. Effectiveness of two high-frequency chest wall oscillation techniques in patients with bronchiectasis: a randomized controlled preliminary study. *Panminerva Med*. 2022;64(2):235-243.
87. Camacho Urribarri ME, Becker BC, Murray AC. Impact of High-Frequency Chest Wall Oscillation on Health Care Resource Use and Economic Outcomes in Adult Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in the United States: A Pre-Post Cohort Analysis. *CHEST Pulmonary*. 2024;2(1).
88. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998;113(5):1329-1334.
89. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831-1835.
90. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106(5):661-667.
91. Herrero-Cortina B, Alcaraz V, Vilaró J, Torres A, Polverino E. Impact of Hypertonic Saline Solutions on Sputum Expectoration and Their Safety Profile in Patients with Bronchiectasis: A Randomized Crossover Trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2018;31(5):281-289.
92. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
93. Bradley JM, O'Neill B, McAuley DF, et al. Hypertonic Saline or Carbocysteine in Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2025;393(16):1565-1577.
94. Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2019;20(1):73.
95. Sanderson JM, Kennedy MC, Johnson MF, Manley DC. Bronchiectasis: results of surgical and conservative management. A review of 393 cases. *Thorax*. 1974;29(4):407-416.
96. Adebajo SA, Grillo IA, Osinowo O, Adebo OA. Suppurative diseases of the lung and pleura: a continuing challenge in developing countries. *Ann Thorac Surg*. 1982;33(1):40-47.
97. Uzel FI, Altin S, Yenturk E, Uzel B, Kutluk AC, Tuncay E. Managing Bronchiectasis: 13 Years of Experience from Sputum to Lung Transplantation. *Turk Thorac J*. 2020;21(4):261-265.