

# Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

**Çeviren: Ömer Ayten**

Daniel A. Korevaar<sup>1</sup>, Sara Colella<sup>2</sup>, Markus Fally<sup>3</sup>, Juliette Camuset<sup>4</sup>, Thomas V. Colby<sup>5</sup>, Lars Hagmeyer<sup>6,7</sup>, Juergen Hetzel<sup>8,9</sup>, Fabien Maldonado<sup>10</sup>, Antonio Morais<sup>11,12,13</sup>, Claudia Ravaglia<sup>14,15</sup>, René Spijker<sup>16,17</sup>, Sara Tomassetti<sup>15,18</sup>, Lauren K. Troy<sup>19,20</sup>, Johny A. Verschakelen<sup>21</sup>, Athol U. Well<sup>22,23</sup>, Thomy Tonia<sup>24</sup>, Jouke T. Annema<sup>1,25</sup> ve Venerino Poletti<sup>14,15,25</sup>

<sup>1</sup>Dept of Respiratory Medicine, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. <sup>2</sup>Pulmonary Unit, "G. Mazzini" Hospital, Teramo, Italy. <sup>3</sup>Dept of Respiratory Medicine, Copenhagen University Hospital – Bispebjerg and Frederiksberg, Copenhagen, Denmark. <sup>4</sup>Dept of Thoracic and Vascular Surgery, Tenon Hospital, AP-HP, Paris, France. <sup>5</sup>Dept of Laboratory Medicine and Pathology (Emeritus), Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA. <sup>6</sup>Bethanien Hospital Solingen, Clinic for Pneumology and Allergology, Center for Sleep Medicine and Respiratory Care, Solingen, Germany. <sup>7</sup>Institute of Pneumology, University of Cologne, Solingen, Germany. <sup>8</sup>Dept of Medical Oncology and Pulmonary Medicine, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany. <sup>9</sup>Dept of Internal Medicine, Division of Pneumology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland. <sup>10</sup>Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA. <sup>11</sup>Dept of Pulmonology, Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal. <sup>12</sup>Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal. <sup>13</sup>Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, University of Porto, Porto, Portugal. <sup>14</sup>Dept of Thoracic Diseases, G.B. Morgagni Hospital and University of Bologna, Forlì, Italy. <sup>15</sup>ERN-LUNG member. <sup>16</sup>Medical Library, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. <sup>17</sup>Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. <sup>18</sup>Dept of Experimental and Clinical Medicine, Careggi University Hospital and University of Florence, Florence, Italy. <sup>19</sup>Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia. <sup>20</sup>Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia. <sup>21</sup>Dept of Radiology, Pulmonary Radiology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium. <sup>22</sup>Interstitial Lung Disease Unit, Pulmonary Medicine, Royal Brompton Hospital, London, UK. <sup>23</sup>Margaret Turner Warwick Centre for Fibrosing Lung Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK. <sup>24</sup>Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland. <sup>25</sup>Shared senior authorship

Sorumlu yazar: Venerino Poletti ([venerino.poletti@gmail.com](mailto:venerino.poletti@gmail.com))

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Özet

**Amaç:** İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan hastalarda, tanı elde etmek için genellikle histopatolojik bir örnek gerekir. Cerrahi akciğer biyopsisi (CAB) referans standart olarak kabul edilir, ancak birçok hasta klinik olarak bu invaziv prosedüre uygun değildir ve advers olaylar, hastanede kalış süresi ve maliyetler önemlidir. Bu European Respiratory Society (ERS) rehberi, tanı konulmamış İAH'sı olan hastalarda doku temelli tanı elde etmede transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisinin (TBAC) rolü için kanıta dayalı klinik uygulama önerileri sunmaktadır.

**Metod** ERS Çalışma Grubu (ERS Task Force), İAH ve/veya TBAC alanındaki klinik ve metodolojik uzmanlardan oluşmaktaydı. Dört PICO (Hasta, Girişim, Karşılaştırmacı, Sonuçlar) sorusu ve iki anlatım sorusu formüle edildi. MEDLINE ve Embase'de sistematik literatür taramaları yapıldı (Haziran 2021'e kadar). GRADE (Notlandırma, Öneri, Değerlendirme, Geliştirme ve Evaluasyon) metodolojisi uygulandı.

**Sonuçlar** Tanı konulmamış İAH'ı olup, histopatolojik veri elde etme endikasyonu olan hastalarda: 1) CAB yapılması uygun görülen hastalarda ikame test olarak TBAC önerilir, 2) CAB için uygun olmayan hastalarda TBAC önerilir, 3) Bilgilendirici olmayan TBAC sonrası ek test olarak CAB önerilir 4) Bilgilendirici olmayan TBAC sonrasında ikinci bir TBAC lehinde veya aleyhinde herhangi bir öneride bulunulmamıştır ve 5) TBAC uygulayıcıları eğitim almalıdır, ancak gerekli eğitim türü için herhangi bir öneride bulunulmamıştır.

**Karar** TBAC, tanı konulmamış İAH' ı olan hastalarda önemli tanısal bilgiler sağlar. TBAC' ın tanısal değeri CAB' a göre daha düşüktür ancak TBAC ' ın CAB' a göre ciddi yan etkileri daha az ve hastanede kalış süresi daha kısadır. Kanıtların kesinliği genellikle "çok düşüktür".

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Giriş

İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH) kesin tanı, tedavi kararı ve prognozu yönlendirmek için önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalıklarının çoğunluğunda klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin multidisipliner bir tartışma (MDT) içinde birleştirilmesi tanı ile sonuçlanır [1, 2]. Bununla birlikte, bir hasta alt grubu için, bu verilere dayalı olarak yeterince güvenilir bir şekilde tanı konulamaz ve akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirmesi endike olabilir [3].

İAH'ın tanısında sitolojik veya histopatolojik bilgi elde etmek için çoklu testler kullanılabilir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) çok düşük bir yan etki oranına sahiptir, ancak tanısal değeri çoğunlukla tipik olarak intra-alveoler bozukluklarla sınırlıdır ( Örneğin. enfeksiyon, alveoler proteinoz, eozinofilik pnömoni, organize pnömoni, alveoler hemoraji ve diffüz alveolar hasar)[4]. Normal forseps ile yapılan transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) esas olarak sentrilobüler bölgeleri içeren ve "tanımlanması kolay" morfolojik değişikliklerle karakterize edilen bozukluklarda endikedir (Örneğin, Lenfanjitis karsinomatoza, sarkoidoz, organize pnömoni ve diffüz alveolar hasar) [5]. TBAB'ın komplikasyonları nadirdir, ancak tanısal değeri, küçük örnekler, örnekleme hataları ve ezilme artefaktları nedeniyle sınırlıdır. TBAB'ın özellikle usual interstisyel pnömoni (UIP) gibi karmaşık histopatolojik paternlerin tanısında sensitivitesi oldukça düşüktür[6].

Cerrahi akciğer biyopsisi (CAB) genellikle torakoskopik olarak uygulanır ve daha az invaziv yaklaşımlar yetersiz olduğunda veya mümkün olmadığında referans standart olarak kabul edilir. Alınan örnekler büyüktür ve sekonder pulmoner lobülün periferik yapılarını içerir ve ~%90'lık bir tanısal değere sahiptir [6,7]. Bununla birlikte, CAB anlamlı morbidite ve mortalite ile de ilişkilidir. Elektif prosedürlerde hastane içi mortalitenin yaklaşık %2 olduğu ve elektif olmayan prosedürlerde bu oranın anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir [8]. Birçok hasta klinik olarak bu invaziv prosedüre uygun değildir. Özellikle UIP'si olan, ileri yaşta olan, önemli akciğer fonksiyon bozukluğu olan veya İAH'ın akut alevlenmesinde olan hastalarda risk artar. Ek olarak, hastaneye yatış süresi ve ilgili maliyetler belirleyici olabilir [8, 9].

Son yıllarda, transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisinin (TBAC), CAB'a göre daha az invaziv bir alternatif olduğu saptanmıştır [10]. Bu yaklaşımla, standart TBAB'a kıyasla ezilme artefaktları olmayan daha büyük örnekler elde edilebilir. TBAC'in standardizasyonu ile ilgili konsensüs raporları ve rehberler mevcut olmasına rağmen [11-14], bugüne kadar klinik uygulamasına yönelik herhangi bir rehber bulunmamaktadır. European Respiratory Society (ERS), tanı konulmamış İAH'da TBAC'in rolü

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

hakkında kanıta dayalı klinik uygulama önerileri sağlamayı amaçlayan rehberler geliştirmek için bir Çalışma Grubu oluşturmuştur.

### **Materyal ve Metod**

#### **Amaç ve kapsam**

Bu projenin amacı, tanı konulmamış İAH 'lı hastalarda doku temelli tanı elde etmede TBAC' in rolünü değerlendirmek ve uygulama için kanıta dayalı klinik uygulama önerileri geliştirmektir. Tanısal güven, tanısal değer, tanısal doğruluk, advers olaylar ve hastaya ilişkin önemli sonuçlar açısından TBAC' in avantajları ve dezavantajları değerlendirildi ve CAB 'inkilerle karşılaştırıldı. Bu, CAB için uygun olan hastalar, CAB için uygun olmayan hastalar (örn. akciğer fonksiyon bozukluğu, hızla ilerleyen hastalık veya komorbid hastalık nedeniyle), TBAC için yüksek riskli hastalar, ilk TBAC sonucu bilgilendirici olmayan (non informative) hastalar ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) de spesifik bulguları olan hastaların dahil olduğu çeşitli alt gruplarda yapıldı.

#### **Çalışma Grubu oluşumu ve çıkar çatışması beyanı**

Çalışma grubu 16 üyeden oluşuyordu: TBAC ve/veya İAH alanında 11 klinik uzman (J.C., L.H.,J.H., F.M., A.M., C.R., S.T., L.K.T., A.U.W., J.T.A. ve V.P.), bir patolog (T.V.C.), bir torasik radyolog (J.A.V.) ve literatür incelemeleri konusunda deneyimli (D.A.K., S.C. ve M.F.) üç genç göğüs hastalıkları uzmanı (eğitimde). Bir ERS metodoloji uzmanı, tüm metodolojik adımlara (T.T.) ilişkin genel bir bakışa sahipti. Çalışma Grubu üyeleri, bu rehberin sonunda raporlanan tüm potansiyel mali çıkar çatışmalarını beyan etmişlerdir.

#### **Soruların formülasyonu**

Potansiyel rehber sorularının bir listesi (hem PICO (Hastalar, Girişim, Karşılaştırıcı, Sonuçlar) hem de anlatım soruları) iki Görev Gücü üyesi (S.C. ve V.P.) tarafından geliştirilmiştir. Bunlar daha sonra canlı bir Çalışma Grubu toplantısında (Kasım 2019, Floransa, İtalya), takibinde telefonla online Çalışma Grubu toplantısında (Kasım 2019) ve Çalışma Grubu e-posta tartışmaları aracılığıyla ayrıntılı olarak tartışıldı, önceliklendirildi ve rafine edildi. Rehber sorularına Ocak 2020'de bir Çalışma Grubu online telefon toplantısında son şekli verildi. Rehber için altı soru seçildi. Bunlardan dördü, bu rehberin temelini oluşturan PICO sorularıydı. Ek olarak, ikisi, klinik uygulama önerilerinde bulunma niyeti olmaksızın tanımlayıcı bir şekilde ele alınması gereken anlatım sorularıydı. Tablo 1'de rehber sorularına genel bir bakış, apendiks S1'de ayrıntılı sorular verilmiştir.

# Ulusal Arasası Rehberler

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Literatür taramaları ve çalışma seçimi

Bir tıbbi bilgi uzmanı (D.A.K.'nın yardımıyla R.S.) tarafından tüm kılavuz sorularını kapsayan tek bir araştırma stratejisi geliştirildi. Mayıs 2020'de, MEDLINE ve Embase araştırmaları yapıldı ve araştırmalar Haziran 2021'de güncellendi. Araştırma terimlerinde, ilgili testlerin (TBAC veya CAB) ve ilgili koşulun (İAH) kombinasyonuna odaklanıldı. Tam araştırma stratejisi apendiks S2'de verilmektedir.

Çalışma seçimi iki aşamalı bir yaklaşımla gerçekleştirildi. İlk olarak, iki Çalışma Grubu üyesi (D.A.K. ve S.C.) tüm araştırma sonuçlarının başlıklarını ve özetlerini bağımsız olarak değerlendirdi ve en az biri tarafından rehber sorularından en az biri için potansiyel olarak alakalı kabul edilenler seçildi. Bundan sonra, her rehber sorusu için iki Çalışma Grubu üyesi (D.A.K., S.C., M.F., J.C., C.R. ve S.T.), nihai katılımı belirlemek için seçilen çalışmaların tüm tam metinlerini bağımsız olarak değerlendirdi. Anlaşmazlıklar tartışma yoluyla çözüldü.

Her bir rehber sorusu için ayrıntılı seçim kriterleri apendiks S3'te rapor edilmiştir. Çalışma seçim süreci, PRISMA-DTA (Sistemik İnceleme için Tercih Edilen Raporlama Öğeleri ve Teşhis Testi Doğruluğunun Meta Analizi) akış şemalarında özetlenmiştir [15, 16]. Kriterleri karşılayan çalışmaların tamamı direk olarak kanıt değerlendirmesine alınmadı. Bunun yerine, tanı konulmamış İAH' sı olan hastalarda TBAC ve CAB' ı doğrudan karşılaştıran çalışmalara odaklanıldı ve her bir sonuç için öncelikle, ya her hastada her iki işlem de uygulanan (eşleştirilmiş doğrudan karşılaştırma) ya da herhangi bir işlem uygulanan hastalar randomize edilerek (eşleştirilmemiş doğrudan karşılaştırma) değerlendirildi. Spesifik bir sonuç için doğrudan karşılaştırmalar mevcut değilse, TBAC ve CAB' ı dolaylı olarak karşılaştıran çalışmalara odaklandık (yani, TBAC uygulanan bir hasta grubu, CAB uygulanan bir hasta grubuyla randomize edilmeden karşılaştırıldı). Son olarak, belirli bir sonuç için doğrudan veya dolaylı karşılaştırmalar olmadığında, tanı konulmamış İAH' sı olan hastalarda yalnızca TBAC' ı değerlendiren veya yalnızca CAB' ı değerlendiren karşılaştırmalı olmayan çalışmalara odaklandık. Mümkünse belirli bir sonuç için, mükerrerliği önlemek adına tek tek çalışmalara odaklanmak yerine karşılaştırmalı olmayan çalışmaları özetleyen daha önce yayınlanmış sistemik bir derleme seçtik. Bu gibi durumlarda, klinik bir rehberin veya durum bildiriminin parçası olmayan ve yeterli bir çalışma kalite değerlendirmesinin yapıldığı en son yayınlanan sistemik derlemeyi kullandık

# Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

TABLO 1 Rehber soruları ve öneriler

<b>PICO Soru 1</b>	<p>Soru: İAH tanısı konulmamış ve CAB için uygun olduğu düşünülen hastalarda TBAC geçerli bir ikame test midir?</p> <p>Öneri: Çalışma Grubu, tanı konulmamış İAH 'ı olan ve CAB için uygun olduğu düşünülen hastalar için histopatolojik verilerin elde edilmesi endike ise TBAC'ı önerir. (girişim için koşullu öneri, kesin kanıt düzeyi "çok düşük").</p> <p>Açıklama: Bu öneri, TBAC uygulamasında deneyimli merkezler için geçerlidir.</p>
<b>PICO Soru 2</b>	<p>Soru: İAH tanısı konulmamış ve CAB'ın uygun olmadığı düşünülen hastalarda TBAC, multidisipliner ekip tartışmasının tanısal güvenilirliğini artırır mı?</p> <p>Öneri: Tanı konulmamış İAH'ı olan ve CAB'ın uygun olmadığı düşünülen hastalar için, Çalışma Grubu, histopatolojik verilerin elde edilme endikasyonu varsa TBAC'ı önermektedir. (şartlı öneri, kesin kanıt düzeyi "çok düşük").</p> <p>Açıklama: Bu öneri, TBAC uygulamasında deneyimli merkezler için geçerlidir; TBAC'in kesin tanıyı artırmaya yönelik potansiyel avantajları ile ciddi advers olaylar gibi dezavantajları her bir hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.</p>
<b>PICO Soru 3</b>	<p>Soru: Tanı konulmamış İAH'ı olan ve ilk TBAC'ı bilgilendirici olmayan (non informative) hastalarda, bir üst basamak CAB mi uygulanmalı yoksa tekrar TBAC uygulaması geçerli bir uygulama mıdır?</p> <p>Öneri: Çalışma Grubu, Tanı konulmamış İAH'ı olan ve ilk TBAC'ı bilgilendirici olmayan (non informative) hastalarda, histopatolojik verilerin elde edilmesi endike ise, bir üst basamak CAB uygulamasını önermektedir. (koşullu öneri, kesin kanıt düzeyi "çok düşük"). Bu hasta grubu için Çalışma Grubu, hiçbir kanıt olmadığından, histopatolojik verilerin elde edilmesi endike ise, ikinci bir TBAC yapılması konusunda herhangi bir öneride bulunmamaktadır.</p>
<b>PICO Soru 4</b>	<p>Soru: Tanı konulmamış İAH'ı olan hastalarda tanısal verimi optimize etmek ve advers olayları en aza indirmek için TBAC için formal bir eğitim öneriliyor mu?</p> <p>Öneri: Çalışma grubu, TBAC operatörlerinin eğitimden geçmesi gerektiğini önermektedir (şartlı öneri, kesin kanıt düzeyi "çok düşük"), ancak kanıt eksikliği nedeniyle en uygun eğitim türü hakkında bir öneri yapılamamaktadır.</p>
<b>Anlatım Sorusu 1</b>	<p>Soru: Biyopsi için ilk seçenek olarak TBAC'ın tercih edilmesine yol açacak spesifik YÇBT bulguları var mı?</p>
<b>Anlatım Sorusu 2</b>	<p>Soru: Tanı konulmamış İAH'ı olan hastalarda TBAC'ın prosedürel riskleri nelerdir?</p>

Ayrıntılı sorular, apendiks S1'de verilmiştir. İAH: interstisyel akciğer hastalıkları; CAB: cerrahi akciğer biyopsisi; TBAC: transbronşiyal akciğer biyopsisi; HRCT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

# ULUSLARARASI REHBERLER

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Kanıt kalitesi ve öneri kuvvetinin değerlendirilmesi

GRADE (Notlandırma, Öneri, Değerlendirme, Geliştirme ve Evaluasyon) yaklaşımına uygun olarak, Çalışma Grubu üyeleri, klinik karar vermede önem açısından her bir PICO sorusu başına bir sonucun önemini 1'den 9'a kadar bir ölçekte derecelendirmek için çevrimiçi bir ankete katıldı. Ortalama puanlar 7-9 arası "kritik" sonuç, 4-6 arası "önemli ama kritik olmayan" sonuç ve 1-3 arası "önemli olmayan" sonuç olarak kabul edildi. Anket sonuçları appendiks S4'te verilmiştir. Her bir PICO sorusu için, bir Çalışma Grubu üyesi (D.A.K., S.C. veya M.F.), ERS metodolojisti (T.T.) ve iki başkanın (V.P. ve J.T.A.) girdileriyle bir kanıt profili geliştirdi. Veriler kanıt tablolarında özetlenmiştir. QUADAS-2 aracı, bias riskini ve çalışmaların uygulanabilirlik endişelerini değerlendirmek için kullanıldı [17]. Kanıtlar GRADE [18]'e göre derecelendirildi. Her sonucun kanıtlarının kesinliği randomize çalışmalardan veya iyi dizayn edilmiş tanısal doğruluk çalışmalarından kaynaklanıyorsa "yüksek", gözlemsel verilerden kaynaklanıyorsa "düşük" olarak derecelendirildi [19]. Bias riski, çalışmalar arasındaki sonuçlarda ciddi tutarsızlıklar, kanıtlarda dolaylılık, etki boyutlarında veya nokta tahminlerinde belirsizlik veya yayında bias varlığına dair kanıtlar varsa kesinlik buna göre düşürüldü. Veri çıkarma, çalışma kalite değerlendirmesi ve GRADE değerlendirmesi, üç Çalışma Grubu üyesinden biri (D.A.K., S.C. veya M.F.) tarafından yapıldı ve bir diğeri tarafından kontrol edildi ; anlaşmazlıklar tartışma yoluyla çözüldü. Daha sonra bir Çalışma Grubu üyesi, kanıt kalitesi, istenen ve istenmeyen etkilerin dengesi, hasta değer ve tercihleri, gerekli kaynaklar, sağlık eşitliği (örneğin, dezavantajlı alt gruplarda etkinlikteki potansiyel farklılıklar) , testlerin kilit paydaşlar tarafından kabul edilebilirliği ve testlerin uygulanmasının fizibilitesini dikkate alarak her bir PICO sorusu için GRADE kanıt-karar tabloları hazırladı [20]. Bu, "güçlü" ("Çalışma grubu önerir ") veya "şartlı" ("Çalışma önerir") şeklinde ifade edildi. Kanıttan karara giden süreç, Aralık 2021'de 16 üyenin 15'inin ve ERS metodoloğunun katıldığı bir Çalışma Grubu video konferansında ayrıntılı olarak tartışıldı, tavsiyeler sonuçlandırıldı ve anlaşmaya varıldı. Bu toplantıya katılmayan üyeler e-posta yoluyla anlaşmayı teyit ettiler. Bir Çalışma Grubu üyesi (D.K., S.C., M.F., T.T., J.T.A. ve V.P) tarafından hazırlanan bir taslak girdi ve onay için tüm Çalışma Grubu ile paylaşıldı.

# Ulusal Ararası Rehberler

## İnterstitiyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Hasta girişi

Avrupa Akciğer Vakfı'nın Pulmoner Fibrozis Hasta Danışma Grubundan (European Lung Foundation's Pulmonary Fibrosis Patient Advisory Group ) üç hasta temsilcisi (biri TBAC, biri CAB ve biri TBAC ve CAB deneyimli) kanıttan karara giden tablolar, öneriler ve çalışmalar hakkında veri sağladı.

### Sonuçlar

Tablo 1'de PICO sorusu başına önerilere genel bir bakış, şekil 1'de önerilen teşhis algoritmasıyla birlikte verilmektedir.

### Araştırma Sonuçları

Literatür taramamızda toplamda 4325 kayıt bulundu (ilk aramada n=3969 ve güncellemede n=356), bunların başlık ve özet taramasından sonra 250'si kaldı. Bunlardan 119'u çalışmaya dahil edildi: Dahil edilen 119 çalışmanın hepsi PICO Soru 1'in dahil edilme kriterlerini karşılarken, bazıları diğer rehber sorulardan herhangi birinin dahil edilme kriterlerini karşıladı. (PICO Soru 2: n=2; PICO Soru 3: n=26; PICO Soru 4: n=3; Anlatım Sorusu 1: n=0; Anlatım Sorusu 2: n=10) Her bir rehber sorusu başına dahil edilen çalışmaların akış şemaları ve listeleri, apendiks S5'te verilmiştir.

**PICO Soru 1: İAH tanısı konulmamış ve CAB için uygun olduğu düşünülen hastalarda TBAC geçerli bir ikame test midir?**

### Öneri

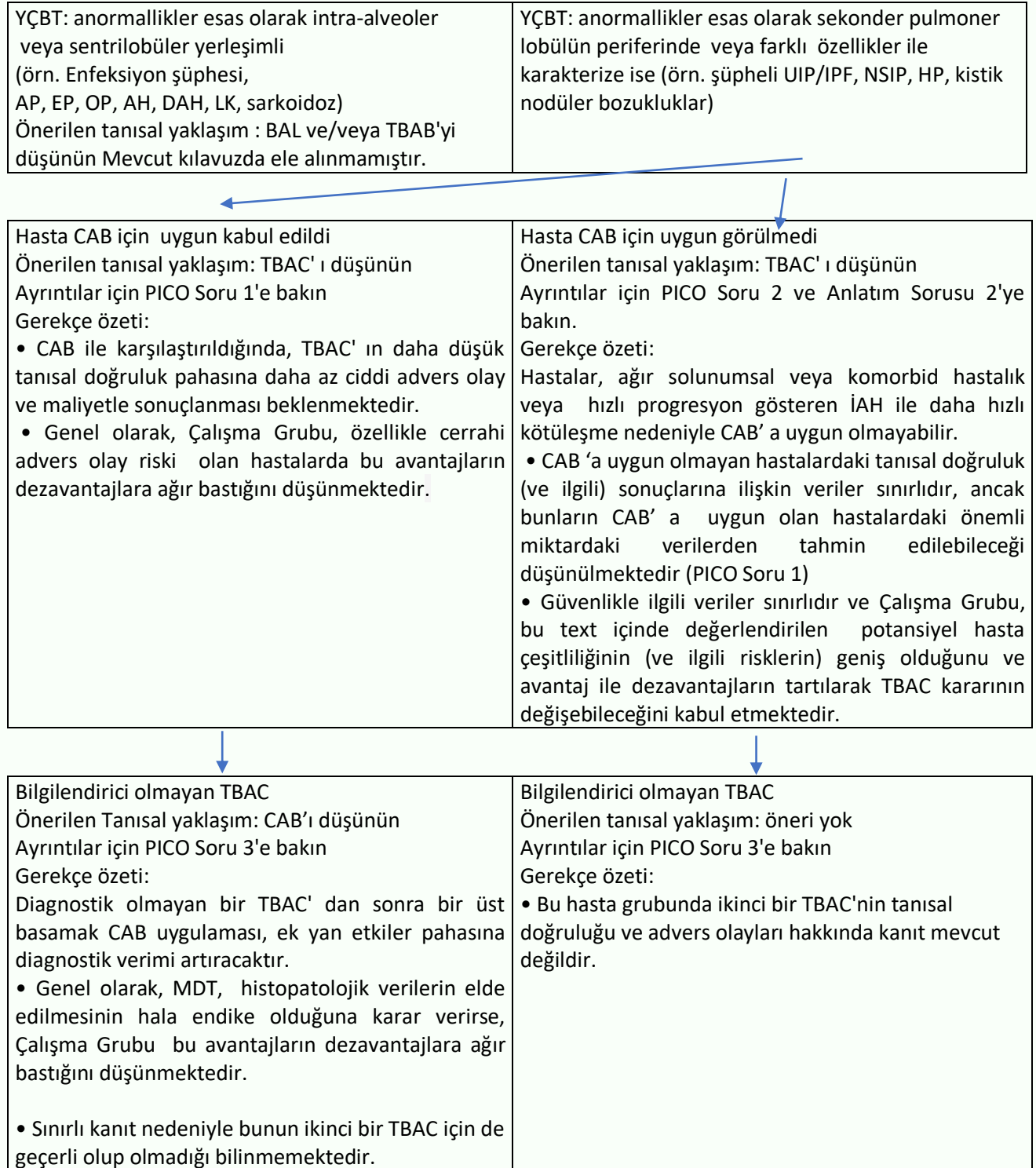
Çalışma Grubu, tanı konulmamış İAH' ı olan ve CAB için uygun olduğu düşünülen hastalar için histopatolojik verilerin elde edilmesi endike ise TBAC uygulamsını önerir (girişim için koşullu öneri, kesin kanıt düzeyi "çok düşük").



# Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

**Açıklama:** Bu öneri, TBAC uygulamasında deneyimli merkezler için geçerlidir.

Histopatolojik verilerin elde edilmesinin endike olduğu İAH şüphesi olan hastalar (örneğin, yüksek güvenilirliğe sahip bir MDT sonucu klinik, laboratuvar ve radyolojik verilere dayanarak tanı konulamaması)



# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

**ŞEKİL 1** Tanı konulmamış interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan hastalarda önerilen tanısal algoritma. AH: Alveoler hemoraji; AP: alveoler proteinoz; BAL: bronkoalveolar lavaj; LK: lenfanjitis karsinomatoza; DAH: difüz alveoler hasar; EP: eozinofilik pnömoni; HP: hipersensitivite pnömonisi; YÇBT: yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; IPF: idiyopatik pulmoner fibroz; MDT: multidisipliner tartışma; NSIP: non-spesifik interstisyel pnömoni; OP: organize pnömoni; CAB: cerrahi akciğer biyopsisi; TBAB: transbronşiyal akciğer biyopsisi; TBAC: transbronşiyal akciğer kriyobiyopsisi; UIP: usual interstisyel pnömoni.

### Arkaplan

İAH hastalarının çoğunda, MDT ile klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin birleştirilmesi bir tanı ile sonuçlanacaktır. Bununla birlikte, MDT sonucunda güvenilir bir tanı koymak için önemli oranda akciğer biyopsisi önerilmektedir [21]. Tarihsel olarak, CAB bu hastalarda akciğer dokusu edinimi için referans standart olarak kabul edilmiştir, ancak maliyetler, yan etkiler ve hastaneye yatış süresi de önemli olabilir [7]. TBAC, doğruluğu yeterliyse (yani TBAC ile CAB arasında yüksek tanı uyumu varsa) ve daha az yan etkiyle sonuçlanıyorsa, bu hastalarda bir ikame testi olarak kullanılabilir[22].

### Kanıt özeti

Çalışma türüne göre sıralanmış PICO Soru 1'de yer alan çalışmalara genel bir bakış, apendiks S6' da verilmiştir. Kanıt özet tabloları, çalışmaların kalite değerlendirmesinin sonuçları, GRADE tabloları ve PICO Soru 1 için kanıt-karar tabloları apendiks S7'de verilmektedir. Genel olarak, bu PICO sorusu için 119 çalışma dahil edildi, ancak bunların çoğu doğrudan kanıt değerlendirmesinde dikkate alınmadı.

TBAC ve CAB' ı doğrudan karşılaştıran herhangi bir randomize çalışma bulunamadı (Çalışma Grubu devam etmekte olan bir çalışmadan haberdar olsa da: Netherlands Trial Registry/International Clinical Trials Registry Platform number NL7634), ancak tanı konulmamış İAH' ı olan bir hasta grubunda her iki testi de uygulayan iki çalışma belirlendi (eşleştirilmiş doğrudan karşılaştırma; aapnediks S7'deki tablolar S1–S3) [23, 24]. ROMAGNOLI ve ark. [23] YÇBT' de kesin olmayan bir UIP paterni olan 21 hastada her iki testi de; patoloğların kör değerlendirmesi ve her bir hasta için MDT sonucunu bilgilendirerek gerçekleştirdi. TROY ve ark. [24] tanı konulmamış İAH' ı olan 65 hastada, her iki testi de patoloğların kör değerlendirmesi ve hasta başına iki ayrı MDT ile gerçekleştirdi: patoloğlardan biri TBAC sonuçları ve diğeri de CAB sonuçları açısından bilgilendirildi. Her iki çalışma bias riski yüksek olarak kabul edildi.

# Uluslararası Rehberler

## İnterstitiyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

Ek olarak, TBAC uygulanan bir hasta grubu ile CAB uygulanan bir hasta grubunu dolaylı olarak karşılaştıran üç çalışma bulundu (apendiks S7'de tablo S4) [25-27]. Bu çalışmalar randomizasyon yapılmadığı için seçim bias riski yüksek kabul edildi. RAVAGLIA ve ark. [25] tümü İAH hastası olan ve non-invaziv yolla tanı konulamayarak TBAC uygulanan 297 hasta ve CAB uygulanan 150 hastayı incelediler. TOMASSETTI ve ark. [26], 58'ine TBAC ve 59'una CAB uygulanan, YÇBT' de tipik bir UIP paterni olmayan fibrotik İAH' lı hastaları incelediler. TOMASSETTI ve ark tarafından yapılan ikinci bir çalışmada [27], 266' sına TBAC ve 160' ina CAB uygulanan YÇBT'de kesin bir UIP paterni olmayan şüpheli İAH' ı olan hastalar değerlendirilmiştir.

Son olarak, yalnızca TBAC' ı veya yalnızca CAB' ı (sırasıyla n=54 ve n=50) veya bunların sistematik derlemelerini (n=11) değerlendiren çok sayıda karşılaştırmalı olmayan çalışma bulundu. Çalışma grubu, yakın tarihli iki sistematik derlemeye odaklandı (apendiks S7'de tablo S5) [7, 22]. SETHI ve ark. [22], İAH şüphesi ile TBAC uygulanan 31 çalışmanın (18 tam metin ve 13 özet) 27' sini meta-analize dahil ederek inceledi (n=1443 hasta). Bu çalışmaların %80,6' sında (n=25) QUADAS-2'ye göre bias hata riski, yüksek veya belirsiz olarak değerlendirildi. SHARP ve ark. [7], video yardımlı torakoskopik biyopsi yapılan İAH' lı hastalarla ilgili 24 çalışmayı (n=2665 hasta) inceledi Cochrane Collaboration Risk of Bias'a göre seçim bias riski tüm çalışmalarda yüksekti.

Genel olarak, PICO Soru 1'de dikkate değer sonuçlar, tanısal uyum, tanısal güven, tanısal verim, tanısal doğruluk, idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) tanısından sonra sağkalım ve advers olaylardı. Maliyetlerle ilgili kanıtlar sınırlıydı ve bu yalnızca sözlü olarak tartışıldı. TBAC ile CAB'nin hasta için önem arz eden uzun dönem sonuçlarının karşılaştırmalı kanıtları tanımlanmadı. (örneğin, yaşam kalitesi, akciğer fonksiyonu, mortalite, egzersiz toleransı veya yaşam süresi).

### Tanısal uzlaşısı

Bu, iki doğrudan karşılaştırmaya dayalı olarak orta düzeydedir (apendiks S7 ekindeki S2 ve S7 tabloları) [23,24]. ROMAGNOLI ve ark. [23] TBAC sonucu ile MDT sonucunda elde edilen tanısal uyum (hem TBAC hem de CAB sonuçları bilinen) oranını %47.6 (%95 CI %26–70) ve uygun k eşleşmesini 0,31 (%95 CI 0,06– %95 GA 0,06–0.56) bulmuşlardır. TROY ve ark. [24], TBAC sonrası yapılan MDT sonucu elde edilen tanımlar ile CAB sonrası yapılan MDT sonucu elde edilen tanımların uyum oranını %76.9 ve 0.62'lik bir gerçek k uyumu (%95 GA 0.47-0.78) bildirmişlerdir. Kanıt derecesi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle derece düşürüldü).

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Yüksek veya güvenli kesin tanı

Bu, TBAC ve CAB uygulan hastaların büyük çoğunluğunda direk bir karşılaştırmaya dayalı elde edilebilir (S2 ve S7 tabloları apendiks S7 de verilmiştir). TROY ve ark. [24] TBAC sonuçları sonrası yapılan MDT' nin güvenli kesin tanı oranını %60 (n=39) ve CAB sonuçları sonrası yapılan MDT sonucu güvenli kesin tanı oranını %73.8 (n=48, p=0.090) raporlamışlardır. TBAC sonuçları sonrası yapılan MDT sonucunda yüksek veya güvenli kesin tanı konulan hastaların %94.8 inde (n=37) aynı tanıya CAB sonrası yapılan MDT ile ulaşıldı. TBAC sonuçları sonrası yapılan MDT sonucunda düşük tanısız güvenilirlik veya tanımlanmamış bir tanısı olan hastaların %23.1 'de (n=6) CAB sonrası yapılan MDT ile yüksek veya güvenli kesin tanıya ulaşıldı. Kanıt derecesi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle derece düşürüldü).

### Tanı güvenilirliğinde artış

Bu, dolaylı karşılaştırma yapılan ve karşılaştırmalı olmayan bir çalışmaya dayalı olarak TBAC için anlamlıdır. (apendiks S7'de tablolar S6 ve S7) [26, 28]. TOMASSETTI ve ark. [26], MDT' ye TBAC sonuçlarının eklenmesiyle yüksek güvenle konulan İPF tanı oranının %29'dan, %63'e ( p=0,0003) yükseldiğini, MDT 'ye CAB sonuçlarının eklenmesiyle bu oranın %30'dan, %65'e değiştiğini ( p=0,0016) göstermişlerdir. HETZEL ve ark. [28], 128 hastada klinik-radyolojik tartışma ve BAL sonuçlarına, TBAC sonuçlarının eklenmesiyle tanısız güvenin (örneğin, güvenilir tanı veya yüksek güvenilir geçici tanı) %60.2 'den (n=77) %81.2 'ye (n= 104) yükseldiğini göstermişlerdir (p<0.0001); bu, konsensüs sonucu tanısız olmayan veya BAL' dan sonra güven düzeyi düşük bir geçici tanıya sahip 51 hastada, TBAC' ın %62,7'sinde (n=32) kesin veya güvenilir bir geçici tanıya yol açtığı anlamına gelir. Kanıt derecesi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve belirsizlik nedeniyle derece düşürüldü).

### Histopatolojik tanı için tanısız verim

Bu, hem karşılaştırmalı hem de karşılaştırmalı olmayan çalışmalara dayalı olarak TBAC için yüksektir, ancak CAB için biraz daha yüksektir. (apendiks S7'deki tablolar S2, S4, S5 ve S7) [7, 22–25]. ROMAGNOLI ve ark. [23] tarafından yapılan direkt karşılaştırmada, TBAC için %81,0 ve CAB için %100 oranında bir tanı paterni elde edildi; ikisi arasında histopatolojik uyum %38,1 (%95 CI %18–62) ve k uyumu 0,22 (%95 CI 0,01–0,44) idi. TROY ve ark. [24] tarafından yapılan direkt karşılaştırmada, %70.8' lik histopatolojik uyum (kılavuz-rafine edilmiş model için) ve 0.70'lik ağırlıklı k uyumu (%95 CI 0.55-0.86) ile sırasıyla %90.8 ve %96.9'luk bir tanı paterni elde edildi. RAVAGLIA ve ark. tarafından yapılan dolaylı karşılaştırmada [25] TBAC için %82.8 ve CAB için %98.7 tanısız verim bildirilmiştir. (p=0.013). Karşılaştırmalı çalışmaların kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve belirsizlik

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

nedeniyle derece düşürüldü). Karşılaştırmalı olmayan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Yalnızca TBAC' ı veya yalnızca CAB' ı değerlendiren çalışmaların meta-analizlerinde, tanı verimi sırasıyla %72,9 (%95 CI %67,9-77,7) ve %91,1 (%95) CI %86,9-93,2 ) bulunmuştur [7, 22]. Karşılaştırmalı olmayan çalışmaların kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve dolaylılık nedeniyle dereceleri düşürüldü).

### IPF tanısında tanısal doğruluk

Bu, iki doğrudan karşılaştırmaya dayalı olarak (ek S7'deki S3 ve S7 tabloları) TBAC için orta düzeydedir [23, 24]. ROMAGNOLI ve ark. [23], TBAC ve CAB sonuçları bilinen bir MDT' nin sonucunda konulan İPF tanısını referans standart kabul ederek, İPF tanısı için sensitivite ve spesifiteyi sırasıyla %66,7 (%95 CI %31-91) ve %75,0 (%95 CI %43-93) olarak saptamışlardır (rapor edilen verilere göre yeniden hesaplanmıştır). TROY ve ark.[24]'da, CAB sonucu bilinen bir MDT sonucunda konulan İPF tanısını referans standart kabul ederek İPF tanısı için sensitivite ve spesifiteyi sırasıyla %91,4 (%95 CI %76-98) ve %80,0 (%95 CI %61-92) olarak saptamışlardır (rapor edilen verilere göre yeniden hesaplandı). Kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle derece düşürüldü).

### IPF tanısı sonrası yaşam süresi

TOMASSETTI ve ark. yaptıkları dolaylı bir karşılaştırmada [27], TBAC veya CAB sonuçlarıyla birlikte yapılan MDT sonucunda konulan İPF tanısını ( diğ er İAH' a göre) 5 yıllık transplantsız yaşam süresi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır, TBAC uygulanan hastalarda HR 2,98 (%95 CI 1,19-1,47; p=0,02) ve CAB uygulanan hastalarda HR 4,07 (%95 CI 2,01-8,24; p<0,0001) (apendiks S7'deki tablolar S4 ve S7). Kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve dolaylılık nedeniyle dereceleri düşürüldü).

### Advers olaylar: Mortalite

Bu, iki dolaylı karşılaştırmaya ve karşılaştırmalı olmayan çalışmalara (ek S7'deki tablolar S4, S5 ve S7) dayalı olarak TBAC' da, CAB 'a kıyasla daha düşüktür [7, 22, 25, 26]. RAVAGLIA ve ark. [25], TBAC grubunda %0,3 (n=1) ve CAB grubunda %2,7 (n=4) advers olaya bağlı ölüm meydana geldiğini bildirmiştir (p=0,045). TOMASSETTI ve ark. a göre [26], mortalite TBAC grubunda %1,7 (n=1) ve CAB grubunda %3,4 (n=2) idi. Dolaylı karşılaştırma için kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (Bias riski ve dolaylılık nedeniyle düşürüldü). Karşılaştırmalı olmayan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Sadece TBAC' ı değerlendiren çalışmaların sistematik derlemesinde, 30 günlük mortalite insidansı %0,3 bulunmuştur (%95 CI bildirilmemiştir; 33 çalışma dahil edilmiştir) [22].

# ULUSLARARASI REHBERLER

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

Sadece CAB' ı değerlendiren çalışmaların sistematik derlemesinde 30 günlük mortalite insidansı %2,3 bulunmuştur (%95 CI %1,3-3,6; 21 çalışma dahil edilmiştir) [7]. Karşılaştırmalı olmayan çalışmaların kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski nedeniyle dereceleri düşürüldü).

### Advers olaylar: Hastanede kalış süresi

Bu, iki dolaylı karşılaştırmaya dayalı olarak ,TBAC için CAB' a kıyasla daha kısadır (apendiks S7'deki tablo S4 ve S7) [25, 26]. RAVAGLIA ve ark. [25] TBAC için ortalama 2,6 gün (0-17) ve CAB için 6,1 gün (3-48) hastanede kalış süresi bildirmişlerdir ( $p < 0,0001$ ). TOMASSETTI ve ark. [26] TBAC için 3 gün (0-9) ve CAB için 6 gün (3-17) ortalama hastanede kalış süresi bildirmişlerdir ( $p$ -değeri bildirilmemiştir). Kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve dolaylılık nedeniyle dereceleri düşürüldü)

### Diğer advers olaylar

Bunlar, karşılaştırmalı ve karşılaştırmalı olmayan çalışmalara dayalı olarak TBAC için daha sıktır (apendiks S7 tablo S2, S4, S5 ve S7) [7, 22-26]. Bunun başlıca nedeni, bir komplikasyon olarak pnömotoraksın yalnızca TBAC ile ilgili olmasıdır, aslında tanımı gereği CAB vakalarının %100'ünde pnömotoraks meydana gelir. ROMAGNOLI ve ark. nın direkt karşılaştırmasında [23], TBAC için %9.5 ( $n=2$ : pnömotoraks) ve CAB için %0 ciddi advers olay meydana geldiği saptanmıştır. TROY ve ark.nın direkt karşılaştırmasında [24], TBAC' da ciddi bir advers olay kaydedilmemişken (bir pnömotoraks, çalışmanın yazarları tarafından böyle kabul edilmemiştir) CAB' da %3.1 ciddi advers olay kayıt edilmiştir ( $n=1$ : göğüs ağrısı nedeniyle yeniden hastaneye yatış;  $n=1$ : müdahale gerektiren kanama). RAVAGLIA ve ark tarafından yapılan dolaylı karşılaştırmada, [25], TBAC uygulanan hastaların %20.2'sinde ( $n=60$ ) pnömotoraks gelişmiştir; TBAC veya CAB için ciddi kanama bildirilmemiştir. TOMASSETTI ve ark. tarafından yapılan dolaylı karşılaştırmada [26], TBAC uygulanan hastaların %32,8'inde ( $n=19$ ) pnömotoraks gelişmiştir; TBAC veya CAB için ciddi kanama bildirilmemiştir. Karşılaştırmalı çalışmalar için kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi: (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle notu düşürüldü). TBAC ile ilgili sistematik bir derlemede, genel komplikasyon oranı %23,1 (%95 CI bildirilmemiş; 31 çalışma dahil edilmiş), pnömotoraks insidansı %9,4 (%95 CI %6,7-12,5) ve orta seviyeli kanama insidansı %14,2 (%95 CI %7,9–21,9) olarak saptanmıştır [22]. CAB ile ilgili sistematik bir derlemede, cerrahi morbidite insidansı %12,9'du (%95 CI %9,3-16,9; 18 çalışma dahil edilmiş)[7]. Yalnızca TBAC veya CAB ile ilgili çalışmaların kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski nedeniyle düşürüldü).

# ULUSLARARASI REHBERLER

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Maliyetler

Maliyet analizi yapılan iki çalışmaya dayalı olarak TBAC' da maliyet CAB' a kıyasla daha düşük görünmektedir[7, 29]. HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ ve ark. [29] kliniklerinde sistematik TBAC uygulamasının (3 yıllık sürede 33 hastayı içeren), sistematik CAB uygulamasına göre toplam maliyetleri 59 846 Euro'ya kadar düşürdüğünü tahmin etmişlerdir. SHARP ve ark. [7] (teorik maliyet analizi), TBAC' ın sistematik kullanımının (TBAC sonuçsuzsa CAB uygulaması) maliyetleri hasta başına yılda 647 GBP' ye kadar düşürdüğünü tahmin etmiştir. Sınırlı veri nedeniyle bu sonuç için kanıt derecelendirmesi yapılmadı.

### Önerinin gerekçesi

Kanıtların genel kesinliği “çok düşük” olarak değerlendirildi (apendiks S7'deki S7 ve S8 tabloları). Yukarıda belirtilen sonuçları dikkate alan Çalışma Grubu, TBAC' ın, MDT' ye önemli bilgiler eklediği ve bunun da tanısal güvenin artmasına neden olduğu sonucuna varmıştır. Tanısal verimin CAB' dan biraz daha düşük olması muhtemeldir, ancak bu durumun ne ölçüde olduğu belirsizdir ve çalışmalar arasında değişken sonuçlar vardır. Popülasyonlar ve komplikasyon tanımları çalışmalar arasında farklılık gösterdiğinden, TBAC ve CAB arasında genel advers olay oranlarını karşılaştırmak zordur ve tüm hastalarda göğüs tüpü drenajı gerektiğinden pnömotoraks CAB için bir komplikasyon olarak kabul edilmemektedir. Bu hususları dikkate alan Çalışma Grubu, ciddi advers olayların (özellikle mortalite) azaltılmasına ve TBAC için işlem sonrası hastanede yatış süresinin kısaltılmasına önem vermiştir. TBAC' da maliyetlerin düşmesi beklenmektedir. Hasta tercihlerine ilişkin veriler mevcut değildir, ancak verileri sağlayan üç hasta temsilcisi, çoğu hastanın ilk tanı prosedürü olarak TBAC' ı seçeceğini varsaydıklarını belirtmiştir. Çalışma grubu, sağlık eşitliği, TBAC' ın uygulanmasının kabul edilebilirliği veya fizibilitesi ile ilgili önemli konulardan haberdar değildir. TBAC' ın kullanımı ve bulunabilirliği geçmiş yıllarda hızla artmıştır ve muhtemelen önümüzdeki yıllarda daha da artacaktır. Avrupa IPF kayıtlarına (eurIPFreg; çeşitli Avrupa merkezlerinden IPF hastalarından oluşan internet tabanlı bir kayıt) dahil edilen hastalar arasında, muhtemelen TBAC kullanımının artması nedeniyle CAB uygulama oranı 2009'da %32 iken 2016'da %8'e gerilemiştir [30]. Bununla birlikte, bulunabilirlik ülkeden ülkeye değişmektedir ve tüm hastaların TBAC' sine kolay erişimi olmayabilir. 2017'de 64 ülkede 457 merkezi içeren İAH tanı uygulamasının sistematik bir değerlendirmesi, merkezlerin yaklaşık üçte birinin TBAC uyguladığını göstermiştir [31].

Genel olarak, Çalışma Grubu, TBAC uygulamasında deneyimli merkezlerde ciddi advers olaylardaki azalmanın, tanısal verim düşüklüğünden daha ağır bastığını düşünmektedir. TBAC' ın güvenli bir

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

şekilde uygulanması için minimum gereksinimler, yetkin TBAC operatörlerinin mevcudiyeti (bkz. PICO Soru 4) ve güvenli sedasyon uygulaması, komplikasyonları hızlı yönetme ve hava yolunun korunmasını içermelidir. TBAC' in prosedürel standardizasyonuna ilişkin , en iyi pratik dökümanlar, konsensüs raporları ve rehberler daha önce yayınlanmıştır [11–14, 32]. Ayrıca, uygun hasta seçimi MDT ortamında yapılmalıdır. İAH ile ilgili bir MDT için gerekli özellikler, yakın zamanda yapılan uluslararası bir Delphi araştırmasında önerilmiştir [33].

### Takip ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

Kalite güvencesi için TBAC veya CAB uygulayan merkezlerinin tanısal verim ve komplikasyonlar gibi sonuçları takip etmeleri önerilir. Gelecekteki araştırmalarla ilgili olarak, TBAC ve CAB arasında ek doğrudan karşılaştırmalar önerilir. İdeal olarak, geniş randomize bir çalışma gerçekleştirilir. Tanısal doğruluk, advers olaylar ve maliyetlerle ilgili sonuçlara ek olarak, bu tür çalışmalar, hastalık kontrolü ve mortalite oranları gibi uzun vadeli, hasta açısından önemli sonuçlara odaklanmalıdır (her iki testle konulan tanıya ve ardından başlatılan tedaviye dayalı olarak).

PICO Soru 2: İAH tanısı konmamış ve CAB' in uygun olmadığı düşünülen hastalarda TBAC, multidisipliner ekip tartışmasının tanısal güvenilirliğini artırır mı?

### Öneri

**Öneri:** Tanı konulmamış İAH' ı olan ve CAB' in uygun olmadığı düşünülen hastalar için, Çalışma Grubu, histopatolojik verilerin elde edilmesi endikasyonu varsa TBAC' ı önermektedir: (şartlı öneri, kesin kanıt düzeyi “çok düşük”).

**Açıklama:** Bu öneri, TBAC uygulamasında deneyimli merkezler için geçerlidir; TBAC' in kesin tanıyı artırmaya yönelik potansiyel avantajları ile ciddi advers olaylar gibi dezavantajları her bir hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

### Arkaplan

İAH' ı olan hastaların bazılarının ciddi solunum yolu veya komorbid hastalığı vardır ve CAB' ı tolere edemeyebilirler. Bazıları da hızla ilerleyen İAH' a sahip olabilir ve CAB sonrası bu hızlı kötüleşme riski artabilir [34]. Bu hastalarda TBAC, histopatolojik tanı elde etmek için daha az invaziv bir alternatif sağlayabilir.



# Uluslararası Rehberler

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Kanıt özeti

PICO Soru 2 için GRADE tabloları ve kanıt-karar tabloları apendiks S8 'de verilmiştir. PICO Soru 1'de yer alan ve TBAC' ı değerlendiren çalışmaların birçoğunun, CAB için uygun olmadığı düşünülen hastaları da seçmiş olması muhtemel olsa da, bu bilgi açıkça belirtilmemektedir. Genel olarak, bu tür hastalarda sonuçları açıkça bildiren yalnızca iki çalışma belirlenmiştir. Değerlendirilebilen tek sonuç tanısal verim ve advers olaylardır.

### Histopatolojik tanı için tanısal verim

Bu, karşılaştırmalı olmayan bir çalışmaya göre yüksektir (apendiks S8 , tablo S1) [35]. MATTA ve ark. [35], İAH ve akut hipoksemik solunum yetmezliği olan, CAB için kötü adaylar olarak kabul edilen veya CAB 'ı rededen 17 kritik hastayı değerlendirmiştir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatak başında 12 işlem yapılmıştır. Genel olarak, tanısal verim %88,2 (%95 CI %64-99) idi ve histopatolojik veriler hastaların %88,2' sinde (%95 CI %64-99) hasta yönetiminde değişikliklere yol açtı. Bununla birlikte, tanısal verim, derin solunum yetmezliği ile tutarsız non spesifik paternleri olan bir hasta alt grubuna bağlı olarak abartılmış kabul edilebilir ve bildirilen hasta yönetimindeki değişikliklerin klinik sonuçları gerçekten etkileyip etkilemediği açık değildir. Kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle dereceleri düşürüldü).

### Olumsuz olaylar

Bunlar, karşılaştırmalı olmayan iki çalışmaya (apendiks S8'deki tablo S1) dayalı olarak değişir [35, 36]. Bunun muhtemel nedeni , dahil edilen hastalar arasındaki hastalık şiddetindeki önemli farklılıklardır. MATTA ve ark. [35] tarafından yapılan aynı çalışmada, 30 günlük YBÜ mortalitesi %47,1 (n=8; ancak yazarlara göre hiçbiri doğrudan TBAC' a atfedilmemektedir), pnömotoraks %35,3 (n=6) ve orta derecede kanama %5,9 (n=1) olarak bulunmuştur . BONDUE ve ark. [36], CAB için yüksek riskli (yaş  $\geq 75$  yıl , vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 35$  kg-m<sup>-2</sup> , ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basıncı (sPAP)  $\geq 45$  mmHg, zorlu vital kapasite (FVC)  $< 50$ , karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)  $< 30$  ve/veya düşük ejeksiyon fraksiyonu ile önemli kardiyak komorbiditeler olarak tanımlanmıştır) tanı konulmamış İAH' ı olan 38 hastada TBAC' ın yan etkilerini, düşük riskli 58 hasta ile karşılaştırdı. Kanama, pnömotoraks, mortalite ve hastanede yatış süreleri her iki grupta eşitti (bkz. Anlatım Sorusu 2). Kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (tutarsızlık ve belirsizlik nedeniyle düşürüldü).

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Önerinin gerekçesi

Bu PICO sorusunu yanıtlamak için kanıtlar çoğunlukla eksiktir ve kanıtların genel kesinliği “çok düşüktür” (apendiks S8’deki tablolar S1 ve S2). Çalışma Grubu, tanısal verimin muhtemelen CAB (PICO Soru 1) için uygun kabul edilen hastalarla benzer olacağını varsaymaktadır, ancak bunu doğrulayacak hiçbir veri yoktur. Advers olaylarla ilgili olarak, Çalışma Grubu, potansiyel hasta çeşitliliğinin (ve buna karşılık gelen TBAC uygulama riskinin) geniş olduğunu ve TBAC uygulamasının avantaj ve dezavantajlarını tartmanın advers olayları değiştirebileceğini kabul etmektedir. BONDUE ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tanımlanan yüksek riskli hastalarda sınırlı sayıda kanıt güvenli olduğunu önermektedir. [36]. Ancak, MATTA ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi işlem sonrası hastalığın kötüleşme riski, kritik derecede veya hızlı progresyon gösteren İAH olan hastalarda kabul edilemeyecek seviyede yüksek olabilir. Histopatolojik veri elde edilmesi endike ise TBAC önerilir, ancak her hasta için olası yan etkiler gibi dezavantajlar ile kesin tanıya ulaşma gibi avantajlar dikkatle değerlendirilmelidir.

### Takip ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

CAB için uygun olmadığı düşünülen hastalarda TBAC uygulayan merkezlere; tanısal verim, komplikasyonlar ve hasta açısından önemli sonuçlar gibi sonuçlar hakkında veri toplamaları tavsiye edilir. Gelecekteki araştırmalarla ilgili olarak, deneyimli merkezlerde CAB yapılması uygun görülmeyen yüksek riskli hastalarda TBAC’ in sonuçlarını değerlendiren prospektif çalışmalar başlatılabilir ve hangi hastaların nispeten düşük risk altında olduğu netleştirilir.

PICO Soru 3: Tanı konulmamış İAH’ ı olan ve ilk TBAC’ ı bilgilendirici olmayan (non informative) hastalarda, bir üst basamak CAB mi uygulanmalı yoksa tekrar TBAC uygulaması geçerli bir uygulama mıdır?

### Öneri:

Çalışma Grubu, tanı konulmamış İAH’ ı olan ve ilk TBAC’ ı bilgilendirici olmayan (non informative) hastalarda, histopatolojik verilerin elde edilmesi endike ise, bir üst basamak CAB uygulamasını önermektedir. (koşullu öneri, kesin kanıt düzeyi “çok düşük”). Bu hasta grubu için Çalışma Grubu, hiçbir kanıt olmadığından, histopatolojik verilerin elde edilmesi endike ise, ikinci bir TBAC yapılması konusunda herhangi bir öneride bulunmamaktadır.

# ULUSLARARASI REHBERLER

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Arkaplan

PICO Soru 1'de gösterildiği gibi, TBAC uygulaması sonrası yapılan MDT ile her zaman yüksek güvenilirlikte bir tanı elde edilemeyebilir ve histopatolojik bir tanı elde etmek için ek çabaların gerekli olduğuna karar verilebilir. Bu hastalar için bir üst basamak CAB veya ikinci bir TBAC, tanısal verim veya tanıya güven yeterince iyileştirilebilirse ve olumsuz olayların sayısı kabul edilemeyecek kadar yüksek değilse ek test olarak kullanılabilir.

### Kanıt Özeti

Kanıt özet tabloları, çalışma kalite değerlendirmesinin sonuçları, GRADE tabloları ve kanıttan karara PICO Soru 3 için tablolar apendiks S9'da verilmiştir. İlk TBAC sonucu bilgilendirici olmayan tanı konulmamış İAH' da bir üst basamak CAB ile ikinci bir TBAC sonuçlarını doğrudan karşılaştıran herhangi bir çalışma tespit edilmemiştir (hastaları randomize ederek ya da aynı hastada 2 testi de uygulayarak). Ayrıca, bu spesifik hasta popülasyonu için hiçbir sistematik derleme de bulunamadı. Genel olarak ilk TBAC sonucu bilgilendirici olmayan ve bir üst basamak CAB uygulanan en az bir hastayı içeren 26 çalışma ile ilk TBAC sonucu bilgilendirici olmayan en az bir hastaya ikinci TBAC uygulanan 2 çalışma belirlendi. Bu çalışmaların çoğunun retropektif olması ve hasta seçimlerinin ardışık olmaması nedeniyle bias riskleri yüksekti. (bkz.apendiks S9). Değerlendirilebilen sonuçlar, tanısal verim, tanısal güven ve advers olaylardı.

### Histopatolojik tanı için tanısal verim

26 çalışmanın (188 hasta) rastgele etkiler meta-analizine dayalı olarak, bir üst basamak CAB uygulamasının tahmini tanısal verimi % 92' dir (95% CI 82–96%) ve bu CAB için yüksek bir değerdir (apendiks S9'daki, tablolar S2 ve S3). Ancak, bias riskinin yüksek olmasının yanı sıra, yalnızca beş çalışmanın 10'dan fazla hastayı içerdiği görüldü; sadece bu beş çalışma meta-analize dahil edildiğinde, diğer sonuçla benzer şekilde tanısal verim %91 (%95 CI %79-97) idi (apendiks S9'da figure S1a). Bir üst basamak CAB için kanıtlar "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve dolaylılık nedeniyle düşürüldü)

İkinci bir TBAC için tanısal verimle ilgili kanıtlar sınırlıdır: tanısal verim yalnızca dört hastaya dayalı olan bir çalışmada %100 iken (%95 CI %39,8–100) [37] ve sekiz hastaya dayalı başka bir çalışmada %62,5 (%95 CI %24,5–91,5) idi [38]. İkinci bir TBAC için kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle düşürüldü).

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Tanısal Güven

Prospektif iki çalışmaya dayalı olarak bilgilendirici olmayan bir TBAC sonrası bir üst basamak CAB uygulamasının, tanısal güveni arttırdığı görülmektedir (apendiks S9, tablolar S2 ve S3) [39, 40]. HAGMEYER ve ark. [39] ilk tanısal işlem olarak TBAC ve TBAC 'ın sonuçsuz kalması durumunda bir üst basamak CAB uygulamasını içeren bir tanısal algoritmayı değerlendirdiler. 61 hastanın 46 sında (%75.4) TBAC sonrası MDT ile güvenli bir tanıya ulaşıldığını saptadılar. Geri kalan 15 hastaya bir üst basamak CAB önerildiğini, bu hastaların 13' üne CAB uygulandığını ve CAB uygulanan hastaların %92,3' ünde (n=12) kesin klinik tanıya (histopatolojik tanıda değişim: n=3; artan MDT güveni ile doğrulanan histopatolojik tanı: n=5; ilk MDT sonucu konulan tanıda revizyona yol açan benzer güvenle doğrulanan histopatolojik tanı: n=4) ulaşıldığını bildirdiler. BONDUE ve ark. da [40] , ilk tanısal işlem olarak TBAC ve TBAC 'ın sonuçsuz kalması veya TBAC sonucu NSIP gelmesi (TBAC da eşlik eden UIP paterninin gözden kaçabileceğini varsayarak) durumunda bir üst basamak CAB uygulamasını içeren bir tanısal algoritmayı değerlendirdiler. TBAC uygulanan 81 hastanın %16.0' ında (n=13) hiç histopatolojik tanı elde edilemezken ve %19,8'inde (n=16) NSİP düşündürülen bir patern olduğunu gösterdiler. Bu hastaların 14'üne CAB uygulandığını ve CAB uygulanan hastaların %78,6' sında (n=11) UIP paterni , %14,3' ünde hipersensitivite pnömonisi paterni (n=2) ve %7,1'inde (n=1) bir NSIP paterni olduğunu gösterdiler. TBAC sonrası bir NSIP paterni olan CAB yapılan 6 hastadan 5'inde bir UIP paterni olduğunu ve yalnızca 1 hastada NSIP paterninin doğrulandığını gösterdiler. Bir üst basamak CAB için kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve belirsizlik nedeniyle düşürüldü). İkinci TBAC için, hiçbir kanıt tanımlanmadı.

### Advers Olaylar

Bir üst basamak CAB için advers olayları rapor eden 4 çalışmada (n=13), advers olay sıklığı %11,8 bulunmuştur (uzamış hava kaçağı: n=1; CAB sonrası pulmoner fibrozis akut alevlenmesine bağlı 30 gün içinde ölüm: n=2; uzamış solunum ve kardiyovasküler instabilite nedeniyle 1 gece yoğun bakımda kalma: n=1) (apendiks S9 ,tablo S2 ve S3 ). Bir üst basamak CAB için kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve belirsizlik nedeniyle düşürüldü). İkinci bir TBAC için, advers olaylara ilişkin hiçbir kanıt tanımlanmadı.

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Önerinin Gerekçesi

Kanıtların genel kesinliği “çok düşük” olarak değerlendirildi (ek S9 tablo S3 ve S4)). Teşhis verimine ilişkin meta-analizimize dayanarak, bilgilendirici olmayan TBAC sonucunda uygulanan CAB’ in genellikle histopatolojik tanı ile sonuçlandığı görülmektedir. İkinci bir TBAC için benzer açıklamalar yapabilmek için kanıtlar yetersizdi. Bu alt gruptaki hastalarda advers olaylara ilişkin kanıtlar düşüktür, ancak ilk TBAC’ ı bilgilendirici olmayan İAH’ da CAB ve TBAC’ in genel komplikasyon oranlarının benzer olduğu tahmin edilebilir (PICO Soru 1). Maliyet ile ilgili uygun kanıtlar yoktur. Çalışma grubu, sağlık eşitliği, her iki testin de kabul edilebilirliği veya fizibilitesi ile ilgili önemli konulardan haberdar değildir. Veri sağlayan hasta temsilcileri belirtilen ilk TBAC bilgilendirici değilse, sonraki tanısal işlem olarak ikinci bir TBAC yerine çoğu hastanın bir üst basamak CAB ’ ı tercih edeceğine inanmaktadır. MDT sonucunda CAB’ in endike olduğu düşünüldüğünde genel olarak Çalışma Grubu CAB için histopatolojik bir tanı elde etme ihtiyacının, potansiyel dezavantajlarına (advers olaylar ve maliyet) ağır bastığına inanmaktadır. Bu nedenle, denge muhtemelen ek bir test uygulama lehinedir. Yine de, ek test öncesi relatif kontraendikasyonlar (örn. ileri akciğer fonksiyon bozukluğu veya kalp yetmezliği) gibi faktörler dikkate alınarak vaka bazında ek test kararı verilmelidir .

### Takip ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

Bilgilendirici olmayan bir ilk TBAC' dan sonra CAB veya ikinci bir TBAC uygulaması yapan merkezlerin tanısal verim ve komplikasyonlar gibi sonuçlar hakkında veri toplaması önerilir. Gelecekteki araştırmalarla ilgili olarak, bu hasta grubunda bir üst basamak CAB veya ikinci TBAC ’in tanıya olan ek katkılarını değerlendiren prospektif çalışmalar yapılmalıdır (tanısal verim, advers olaylar ve maliyetler). Bunlar tek kollu çalışmalar (örn. sadece bir üst basamak CAB veya ikinci TBAC) veya her iki testin de kullanıldığı karşılaştırılmalı iki kollu çalışmalar (ideal olarak randomize bir çalışma) olabilir.

**PICO Soru 4:** Tanı konulmamış İAH' ı olan hastalarda tanısal verimi optimize etmek ve advers olayları en aza indirmek için TBAC için formal bir eğitim öneriliyor mu?

### Öneri

Çalışma grubu, TBAC operatörlerinin eğitimden geçmesi gerektiğini önermektedir (şartlı öneri, kesin kanıt düzeyi “çok düşük”), ancak kanıt eksikliği nedeniyle en uygun eğitim türü hakkında bir öneri yapılamamaktadır.

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Arkaplan

DIBARDINO ve ark. [41], TBAC' in Amerika Birleşik Devletleri'ndeki büyük bir akademik tıp merkezinde ki tanıtımının yüksek komplikasyon oranları ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bronkoskopide ve endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonunda (EBUS-TBİA) genellikle simülatörler eşliğinde uygulanan formal bir eğitimin öğrenme eğrilerini kısaltabildiği ve güvenli ve verimli prosedürler sağlayabildiği daha önceden gösterilmiştir [42–44]. Benzer formal bir eğitim, TBAC' sinin tanısıl verimini artırabilir ve advers olayları azaltabilir.

### Kanıt özeti

PICO 4 Sorusu için çalışmaların kalite değerlendirme sonuçları, GRADE tabloları ve kanıt-karar tabloları apendiks S10' da verilmiştir. Doğrudan PICO 4 sorusunu cevaplayan bir çalışma bulunamadı ancak operatörlerin tecrübelerini destekler nitelikte erken dönem ve geç dönem prosedürlerin sonuçlarının değerlendirildiği üç çalışma bulundu. Bunlardan bir çalışma öncelikli sonuçlardan bazıları için toplam skorlar (CUSUM) bildirdi [45]. Ancak bu skorların anlaşılması ve sonuçlarla ilgili işlenmemiş verilerin yayınlanmamasından dolayı Çalışma Grubu bu çalışmayı değerlendirme dışında bırakmaya karar verdi. Kalan iki çalışma değerlendirilmeye alındı [46, 47]. Bias riski her iki çalışmada da yüksek veya belirsizdi (apendiks S10 tablo S1). Değerlendirilebilecek sonuçlar tanısıl verim (örnek uzunluğu ve örnek alanı gibi destekleyici sonuçları içeren) ve advers olaylardı.

### Histopatolojik tanı, örnek uzunluğu ve örnek alanı için tanısıl verim

Bu, bir çalışmaya dayalı olarak operatör deneyimiyle olumlu bir şekilde ilişkili görünmektedir (bkz. apendiks S10) [46]. ALMEIDA ve ark. [46] ilk 50 TBAC işleminde %74.0' lık bir tanısıl verime karşılık sonraki 50 işlemde %90.0 tanısıl verim bildirmişlerdir ( $p=0.04$ ). Ayrıca, örnek uzunluğu ve örnek alanı operatör deneyimi ile anlamlı bir şekilde artmıştı. Bu sonuçlar için kanıt düzeyi "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski ve dolaylılık nedeniyle dereceleri düşürüldü).

### Advers Olaylar

Bunlar, iki çalışmaya dayalı olarak geç prosedürlerde, erken prosedürlere göre azalıyor gibi görünmektedir (apendiks S10 tablo S2) [46, 47]. ALMEIDA ve ark. [46] ilk 50 TBAC işleminden sonra pnömotoraks oranını %24.0 ( $n=12$ ), sonraki 50 işlem sonrası pnömotoraks oranını %12,0 ( $n=6$ ) olarak bildirmişlerdir ( $p=0,12$ ). KRONBORG-WHITE ve ark. [47] ilk 20 TBAC işleminde %30.0 ( $n=6$ ), sonraki 18 işlemde %22,2 ( $n=4$ ) oranında pnömotoraks bildirmişlerdir ( $p=0,59$ ). Kanama ile ilgili veriler bir çalışmayla sınırlıydı: ALMEIDA ve ark. [46] erken dönemde %2.0' ye ( $n=1$ ) karşılık geç dönemde %4.0

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

(n=2) oranında kanama olayları bildirmişlerdir (p=0,56). Bu sonuçlar için kanıt düzeyleri "çok düşük" olarak değerlendirildi (bias riski, dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle düşürüldü).

### Önerinin Gerekçesi

Kanıtların genel kesinliği "çok düşük" olarak kabul edildi (apendiks S10, S2 ve S3 tabloları). Çalışma Grubu, operatör yetkinliğini elde etmek için eğitimin önemli olduğunu düşünmektedir, zira tecrübeyle tanısal verim artmakta, advers olaylar azalmaktadır. Daha az deneyimli merkezlerde TBAC' a başlanması, daha yüksek komplikasyon oranlarına neden olur [41]. Formal bir eğitim programının operatör yetkinliğini artırabildiği diğer invaziv prosedürlerde gösterilmiştir[42–44]. Bununla birlikte, İAH şüphesinde TBAC için öğrenme süresini kısaltmak ve prosedür sonuçlarını iyileştirmek amaçlı formal bir eğitim henüz değerlendirilmemiştir. Tanımlanan çalışmaların hiçbiri formal eğitim almış bronkoscopistler ile almamış bronkoscopistler arasındaki öğrenme eğrilerini değerlendirmemiştir. Dahil edilen çalışmalar, istenen ve istenmeyen etkiler, gerekli kaynaklar ve eşitlik ile ilgili kesin cevaplar verememektedir. Yalnızca erken dönem ve geç dönem prosedürler ile ilgili karşılaştırmalar yapılabilmekte ancak hiçbiri 1) bronkoscopistlerin TBAC veya diğer invaziv prosedürler için gerekli temel deneyimlerini veya 2) bronkoscopistlerin çalışma öncesi ve çalışma sırasında ne tür bir eğitim aldıklarını tanımlamamaktadır.

### Takip ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

Çalışma Grubu, güvenli ve efektif bir TBAC uygulaması için standardize edilmiş kesin bir eğitim seviyesine ihtiyaç olduğuna inanmaktadır. Eğer formal bir eğitim uygulanırsa, bu eğitim programının etkileri yakın takip edilmelidir. Formal eğitim programlarının etkilerini değerlendiren çalışmaların tasarlanması ve yürütülmesi şiddetle önerilir. TBAC eğitiminde ilk önce, formal eğitim programları tanımlanmalı ve geliştirilmelidir. İkinci olarak, formal eğitim ile usta-çırak şeklinde ki eğitimin öncelikli sonuçlar açısından doğrudan karşılaştırılması önerilir. Bu, randomize bir çalışmayla veya farklı eğitim türlerinden geçen bronkoscopistleri içeren gözlemsel çalışmalar yoluyla yapılabilir.

Anlatım Sorusu 1: Biyopsi için ilk seçenek olarak TBAC'in tercih edilmesine yol açacak spesifik YÇBT bulguları var mı?

### Kanıt Özeti

Çalışma Grubu, YÇBT' de spesifik bulguları olan hastalarda (örn. akciğer atenüasyonu artmış ve azalmış alanlar, nodüler ve mikronodüler paternler, sentrilobüler tutulum, dağınık tutulum veya retiküler patern) TBAC' in performansını ve güvenliğini değerlendiren çalışmaları belirlemeyi

# Ulusal Ararası Rehberler

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

amaçladı. Ancak böyle bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Spesifik YÇBT bulguları olan hastalarda histopatolojik tanıya yönelik, TBAC' in tanısal verimini ve yan etkilerini değerlendiren ve diğer yöntemlerle (örn. TBAB ve CAB) karşılaştıran prospektif çalışmaların yapılması önerilir.

Anlatım Sorusu 2: Tanı konulmamış İAH'ı olan hastalarda TBAC' in prosedürel riskleri nelerdir?

### Arkaplan

Prosedürel advers olaylar TBAC' da sık görülür, ancak çoğu önemsizdir (bkz. PICO Soru 1). En sık görülen advers olaylar pnömotoraks ve hafif kanamadır. Majör kanama, solunum yetmezliği, İAH alevlenmesi veya mortalite gibi ciddi advers olaylar literatürde nadirdir. Daha önce yapılan birkaç çalışma, advers olayları öngörmeye yönelik faktörleri değerlendirdi. ABURTO ve ark. [48] 257 TBAC' ı analiz ettikleri çalışmada komplikasyon oranını %15,2 ve işlem günü hastaneye yatış gerektiren komplikasyon oranını %5,4 olarak saptamışlardır. MMRC  $\geq 2$ , FVC  $< 50$  ve Charlson Komorbidite İndeksi  $\geq 2$  olmasını hastaneye yatışla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Advers olayları en aza indirmek için, hangi hasta gruplarının özellikle yüksek prosedürel risk altında olduğunu değerlendirmek faydalıdır, ayrıca bu prosedürel riskler ile elde edilecek tanıya olan güven artışı tartışılmalıdır.

### Kanıt Özeti

Anlatım Sorusu 2 için kanıt özet tabloları apendiks S11' de verilmiştir. Çalışma Grubu, hangi hasta alt gruplarının daha yüksek prosedürel risk altında olduğunu belirlemeyi amaçladı ve özellikle şu noktalara odaklandı: Akciğer fonksiyon bozukluğu (FVC  $< 50$ , DLCO  $< 35$ ), pulmoner hipertansiyon (sPAP  $> 40$  mmHg), ileri yaş ( $> 65$  yaş), İAH' in akut alevlenmesi (solunum yetmezliği veya hızlı kötüleşme), majör komorbiditeler veya artmış kanama riski. İki tür çalışmalar seçildi: 1) Yalnızca yüksek prosedürel riski olan İAH olan hastalarda TBAC' in advers olaylarını değerlendiren çalışmalar (n=3 çalışma tanımlandı; apendiks S11, tablo S1) [35, 37, 49] ve 2) Advers olaylar açısından yüksek riskli hastalar ile düşük riskli hastaları karşılaştıran çalışmalar (n=7 çalışma tanımlandı; apendiks S11 tablo S2) [36, 38, 50–54]. Çalışma popülasyonlarındaki ve bildirilen sonuçlardaki heterojenite nedeniyle verilerin havuzlanması gerçekleştirilmedi.

### Genel olarak yüksek prosedürel risk

BONDUE ve ark. [36], İAH' ı olan ve CAB için yüksek riskli kabul edilen (yaş  $\geq 75$  yıl, VKİ  $\geq 35$  kg•m<sup>-2</sup>, ekokardiyografi ile sPAP  $\geq 45$  mmHg, FVC  $< 50$ , DLCO  $< 30$  ve/veya ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya yol açan önemli kardiyak komorbiditeler olarak tanımlandı) 38 hasta ile düşük riskli kabul



# Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

edilen 58 hastada TBAC ' in advers olaylarını karşılaştırdıkları çalışmada, orta seviye kanama (%28,9 n=11 vs %29,3 n=17; p=0,969), majör kanama (%2,6 n=1 vs %5,2 n=3; p=0,542), pnömotoraks (%13,2 n=5 vs %20,7 n=12; p=0,419), mortalite (%2,6 n=1 vs %0 n=0) ve ortalama hastanede kalış süresi (1 gün vs 1 gün; p=0,675) oranlarının eşit olduğunu göstermişlerdir.

## Akciğer fonksiyon bozukluğu

Akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda advers olaylar ile ilgili çalışma ile daha kötü akciğer fonksiyonları olan hastalarla daha iyi akciğer fonksiyonları advers olaylar açısından karşılaştıran bir çalışma bulundu [35-37, 49]. MATTA et al. [35], akut hipoksemik solunum yetmezliği olan 17 kritik hastayı dahil ettikleri çalışmada pnömotoraks oranını %35,3 (n=6), orta derecede kanama oranını %5,9 (n=1) ve 8 günlük mortalite oranını (doğrudan TBAC ile ilişkili olmasa da) %47.1 (n=8) bulmuşlardır. RAVAGLIA ve ark. [37], FVC <%50 ve/veya DLCO <%35 olan 31 hastanın %19,4' ünde (n=6) pnömotoraks, %19,4 'ünde (n=6) hafif-orta derecede kanama, %3,2 'sinde (n=1) ampiyem bildirmişlerdir. SHE ve ark. [49] DLCO <%40 olan ve TBAC uygulanan 15 hastadan oluşan bir alt grupta komplikasyon oranında artış olmadığını belirtmişlerdir ancak bu çalışmada komplikasyonlara ilişkin ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Son olarak, BONDUE ve ark. [36] ileri akciğer fonksiyon bozukluğu (FVC <%50 veya DLCO <%30) olan 15 hasta ile düşük riskli 58 hastayı karşılaştırdıkları çalışmada pnömotoraks sıklığını sırasıyla %6,7 (n=1) vs %20,7 (n=12) (p=0,316) bulmuşlar, kanama açısından her iki grup arasında fark saptamamışlardır.

## Hastaneye yatırılan hastalar

Hastaneye yatan ve ayaktan hastalardaki advers olaylarla ilgili üç çalışma bildirilmiş olup bu çalışmalardan ikisinde yatış nedenleri (İAH ile ilişkili olup olmadığı) belirsizdir [50, 53, 54]. COOLEY ve ark. [50], hastanede yatan 17 hasta (solunum yetmezliği n=15, yorgunluk n=1 ve böbrek hasarı n=1 nedeniyle) ile ayaktan 142 hastayı advers olaylar açısından karşılaştırdıkları çalışmada, pnömotoraks oranlarını sırasıyla %23,5 (n=4) vs %9,9 (n=14) ( p=0,11) bulmuşlar ve pnömotoraks olan vakalarda sırasıyla %5,9 (n=1) vs %0,7 (n=1) (p=0,20) oranında persistan hava kaçağı meydana geldiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada işlem sonrası 48 saat içinde YBÜ' ne nakil oranlarını sırasıyla %11,8 (n=2) vs %2,1 (n=3; p=0,09), 30 günlük mortalite oranlarını ise sırasıyla %5,9 (n=1) vs %1,4 (n=2) (p=0,29) bulmuşlardır. KROPSKI ve ark. [53], hastanede yatan 4 hasta (hastaneye yatış nedeni bildirilmemiştir) ile 33 poliklinik hastasını advers olaylar açısından karşılaştırdıkları çalışmada her iki hasta grubunda pnömotoraks veya kanama bildirmemişlerdir. Yatan hastalardan biri (%25) işlem sonrası YBÜ' ye alınmış, ayaktan hastalardan biri ise (%3.0) hemoptizi nedeniyle hastaneye

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

yatırılmıştır. Son olarak, PANNU ve ark. [54] 8 yatan hasta ile 189 ayaktan hastayı 30 günlük mortalite açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında mortalite oranlarını sırasıyla %25,0 (n=2) vs %1,1 (n=2) bulmuşlardır.

### Yaş

HETZEL ve ark. [52] 65 yaş ve üstü 189 hasta ile 65 yaş altı 160 hastayı orta ve ağır kanama açısından karşılaştırdıkları çalışmada kanama oranlarını sırasıyla %20,1 (n=38) vs %10,6 (n=17) (p=0,018) olarak saptamışlardır.

### Vücut kitle indeksi

BONDUE ve ark. [36] BMI  $\geq 35$  kg•m<sup>-2</sup> olan bir alt grub 15 hasta ile düşük riskli 58 hastayı karşılaştırdıkları çalışmada pnömotoraks oranlarını sırasıyla %6,7 (n=1) vs %20,7 (n=12) (p=0,206) saptamışlar, her iki grup arasında kanama açısından fark saptamamışlardır.

### Antikoagülanlar

HETZEL ve ark. [52] aspirin kullanan 51 hasta ile aspirin kullanmayan 303 hastayı orta-şiddetli kanama açısından karşılaştırdıkları çalışmada kanama oranlarını sırasıyla %25,5 (n=13) vs %14,9 (n=45) (p=0,067) saptamışlardır. KRONBORG-WHITE ve ark. [38] herhangi bir antikoagülan kullanan 86 hasta (asetilsalisilik asit n=64; trombosit inhibitörleri n=13; direkt oral antikoagülanlar n=15; vitamin K antagonistleri n=18; tüm hastalar prosedürden önce bireysel antikoagülanları ulusal kılavuzlara göre kesmiştir) ile herhangi bir antikoagülan kullanmayan 164 hastayı orta-şiddetli kanama açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında kanama oranlarını sırasıyla %22,1(n=19) vs %22,0 (n=36) (p=0.98) saptamışlardır.

### Özet ve gelecekteki araştırmalar için öneriler

Yüksek prosedürel riski olan hastalarda TBAC' dan kaynaklanan advers olaylara ilişkin kanıtlar sınırlıdır ve yapılan çalışmaların çoğu az sayıda hastayı içerdiğinden sınırlı bir güce ve güven aralığına sahiptir. Daha yüksek hacimli merkezlerden elde edilen veriler, TBAC' ın ileri yaş, yüksek BMI, kalp yetmezliği veya (akut olmayan) pulmoner fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (FVC <%50 veya DLCO <%30'da bile) nispeten güvenli bir şekilde yapılabileceğini önermektedir. Özellikle akut hipoksemik solunum yetmezliği veya hızla ilerleyen İAH' ı nedeniyle yatan hastalarda ciddi advers olay riski yüksek gibi görünmektedir. Dünya gerçekleri göz önüne alındığında daha az deneyime sahip merkezler için hastanede yatan hastalarda literatürdeki bazı güvencelere rağmen hasta seçiminde konservatif bir yaklaşım önerilmektedir. Uzman merkezlerde yapılacak ileriye dönük çalışmalar TBAC'

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

in hangi yüksek riskli hastalarda nispeten güvenli bir şekilde uygulanabileceğini değerlendirmek için gereklidir.

### Tartışma

Bu ERS kılavuzu, tanı konulmamış İAH' larda, TBAC' in klinik pratikte kullanımı için kanıta dayalı öneriler oluşturmayı amaçlamıştır. Kılavuz, GRADE ilkeleri doğrultusunda geliştirilmiştir ve her kılavuz sorusu, yayınlanan literatürlerin kapsamlı bir sistematik derlemesiyle bilgilendirilmiştir. Çeşitli potansiyel sınırlamalar dikkate alınmalıdır. Bu kılavuzun hazırlanmasında her ne kadar önemli sayıda uzman yer alsada da, bunların çoğunluğunu TBAC konusundan uzman göğüs hastalıkları uzmanları ile bir patolog ve bir radyolog oluşturmaktaydı. Gelecekteki güncellemelerde Çalışma Grubu olarak İAH' ın tanı sürecine dahil olan tüm klinik paydaşların yeterince temsil edilmelerini dikkate alacağız. Birkaç PICO sorusu için TBAC ve CAB karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada, önceden tanımlanmış ve önceliklendirilmiş sonuçlara odaklandık (apendiks S4), ve bunlar, nihai bir öneriye ulaşmak için kanıttan karara giden süreçte dikkatlice tartıldı. Bununla birlikte, bir testin "geçerli bir ikame test" (PICO Soru 1) veya "geçerli bir üst basamak test" (PICO Soru 4) olarak kabul edilip edilemeyeceği, tanısız verim, advers olaylar, test sonuçlarının aşağı yöndeki sonuçları, prevalans ve maliyetler [55] ve diğerleri gibi birçok faktöre bağlı olabilir ve her bir sonuç için bunun göreceli önemini tartmak farklıdır. İAH'lı hastalarda TBAC ve CAB ile ilgili yayınlanan birçok çalışma olmasına rağmen, kılavuz sorularının çoğu için dahil edilen çalışma sayıları düşüktü. Ek olarak, çoğu sonuç için kanıtların kesinliği "çok düşük" idi. Çalışma Grubu kılavuzdaki her soru için gelecekteki araştırmalara temel oluşturabilecek öneriler formüle etti.

Çalışma Grubu, PICO Soru 1 ve 3'te elde edilen kanıtları dikkate alarak, çoğu durumda adım adım stratejisinin tercih edilmesine inanmaktadır (şekil 1): hastalara başlangıçta TBAC uygulanır (en şiddetli advers olay riski, hastanede kalış süresi ve maliyetlerde azalma) ve TBAC bilgilendirici olmaz ise, bunu CAB izleyecektir. Bu tanısız yaklaşım hasta verisi sağlayan üç hasta temsilcisi tarafından da tercih edilmiştir. Çalışma Grubu, önerilerin TBAC uygulamasında deneyimli merkezler için geçerli olduğunu kabul etmektedir. Ayrıca, İAH'da potansiyel hasta spektrumu geniş klinik özelliklere sahiptir (altta yatan hastalığın ciddiyeti, eşlik eden hastalığın derecesi, klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler ve histopatolojik tanı almanın önemi). Her bir klinik durum için eşit derecede geçerli olan öneriler formüle etmek imkansız olduğu için, invaziv test yapmanın avantaj ve dezavantajları her bir hastada vaka bazında dikkatle değerlendirilmelidir.

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

**Teşekkür:** Markus Fally, Rehber Metodolojisinde ERS bursu aldı. (MTF 2018-01). Çalışma Grubu, Achille Abbondanza, Steve Jones ve John Solheim'a (Avrupa Akciğer Vakfı'nın Pulmoner Fibrozis Hasta Danışma Grubu'ndan) hasta açısından yaklaşım için değerli veri katkılarından dolayı teşekkür eder.

Bu belge ERS İcra Komitesi tarafından 25 Mayıs 2022'de ve ERN-LUNG tarafından 5 Haziran 2022'de onaylanmıştır.

Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yayınlanan rehberler, o sırada mevcut olan en son çalışmaların kapsamlı ve sistematik literatür taramasından elde edilir. Sağlık profesyonelleri, klinik uygulamalarında kılavuzları dikkate almaya teşvik edilir. Ancak bu kılavuz tarafından yayınlanan öneriler her durumda kullanım için uygun olmayabilir. Her hastanın sağlık durumuna göre uygun ve doğru karar verebilmek için ilgili diğer bilgi kaynaklarına başvurma ve hasta ve hasta yakınları ile uygun ve gerekli yerlerde, kuralları doğrulamak, tedavi esnasında uygun ilaç ve cihazların düzenlenmesini sağlamak sağlık profesyonellerinin sorumluluğudur.

**Çıkar çatışması:** L. Hagemeyer, Boehringer Ingelheim'dan dersler ve sunumlar için ücret almıştır ve Roche, Boehringer Ingelheim ve Roche'un danışma kurullarında yer almıştır. J. Hetzel dersler ve sunumlar için Erbe ve GlaxoSmithKline'dan ücret ve Boehringer Ingelheim ve AstraZeneca' dan araştırma desteği almıştır. A. Morais sunumları için Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer, AstraZeneca ve Sanofi ve Roche, Boehringer Ingelheim ve GlaxoSmithKline'dan ücret almıştır. S. Tomassetti, Roche ve Boehringer Ingelheim'dan sunumlar için ücret almıştır. L.K. Troy, Boehringer Ingelheim'dan sunumlar için ücret almıştır, Roche'un bir danışma kurulu üyesidir ve Erbe'den araştırma desteği almıştır. A.Ü. Wells, Roche ve Boehringer Ingelheim 'dan kişisel ücretler almıştır. T. Tonia, bir ERS metodolojisti olarak hareket etmiştir. V. Poletti dersler ve sunumlar için Boehringer Ingelheim, Roche ve Erbe'den ücret almıştır ve Boehringer Ingelheim, Roche ve Ambu 'nun danışma kurullarında yer almıştır. Diğer yazarların beyan edecek hiçbir şeyi yoktur.

# Ulusal Arararası Rehberler

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

### Kaynaklar

1. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557–565.
2. Walsh SLF, Maher TM, Kolb M, et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700936.
3. Tomassetti S, Ravaglia C, Puglisi S, et al. Impact of lung biopsy information on treatment strategy of patients with interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 737–745.
4. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 255–261.
5. Poletti V, Patelli M, Poggi S, et al. Transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage in diagnosis of diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 1988; 54: Suppl. 1, 66–72.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68.
7. Sharp C, McCabe M, Adamali H, et al. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease – a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017; 110: 207–214.
8. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161–1167.
9. Van Schil P. Cost analysis of video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy: critical review. *Eur Respir J* 2003; 22: 735–738.
10. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, et al. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014; 19: 645–654.
11. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018; 95: 188–200.
12. Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy: an Indian Association for Bronchology position statement. *Lung India* 2019; 36: 48–59.
13. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 157: 1030–1042.

# Uluslararası Rehberler

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

14. Guo S, Li Q, Jiang J, et al. Chinese expert consensus on the standardized procedure and technique of transbronchial cryobiopsy. *J Thorac Dis* 2019; 11: 4909–4917.
15. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA* 2018; 319: 388–396.
16. Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration, and checklist. *BMJ* 2020; 370: m2632.
17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529–536.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383–394.
19. Schunemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol* 2020; 122: 129–141.
20. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg 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.
21. Suehs C, Bourdin A, Vachier I, et al. Transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases: methodologies and perspectives from the Cryo-PID and COLDICE studies. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1330.
22. Sethi J, Ali MS, Mohananeey D, et al. Are transbronchial cryobiopsies ready for prime time? A systematic review and meta-analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; 26: 22–32.
23. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1249–1256.
24. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 171–181.
25. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016; 91: 215–227.

# ULUSLARARASI REHBERLER

## İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

26. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745–752.
27. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 786–794.
28. Hetzel J, Wells AU, Costabel U, et al. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901520.
29. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 261–267.
30. Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19: 141.
31. Richeldi L, Lauwers N, Martinez F, et al. The characterisation of interstitial lung disease multidisciplinary team meetings: a global study. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00209-2018.
32. Colella S, Haentschel M, Shah P, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung diseases: best practice. *Respiration* 2018; 95: 383–391.
33. Teoh AKY, Holland AE, Morisset J, et al. Essential features of an interstitial lung disease multidisciplinary meeting: an international Delphi survey. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 66–73.
34. Lodhi T, Hughes G, Stanel S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in idiopathic pulmonary fibrosis: a state of the art review. *Adv Ther* 2019; 36: 2193–2204.
35. Matta A, Gupta E, Swank Z, et al. The use of transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease in critically ill patients with acute hypoxemic respiratory failure – a case series. *Clin Respir J* 2021; 15: 788–793.
36. Bondue B, Schlossmacher P, Allou N, et al. Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 135.
37. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 16.

# ULUSLARARASI REHBERLER

## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

38. Kronborg-White S, Sritharan SS, Madsen LB, et al. Integration of cryobiopsies for interstitial lung disease diagnosis is a valid and safe diagnostic strategy – experiences based on 250 biopsy procedures. *J Thorac Dis* 2021; 13: 1455–1465.
39. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschlager J, et al. Transbronchial cryobiopsy in fibrosing interstitial lung disease: modifications of the procedure lead to risk reduction. *Thorax* 2019; 74: 711–714.
40. Bondue B, Leduc D, Froidure A, et al. Usefulness of surgical lung biopsies after cryobiopsies when pathological results are inconclusive or show a pattern suggestive of a nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res* 2020; 21: 231.
41. DiBardino DM, Haas AR, Lanfranco AR, et al. High complication rate after introduction of transbronchial cryobiopsy into clinical practice at an academic medical center. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 851–857.
42. Naur TMH, Nilsson PM, Pietersen PI, et al. Simulation-based training in flexible bronchoscopy and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): a systematic review. *Respiration* 2017; 93: 355–362.
43. IS, Dhooira S, Aggarwal AN, et al. Training and proficiency in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Respirology* 2017; 22: 1547–1557.
44. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J* 2015; 46: 40–60.
45. Davidsen JR, Skov IR, Louw IG, et al. Implementation of transbronchial lung cryobiopsy in a tertiary referral center for interstitial lung diseases: a cohort study on diagnostic yield, complications, and learning curves. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 67.
46. Almeida LM, Lima B, Mota PC, et al. Learning curve for transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung disease. *Rev Port Pneumol* 2018; 24: 23–31.
47. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases – experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017; 4: 1274099.



## Interstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanısında Transbronşiyal Akciğer Kriyobiyopsisine İlişkin European Respiratory Society Rehberi

48. Aburto M, Perez-Izquierdo J, Agirre U, et al. Complications and hospital admission in the following 90 days after lung cryobiopsy performed in interstitial lung disease. *Respir Med* 2020; 165: 105934.
49. She S, Steinfort DP, Ing AJ, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: safety of a standardized procedure. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; 27: 36–41.
50. Cooley J, Balestra R, Aragaki-Nakahodo AA, et al. Safety of performing transbronchial lung cryobiopsy on hospitalized patients with interstitial lung disease. *Respir Med* 2018; 140: 71–76.
51. Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung diseases: analysis of three hundred cases. *Respiration* 2015; 90: 40–46.
52. Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res* 2019; 20: 140.
53. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013; 8: e78674.
54. Pannu J, Roller LJ, Maldonado F, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: 30- and 90-day mortality. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900337.
55. Korevaar DA, Gopalakrishna G, Cohen JF, et al. Targeted test evaluation: a framework for designing diagnostic accuracy studies with clear study hypotheses. *Diagn Progn Res* 2019; 3: 22.