

16. Bronşektazide Profilaktik Antibiyotik Tedavisi, İn hale Antibiyotik Kullanımı ve Aşılama

Dr. Öğr. Üyesi Olcay AYÇİÇEK, Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Bronşektazide hava yolları sıklıkla patojen mikroorganizmalarla kolonizedir. Özellikle *P. aeruginosa* ile kolonize hastalarda bronşektazi daha yaygın ve yaşam kalitesi daha kötüdür. Bu hastalarda hastaneye yatışlar daha fazla ve pulmoner fonksiyonlarda bozulma daha hızlıdır. Sık alevlenme ile başvuran (yılıda üç veya daha fazla) hastalarda uzun süreli oral veya inhale antibiyoterapilerin etkinliği birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Çalışmalar, bronşektazide kolonize bakterilerin mümkünse eradikasyonu, hiç olmazsa kolonize bakteri yoğunluğunun azaltılması ile alevlenme oranlarında ve balgam üretiminde azalma sağlandığını ve dolayısı ile yaşam kalitesinde olumlu yönde etkilenme olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak bronşektazide maksimum tedavi uygulamalarına rağmen semptomları ve atak sayıları azaltılamayan, yılda üç veya daha fazla atak geçiren hastalarda kılavuz önerileri doğrultusunda uzun süreli antibiyoterapilerin kullanımı önerilmektedir.

1. GİRİŞ

Bronşektazi, bronş duvarlarının geri dönüşümsüz dilatasyonu ve aşırı mukus üretimi ile karakterize kronik bir akciğer hastalığıdır. Bronşektazide normal mukoza bütünlüğünün bozulması, silia kaybı ve buna bağlı olarak mukosilier fonksiyonların bozulması hava yollarında bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır. Bu durum enfeksiyonun, inflamasyonun ve akciğerde ilerleyici hasarın sürekliliğine neden olur. Bu kısır döngünün bozulmasında enfeksiyonların tedavisi ve dolayısıyla antibiyoterapi çok önemli bir yer tutar.

Bronşektazide antibiyoterapi iki şekilde kullanılmaktadır. Birincisi akut eksezerbasyonlara yol açan enfeksiyonların tedavisi şeklindedir. İkincisi ise stabil dönemde hava yollarında kolonize olmuş bakterilerin eradikasyonunu veya azaltılmasını sağlayan profilaktik uzun süreli antibiyoterapidir. Bu bölümde profilaktik antibiyoterapi üzerinde durulacaktır.

2. PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bronşektazide hava yollarının patojenik mikroorganizmalarla kolonizasyon insidansı %64 olarak bildirilmiştir (1). Bu çalışmada en sık izole edilen patojenler *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas* türleridir. *Haemophilus influenzae* ile kolonizasyon oranı %55, *Pseudomonas ssp.*'de bu oran %26 olarak saptanmıştır (1). Oliveira ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kolonizasyon oranları *Pseudomonas aeruginosa* (%63.6), *Acinetobacter baumannii* (%22.7) ve diğerleri (%13.7) şeklinde bulunmuştur (2). Sonuç olarak profilaktik tedavide antibiyotik seçimi belirtilen patojenler dikkate alınarak yapılmalıdır. İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society, BTS) tarafından 2019 yılında yayınlanan bronşektazi rehberinde, yılda üç veya daha fazla alevlenme geçiren hastalarda uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilmektedir (3). Burada amaç, solunum yollarındaki kolonizasyonu ortadan kaldırarak hastaların semptomlarının ve alevlenme

sıklığının azaltılması, sonuç olarak yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Profilaktik antibiyotikler oral, inhaler ya da daha az önerilen şekliyle intravenöz olarak kullanılabilirler. İlgili rehberlere göre antibiyotik önerisi *Pseudomonas* ile kolonize olan ve olmayan hastalar şeklinde yapılandırılmıştır (Tablo 1).

1. Oral Antibiyotikler

Bronşektazide uzun süreli oral antibiyoterapi önerileri genellikle makrolidler grubunu kapsamaktadır. Anthony ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı plasebo kontrollü çift-kör çalışmada 78 stabil bronşektazili hasta azitromisin grubu (1000 mg/hafta) ve plasebo grubu olmak üzere ayrılmış ve 12 hafta süre ile takip edilmiştir. 12 haftanın sonunda her iki gruba da plasebo verilmiş 12 hafta daha devam edilmiştir. Azitromisin grubunda 24 saatlik balgam hacmi anlamlı oranda azalmış plasebo grubunda ise artmıştır. Azitromisin ile ortalama SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) toplam puanı 12 olarak bulunmuş, 24 hafta sonunda başlangıçtan itibaren 4 puandan fazla azalma olmuştur. Plasebo grubunda ise ortalama SGRQ skoru 24 haftanın sonunda başlangıçtan itibaren 4 puandan fazla artmıştır. Akciğer fonksiyon testleri her iki çalışma fazında da önemli ölçüde değişmemiştir ve akciğer fonksiyonlarının azitromisin tedavisi sırasında ve sonraki kontrol fazı boyunca stabil kaldığı görülmüştür. Plasebo grubunda akciğer fonksiyonlarında bozulmalar gözlenmiştir; ancak bunlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Hem azitromisin hem de plasebo için 12. ve 24. haftalar arasında spirometri değerleri açısından da

anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedaviye bağlı advers olay insidansı azitromisin grubunda %9.1, plasebo grubunda %2.9 olarak bildirilmiştir. En önemli advers olay ilacının kesilmesiyle ortadan kalkan ishal olmuştur (4).

Altenburg ve arkadaşları yaptıkları plasebo kontrollü randomize, çift kör çalışmada (BAT çalışması), 83 hastaya 12 ay boyunca günde 2 kez 250 mg azitromisin ya da plasebo vermişler, çalışma sonunda azitromisin grubunda alevlenme riskinde %34 oranında azalma saptamışlardır (5). Azitromisin grubunda FEV₁ değerinde 3 ayın sonunda %1 artma, plasebo grubunda ise %0.1 oranında azalma saptanmıştır. SGRQ ve alt solunum yolu enfeksiyonu görsel analog skalası (LRTI-VAS) ile ölçülen QoL, müdahale grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme göstermiştir (5).

Bronşektazili hastalarda uzun süreli azitromisin kullanımının etkilerinin değerlendirildiği plasebo kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışma da (EMBEACE çalışması) Wong ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (6). Toplam 141 hastaya altı ay boyunca haftada üç kez 500 mg azitromisin (n= 71) veya plasebo (n= 70) verilmiş altı ay ve 12 aylık sürelerde takip edilmiştir. Altıncı ayın sonunda alevlenme oranı azitromisin grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Ancak iki grup arasında SGRQ ve FEV₁ değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. FEV₁'de ve alevlenme oranında 12 ay sonunda anlamlı bir fark saptanmamıştır (6).

Tablo 1. İngiliz Toraks Derneği (BTS) bronşektazi rehberine göre uzun süreli antibiyotik önerilen hastalar.

<i>P. aeruginosa</i> ile kolonize, yılda 3 veya daha fazla alevlenme tanımlayan hastalarda
<ul style="list-style-type: none"> • İlk seçenek olarak inhale kolistin kullan (kanıt düzeyi B) • Kolistine alternatif ikinci seçenek olarak inhale gentamisin düşün (kanıt düzeyi B) • İnhaler antibiyotiğe alternatif olarak (örneğin; inhale tedaviyi tolere edemiyorsa) oral azitromisin veya eritromisini düşün (kanıt düzeyi B) • Alevlenme sıklığı yüksek hastalarda inhale antibiyotiğe ek tedavi olarak azitromisin veya eritromisini düşünün (kanıt düzeyi D)
<i>P. aeruginosa</i> dışı mikroorganizmalarla kolonize, yılda üç veya daha fazla alevlenme tanımlayan hastalarda
<ul style="list-style-type: none"> • İlk seçenek tedavi olarak oral azitromisin veya eritromisin kullan (kanıt düzeyi A) • Azitromisine veya eritromisine alternatif ikinci basamak tedavi olarak inhale gentamisin düşünün (kanıt düzeyi B) • Makrolidleri tolere edemeyen veya bunların etkisiz olduğu hastalarda doksisisiklini bir alternatif olarak düşünün (kanıt düzeyi C)
Mikroorganizmalarla kolonizasyon yok, ancak yılda üç veya daha fazla alevlenme tanımlayan hastalarda
<ul style="list-style-type: none"> • İlk seçenek tedavi olarak oral makrolid (azitromisin veya eritromisin) kullan

Tedavide eritromisin kullanıldığı ve 117 hastanın dahil edildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (BLESS çalışması) da hastaların bir kısmına (n= 59) 48 hafta boyunca günde iki kez 250 mg eritromisin, diğer kısmına (n= 58) ise plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonunda eritromisin grubunda pulmoner alevlenmelerin sayısında ve 24 saatlik balgam üretiminde plasebo grubuna göre anlamlı oranda azalma saptanmıştır (7). Ancak çalışma eritromisinin, makrolide dirençli kommensal orofaringeal streptokokların oranını önemli ölçüde artırdığını da ortaya koymuştur.

Sonuç olarak yapılan klinik çalışmalar makrolidlerin kistik fibrozis dışı bronşektazi hastalarında alevlenme oranlarında ve balgam üretiminde azalma sağladığını dolayısı ile yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Makrolidler sadece antibakteriyel etkileri ile değil, anti-inflamatuvar etkileri ile bağışıklığı düzenleyici olarak da rol oynamaktadırlar. Bir metaanalizde bronşektazi hastalarında eritromisin ile azitromisin karşılaştırarak hangisinin daha etkili ve güvenli olduğunu araştırmış, sonuçta azitromisin kullanan hastalarda alevlenme oranının eritromisine göre anlamlı derecede daha düşük olduğu ancak azitromisinin ishal ve anormal ağrı gibi yan etkilerinin daha fazla gözleendiği saptanmıştır (8).

BTS rehberinde de *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan bronşektazili hastalarda ilk seçenek olan inhale antibiyotige alternatif olarak, *Pseudomonas* dışı mikroorganizmalarla kolonize hastalarda ise ilk seçenek olarak makrolid (azitromisin veya eritromisin) kullanımı önerilmektedir (Tablo 1).

Uzun süreli oral antibiyoterapiler konusunda yapılan çalışmalar yukarıda da örneklendirildiği gibi daha çok makrolidlerle yapılmıştır ve bu ilaçların kullanımına dair rehber önerileri yoğunluktadır. Makrolidlerin non-tüberküloz mikobakteriler (NTM) üzerine bilinen etkinlikleri nedeniyle, tedaviye başlamadan önce aktif NTM enfeksiyonu ekarte edilmelidir. Bu amaçla hastanın en az bir NTM negatif balgam kültürü olmalıdır.

Diğer yandan hastalar kullanılacak antibiyotigin yan etkilerine karşı uyarılmalı ve tedaviye başlamadan önce ilacın yan etki profiline göre ön testler mutlaka yapılmalıdır. Duyuma ve denge problemi yaşayan hastalarda makrolid kullanımı dikkatli yapılmalıdır. Özellikle azitromisin başlanacak hastalarda böbrek fonksiyon testleri önemlidir. Kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olan hastalarda azitromisin kullanımından kaçınılmalı, ilaç kullanılırken diğer nefrotoksik ilaçlar eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Yan etki sıklığı doza bağlı olduğundan BTS klavuzunda azitromisinin 250 mg, 3x/hafta dozunda başlanması önerilmekte, klinik yanıt ve gelişen yan etkilere göre dozun arttırılabileceği belirtilmektedir (3).

2. İn hale/Nebulize Antibiyotikler

İnhale antibiyotiklerin yüksek konsantrasyonlarda doğrudan enfeksiyon alanı olan akciğere uygulanması, yüksek doz sistemik antibiyoterapilere ihtiyacı azaltması ve sistemik yan etki potansiyellerinin daha az olması gibi avantajları bulunmaktadır. Bronşektazili hastalarda kronik enfeksiyonun tedavisinde etkili olduklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur ve iki büyük bronşektazi rehberinde de (ERS, BTS) bu hastalarda kullanılmaları yönünde öneriler mevcuttur (3,9).

Haworth ve arkadaşları kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan ve alevlenme için antipsödomonal antibiyotik kürünü tamamlayan hastalarda nebulize kolistin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır (10). Çalışmada 144 hastanın 73'üne altı ay boyunca günde iki kez nebulize kolistin (1 milyon IU; n= 73), 71'ine ise nebulize salin uygulanmıştır. Bu çalışmada iki grup arasında ilk alevlenmeye kadar geçen zaman kolistin grubunda 168 gün iken, plasebo grubunda 103 gün (p= 0.038) olarak bulunmuştur. Kolistin grubunda ayrıca *P. aeruginosa* yoğunluğu anlamlı azalmıştır. Çalışma, inhale kolistin bronşektazili ve kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan uyumlu hastalarda güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu kanıtlar niteliktedir (10).

Herhangi bir patojen ile enfekte bronşektazili, kronik enfeksiyonlu, spirometre yapılabilen 5-15 yaşları arasındaki çocuklarda Twiss ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nebulize gentamisin FEV₁, hastanede kalış zamanı, balgamdaki bakteri yoğunluğu, balgam enflamatuvar belirteçleri, ek antibiyotik kullanımı ve semptom şiddetleri üzerine etkisi araştırılmıştır (11). Çalışma, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olarak yapılmış, 12 haftalık nebulize plasebo/gentamisin uygulamasını altı haftalık washout ve 12 haftalık gentamisin/plasebo çaprazlama çalışması şeklinde dizayn edilmiştir. Çalışmayı 15 çocuk tamamlayabilmiş, gentamisin ve plasebo arasında ortalama FEV₁ veya yıllık hastaneye başvuru oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak balgamda *Haemophilus influenzae* üreme oranı (%80'e karşı %27, p= 0.002) ve bakteri yoğunluğu gentamisin grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Balgamda enflamatuvar belirteçler (interlökin-1β, interlökin-8 ve tümör nekroz faktörü-α) gentamisin

grubunda anlamlı oranda düşük saptanmış ancak klinik sonuçlarda büyük oranda bir iyileşme gerçekleşmemiştir (11).

Kistik fibrozis dışı bronşektazili hastalarda bir yıl boyunca uygulanan nebulize gentamisin tedavisinin etkinliğini plasebo ile karşılaştıran randomize kontrollü başka bir çalışmada 12 ay boyunca günde iki kez 80 mg nebulize gentamisin verilmiş, balgam bakteri yoğunluğunda *Pseudomonas aeruginosa* için %30,8, diğer patojenler için %92,8 oranında azalma saptanmıştır (12). Çalışmada daha az balgam pürülansı, daha fazla egzersiz kapasitesi ve daha az alevlenme saptanmış ve ilk alevlenmeye kadar geçen süre artmıştır. Gentamisin grubu Leicester Öksürük Anketi ve St. George Solunum Anketi skorlarında daha fazla iyileşme göstermiştir. Ayrıca, çalışma sonunda hiçbir *P. aeruginosa* izolatında gentamisine direnç gelişmemiştir.

Pseudomonas aeruginosa ile kolonize hastalarda inhale tobramisininin etkinliğini araştıran bir çalışmada, tobramisininin balgamda *Pseudomonas* yoğunluğunda azalma ve hastalarda klinik iyileşme sağladığını göstermiştir (13). Bu çalışmada tobramisin grubunda yan etkiler (öksürük, nefes darlığı, nonkardiyak ağrı ve hırıltı) daha çok gözlenmiştir ancak tedavi kesilmesini gerektirecek ölçüde olmamıştır. Çalışma her ne kadar tobramisininin yararlı olduğu yönünde sonuçlara varsa da çalışmacılar daha ileri inceleme gerektiği kanısına varmışlardır (13).

Loebinger ve arkadaşları tarafından yürütülen faz II, çift-kör iBEST çalışmasında *Pseudomonas* ile kolonize bronşektazi hastalarında kuru toz tobramisininin üç farklı dozu plasebo ile karşılaştırılmıştır (14). Her grupta hastalar ya sürekli ya da dögüsel olarak (değişimli 28 gün tobramisin ve plasebo) ya da 16 hafta boyunca plasebo almıştır. Sonuçta sürekli ve dögüsel tobramisininin her üç dozu da bronşektazi hastalarında *Pseudomonas* yükünü azaltmada etkili olmuştur. Ayrıca, tobramisin gruplarında alevlenme sayılarında da azalma olduğu gözlenmiştir.

BTS ve ERS rehberlerinde yılda üç veya daha fazla alevlenmesi olan hastalarda uzun süreli antibiyoterapi tavsiye edilmektedir (Şekil 1). Bronşektazili ve kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan yetişkinler için ilk seçenek olarak inhale antibiyotikler (nebulize kolistin veya gentamisin) önerilirken inhale antibiyotiğın kontrendike olduğu, tolere edilemediği veya uygulanmadığı erişkinlerde makrolidlerle (azitromisin, eritromisin) uzun süreli tedavi önerilmektedir (9). *P. aeruginosa* ile enfekte olmayan hastalarda ise

makrolidlerle (azitromisin, eritromisin) uzun süreli tedavi önerilir.

BTS rehberinin uzun süreli antibiyoterapi önerileri ERS rehberi ile benzerdir ve Tablo 1'de özetlenmiştir (3,9). BTS rehberinde de *Pseudomonas* ile kolonize hastalarda ilk seçenek nebulize kolistin iken, ikinci seçenek olarak inhale gentamisin önerilmektedir (3). *Pseudomonas* ile kolonize olmayan hastalarda ise ilk seçenek olarak oral makrolid grubu antibiyotikler olarak seçilecek ilaçlardır.

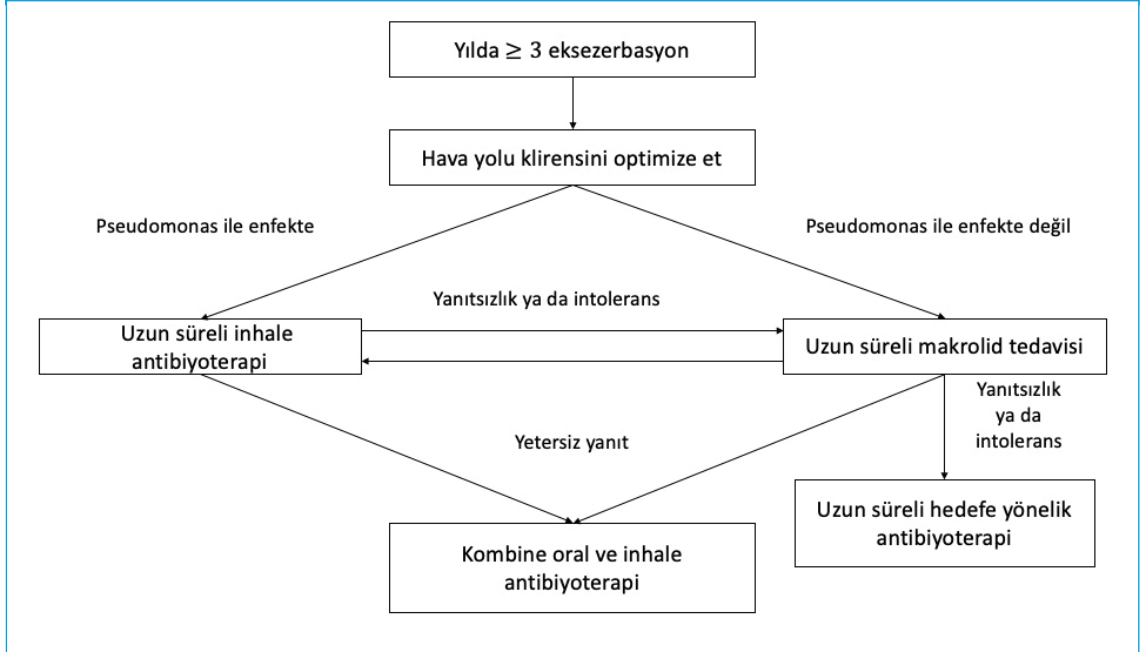
Seçilen antibiyotiğın uygulama yolu ne olursa olsun, tedaviye başlanmadan önce hava yolu klirensi iyileştirilmeli, bronşektazinin altta yatan sebebi mümkün ise tedavi edilmelidir. Tedavi başlangıcından önce ve sonra balgam kültürü çalışılması antibiyotik direncinin ve yeni kolonize mikroorganizmaların saptanması ve tedavinin yeniden şekillendirilmesi açısından önemlidir. İn hale antibiyotiğe başlanılmadan önce uygun bir yükleme dozu yapılmalıdır. Özellikle aminoglikozid grubu antibiyotiklerin nefrotoksik etkilerinden dolayı kreatinin klirensi < 30 mL/dakika olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Yine bu grup antibiyotiklerin %10-32 oranında bronkospazm yapıcı etkileri bulunmaktadır ve ilacın kullanımından önce bronkodilatör uygulanması tavsiye edilmektedir (3,9).

3. İntravenöz (IV) Antibiyotikler

Bronşektazinin uzun süreli tedavisinde IV antibiyotikler ilk seçenek olarak yer almamaktadır. BTS kılavuzunda, diğer tedavilere rağmen tekrarlayan enfeksiyonu olan ve yılda beş ya da daha fazla alevlenme geçiren hastalarda, IV antibiyotiklerin dögüsel kullanımının alevlenme sayısını ve hastanede yatış süresini azalttığı belirtilmekte ve kullanımı tavsiye edilmektedir (3). Rehberde ilk seçenek antibiyotiğın, hastanın balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığına göre belirlenmesi önerilmektedir.

Mandal ve arkadaşlarının yılda beş veya daha fazla alevlenmesi olan ve antibiyotik kürleri arasında subjektif olarak sağlık durumunun kötü olduğunu bildiren hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, hastalara sekiz haftada bir 14 günlük IV antibiyoterapi başlanmış (seftazidim + oral siprofloksasin, tazobaktam/piperasilin + oral siprofloksasin, seftazidim, seftazidim + gentamisin, aztreonam) ve hastalar bir yıl süre ile takip edilmiştir (15). Sonuçta IV antibiyotik tedavisine başladıktan bir yıl sonra alevlenme sıklığında azalma ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde (HRQoL) iyileşme saptanmıştır.

Şekil 1. Avrupa Solunum Derneği (ERS) Rehberi'ne göre uzun süreli antibiyotik önerilen hastalar.



3. ERADİKASYON TEDAVİSİ

Bronşektazi hastalarında yıllardır var olan kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunun tamamen eradike edilmesi oldukça zor gözükmeyle birlikte, bu hastalarda *P. aeruginosa* eğer ilk kez izole ediliyorsa İngiliz Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği [European Respiratory Society (ERS)] kılavuzları, tamamen eradikasyon için tedavi önermektedir (3,9). Bu durumda ilk seçenek tedavi olarak oral florokinolonları (siprofloksasin), ikinci seçenek olarak da IV-antipsödomonal tedavileri önermektedir (3,7). Şekil 2'de ERS tarafından önerilen eradikasyon algoritması verilmiştir. *P. aeruginosa* dışındaki patojenlerin ilk kez izolasyonu durumunda ise eradikasyon tedavisinin faydalı olduğunu destekleyen kanıt olmadığından önerilmemektedir (9).

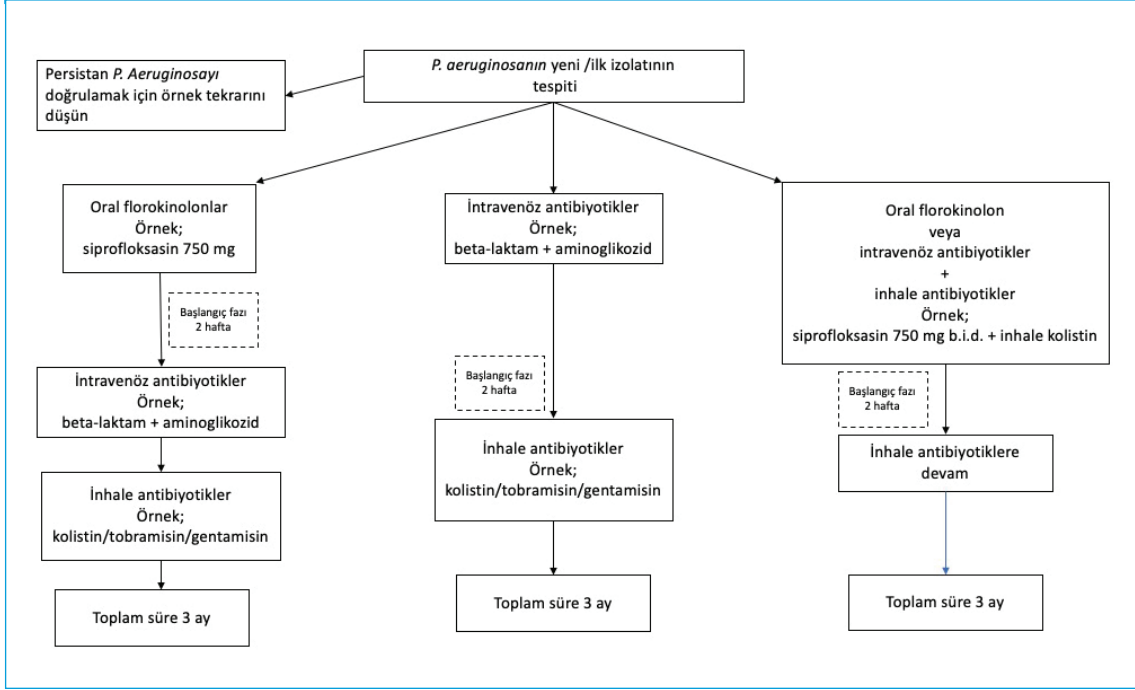
P. aeruginosa enfeksiyonunun tamamen eradike edilmesi konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Oriols ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalara 14 günlük IV seftazidim+tobramisin tedavisi verilmiş ve takiben nebulize tobramisin ile tedaviye devam edilmiştir (16). Üç aylık tedavi sonunda tedavi kolunda *P. aeruginosa* %54.5 oranında eradike edilmişken, bu oran plasebo kolunda %29.4 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde tedavi kolunda alevlenme sayıları, hastane başvuruları ve yine hastanede kalış süreleri daha az bulunmuştur.

Blanco-Aparicio ve arkadaşları da benzer şekilde kistik fibrozis dışı bronşektazili ve *P. aeruginosa* ile kolonize olan hastalarda önerilen eradikasyon protokolünü takiben inhale kolistininin etkinliğini araştırmışlardır (17). Çalışmada inhale kolistininin kronik enfeksiyonu olan hastalarda balgamı ne oranda *P. aeruginosa*'dan temizleyebildiğinin araştırılması ve alevlenmeler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma 67 hastanın dahil edildiği prospektif bir kohort çalışması şeklinde planlanmış ve sonuçta kolistin kullanılan hastaların balgamlarında *P. aeruginosa*'nın 3, 6, 9 ve 12. aylarda ortadan kaldırılma yüzdeleri sırasıyla %61,2, %50,7, %43,3 ve %40,3 olarak saptanmıştır. Bir önceki yıla kıyasla bir yıllık kolistin tedavisi sonrasında alevlenmelerde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma ile balgamında *P. aeruginosa* bulunan hastalarda inhale kolistin tedavisinin, daha önce birkaç kültürü pozitif olan hastalarda bile yüksek oranda eradikasyon sağlayabildiği ve ayrıca alevlenmelerde ve hastaneye başvurularda anlamlı azalma sağlayabildiği kanısına varılmıştır (17).

4. BRONŞEKTAZİDE AŞILAMA

Bronşektazide akut alevlenmelerin altında yatan virüsler sıklıkla koronavirüs, rinovirüs (HRV), influenza virüsü ve respiratuar sinsityal (RSV) virüstür (18). Alevlenmeler ve kronik enfeksiyonlarda en sık saptanan bakteriler ise *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella*

Şekil 2. Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin Rehberi'ne göre bronşektazi hastasında ilk kez *P. aeruginosa* saptanması durumunda izlenecek eradikasyon tedavi seçenekleri.



catarrhalis ve *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*'dır (3,19). Bronşektazide aşılamanın klinik etkilerine dair direkt veri olmamakla birlikte (20), ERS ve BTS rehberlerinde bronşektazili tüm hastalara pnömokok aşısı ve yıllık influenza aşısı önerilmiştir (3,9).

Mevcut bilgiler daha çok bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'lı hastalara aittir. Gershon ve arkadaşlarının yaptığı KOAH'lı yaşlı erişkinlerde grip ile ilişkili hastaneye yatışlara karşı mevsimsel grip aşısının etkinliğini araştıran bir çalışmada, mevsimsel grip aşısının alınması, laboratuvar tarafından onaylanmış grip ile ilişkili hastaneye yatışlarda %22 azalma ile ilişkilendirilmiştir (21). Ancak aşı etkinliğinin hastaya veya influenzaya bağlı değişkenlere göre farklılık göstermediği saptanmıştır.

KOAH hastalarında pnömoninin önlenmesinde pnömokok aşısının etkinliğini belirlemek için yapılan bir metaanalizde, KOAH'lı hastalarda polisakkarit pnömokok aşısı (PPV) veya konjuge pnömokok aşısını (PCV) kontrol veya alternatif aşı tipiyle karşılaştıran 2171 KOAH'lı katılımcıyı içeren toplam 12 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve sonuçta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aşı grubunda toplum kökenli pnömoni gelişme olasılığı daha düşük bulunmuştur (22). Çalışmada aşılamanın KOAH alevlenmesi olasılığını önemli ölçüde azalttığı da tes-

pit edilmiştir. Aynı metaanalizde farklı aşı türlerinin (23 valanlı PPV'ye karşı 7 valanlı PCV) etkinliğini karşılaştıran sadece bir çalışma mevcuttu ve sonuçta iki grup arasında toplum kökenli pnömone ve diğer tüm nedenlere bağlı mortalite, hastaneye yatış veya KOAH alevlenmesi açısından herhangi bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (22).

Sonuç olarak bronşektazide sık olarak saptanan ve alevlenmeler yoluyla hastalığın progresyonuna katkıda bulunan ve yukarıda isimleri verilen mikroorganizmalara karşı mevcut aşılamanın etkinliği konusunda neredeyse hiç veri bulunmamaktadır. Ancak diğer kronik akciğer hastalıklarında olduğu gibi bronşektazide de ilgili rehberler influenza ve pnömokok aşılarını önermektedir.

KAYNAKLAR

1. Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: Microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57:15-19.
2. Oliveira MJ, Coutinho D, Vaz D, et al. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2014; 44 (Supp 58): 25-29.
3. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74 (Supp 1): 1-69.

4. Anthony AIL, Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology* 2014; 19: 1178-82.
5. 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
6. 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.
7. 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.
8. Li W, Qin Z, Gao J et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: A systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron Respir Dis* 2018;16:1-9.
9. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.
10. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:975-82.
11. Twiss J, Stewart A, Gilchrist CA, et al. Randomised controlled trial of nebulised gentamicin in children with bronchiectasis. *J Paediatr Child Health* 2022;58:1039-1045.
12. Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 491-9.
13. Barker AF, Couch C, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-485.
14. Loebinger MR, Polverino E, Chalmers JD, et al. Efficacy of inhaled TOBI Podhaler in *P. aeruginosa* infected patients with bronchiectasis –iBEST study. *Eur Respir J* 2021; 57: 20014105.
15. Mandal P, Sidhu MK, Donaldson LS. Eight-weekly intravenous antibiotics is beneficial in severe bronchiectasis. *QJM* 2013;106:27-33.
16. Orriols R, Hernando R, Ferrer A, et al. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration* 2015; 90 (4): 299–305.
17. Blanco-Aparicio M, Canosa JLS, Paz Valino Lopez PV, et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* with inhaled colistin in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1-9.
18. Gao YH, Guan WJ, Xu G, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest* 2015; 147: 1635–43.
19. Bülbül Y, Erçen Diken Ö, Chousein EGU. Ulusal yayımlar ışığında Türkiye’de Bronşektazi. *Tuberk Toraks* 2020; 68: 48-65.
20. Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006218.
21. Gershon AS, Chung H, Porter J. Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Hospitalizations in Older Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Infect Dis* 2020; 221: 42-52.
22. Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1 (1): CD001390.