

# ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ: Νεώτερα δεδομένα για την Διάγνωση και Αντιμετώπιση

**Κατερίνα Δημάκου**

Πνευμονολόγος, MD, PhD, FCCP

Συντονίστρια Διευθύντρια

5<sup>ης</sup> Κλινικής ΝΝΘΑ

Αθήνα, 29/11/2018

# Βρογχεκτασίες

Οι βρογχεκτασίες αποτελούν μια χρόνια παθολογική κατάσταση των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται

➤ **παθολογοανατομικά και ακτινολογικά**

απο μόνιμη διάταση των βρόγχων

➤ και **κλινικά** εκφράζεται με βήχα, απόχρεμψη και υποτροπιάζουσες λοιμώδεις παροξύνσεις

# Conditions Associated With Bronchiectasis

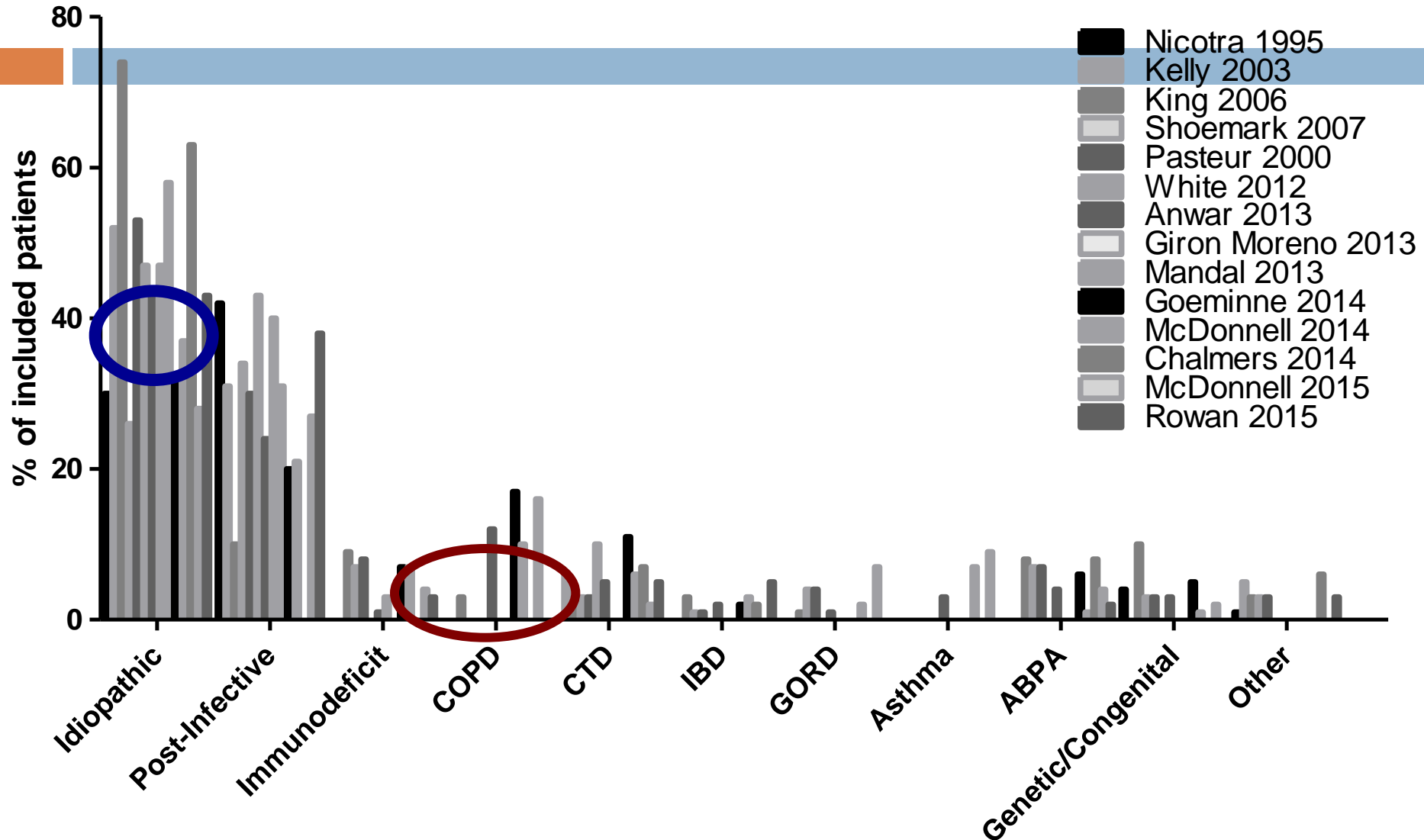
Category	Condition
<b>Infectious</b>	Postinfectious: Severe pneumonia, pertussis, TB
	Chronic NTM infection
	Viral
	Bacterial
	Fungal
<b>Anatomic (focal bronchiectasis)</b>	Foreign body
	Right middle lobe syndrome (extrinsic compression from postinfectious adenopathy)
	Postsurgical displacement
<b>Postinflammatory pneumonitis</b>	Chronic aspiration/gastroesophageal reflux disorder
	Chronic sinusitis
	Inhalational injury
<b>Genetic</b>	Cystic fibrosis
	Primary ciliary dyskinesia
	$\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency
<b>Connective tissue disease</b>	Rheumatoid arthritis
	Siögren syndrome
<b>Pulmonary disease</b>	COPD
	Bronchomalacia
	Diffuse panbronchiolitis
	Asthma
	Idiopathic pulmonary fibrosis (traction bronchiectasis)
<b>Altered immune response</b>	Allergic bronchopulmonary aspergillosis
	Hypersensitivity pneumonitis
<b>Immunodeficiency</b>	Hypogammaglobulinemia
	Chronic granulomatous disease
<b>Congenital</b>	Mounier-Kuhn syndrome
<b>Other</b>	Inflammatory bowel disease
<b>Idiopathic</b>	

# ΘΕΜΑΤΑ

---

- **Διάγνωση**
- Διερεύνηση Υποκειμένου αιτίου
- Αξιολόγηση της βαρύτητας
- **Αντιμετώπιση**

# Disorders predisposing to bronchiectasis



CTD: connective tissue diseases; IBD: inflammatory bowel disease; GORD: gastro-oesophageal reflux disease, ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis

# Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation disease severity.

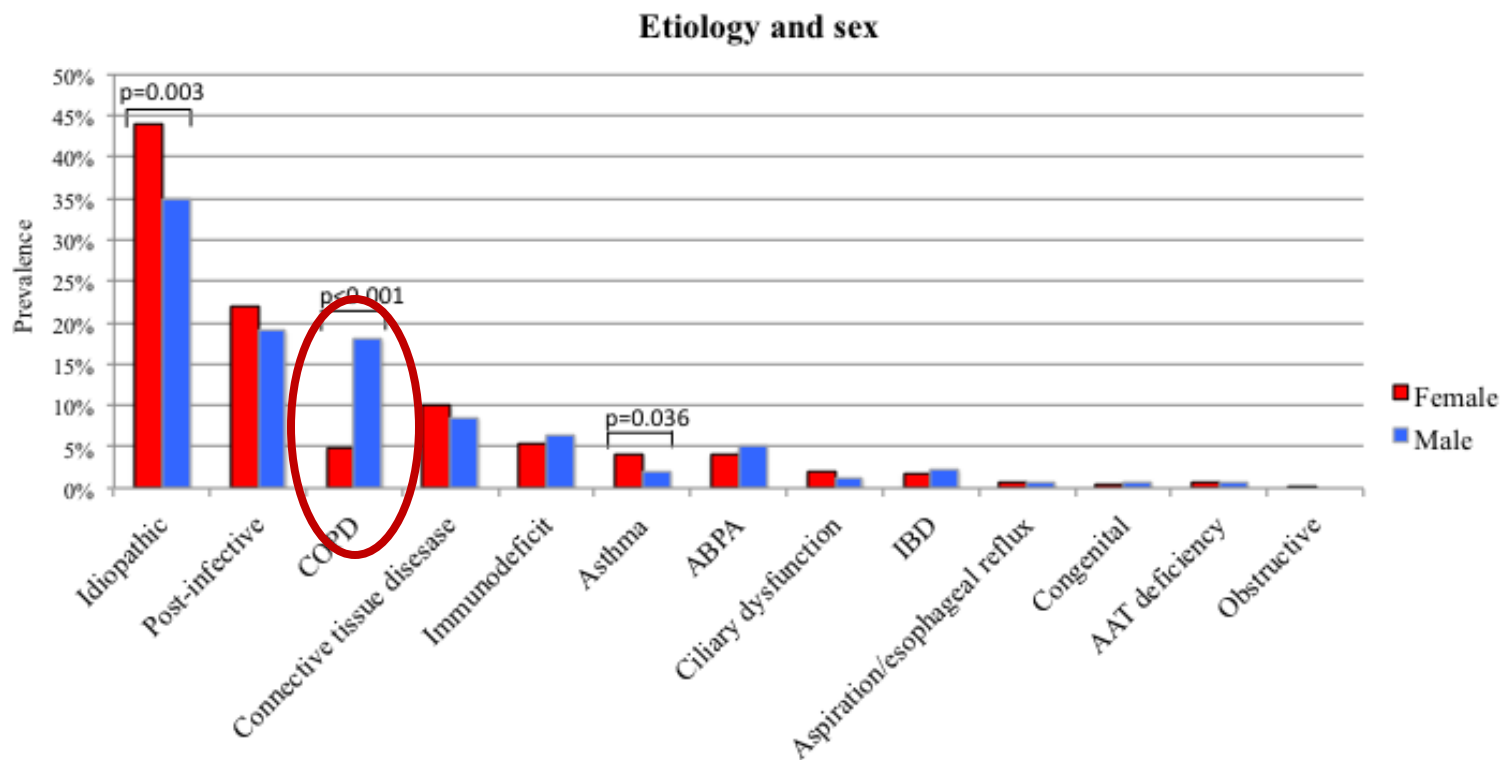
- ▶ Monza (Italy)
- ▶ Dundee and Newcastle (UK)
- ▶ Leuven (Belgium)
- ▶ Athens (Greece)
- ▶ Barcelona (Spain)
- ▶ Galway (Ireland)

1.258 patients

	Dundee (UK)	Leuven (Belgium)	Galway (Ireland)	Monza (Italy)	Athens (Greece)	Newcastle (UK)	Barcelona (Spain)
Total, n.(%)	286 (100)	253 (100)	208 (100)	205 (100)	113 (100)	110 (100)	83 (100)

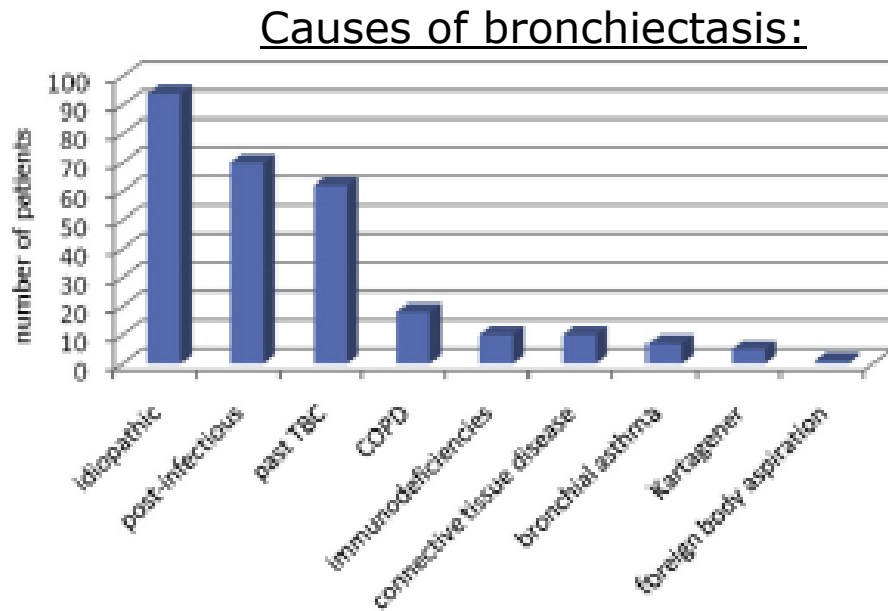
All the patients underwent the same comprehensive diagnostic work-up as suggested by the British Thoracic Society in every site.

# Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation disease severity.



## Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients

Katerina Dimakou <sup>a</sup>, Christina Triantafyllidou <sup>b, \*</sup>, Michail Toumbis <sup>b</sup>, Kyriaki Tsikritsaki <sup>b</sup>, Katerina Malagari <sup>c</sup>, Petros Bakakos <sup>d</sup>



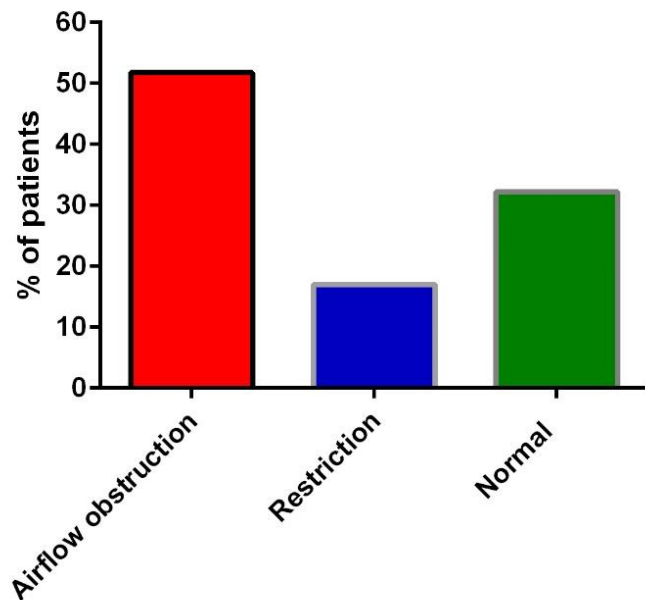


# EMBARC



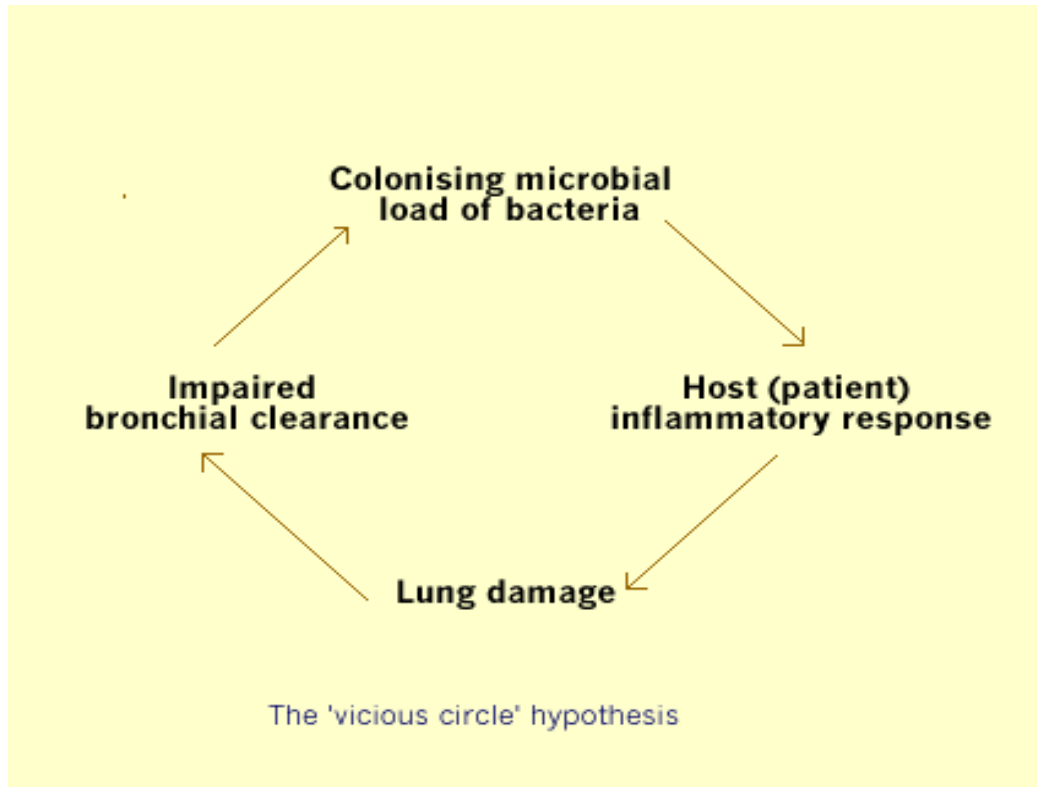
- Multicentre prospective bronchiectasis registry across 23 European Countries.
- **11204 patients** (2018)

COPD as the cause of bronchiectasis : **9.2%**



□

# «Φαύλος κύκλος» στις βρογχεκτασίες



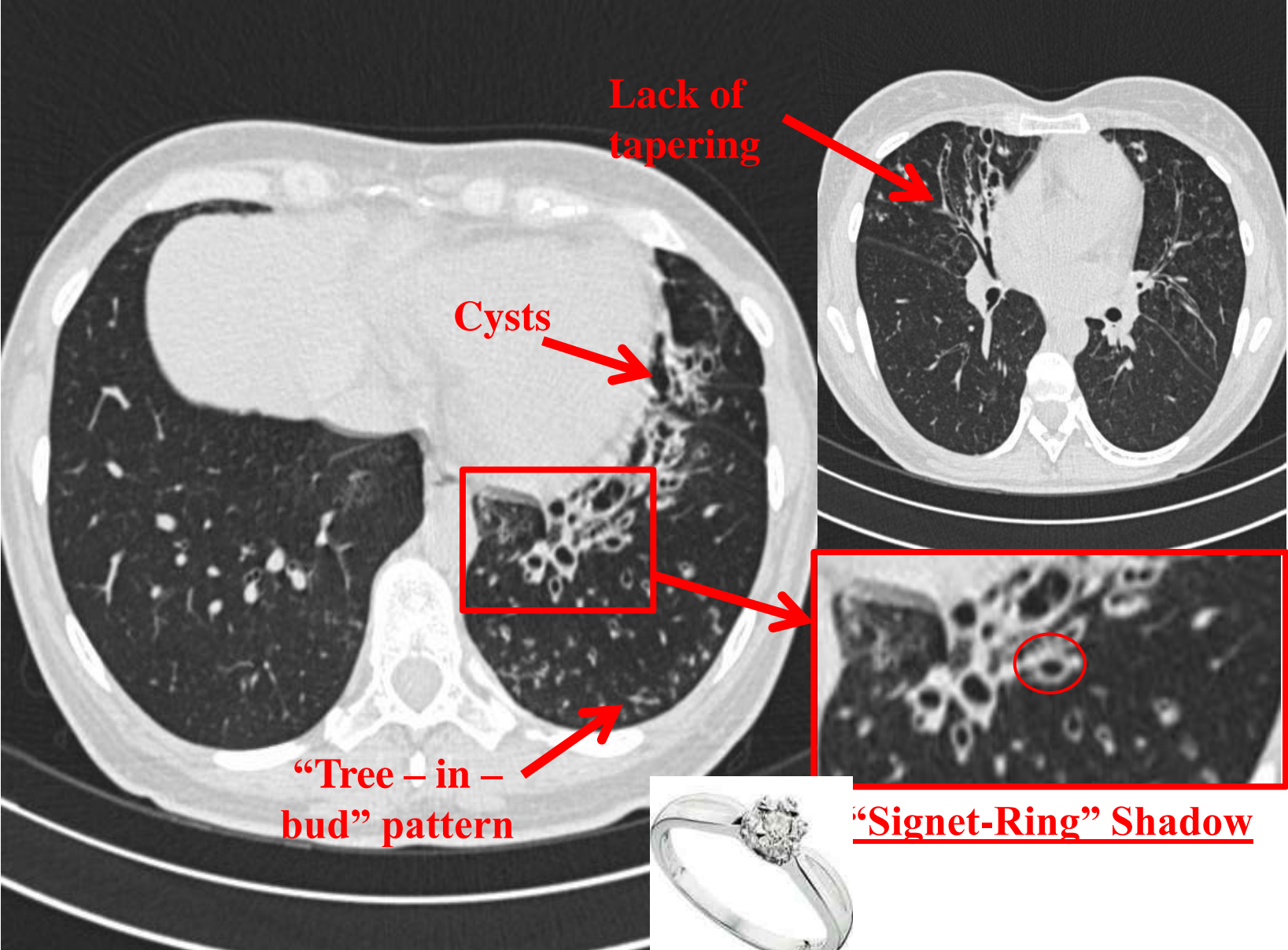


# **Διάγνωση: HRCT**

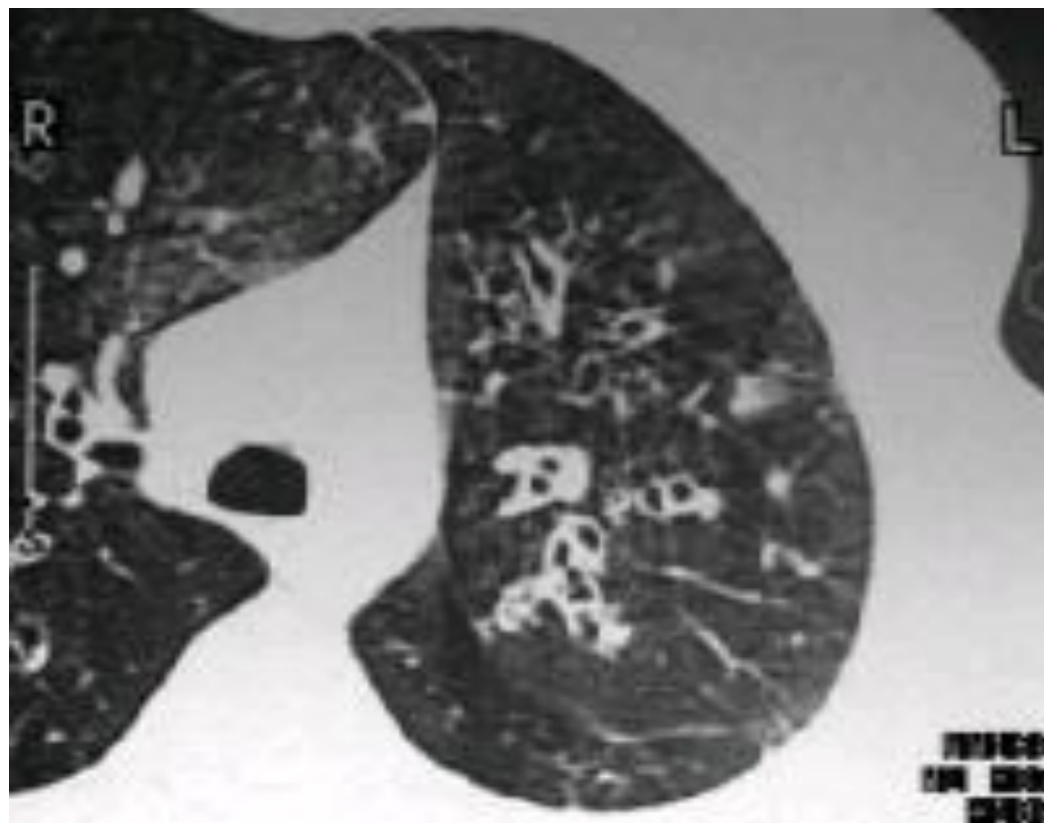
# Κύρια ακτινολογικά χαρακτηριστικά των βρογχεκτασιών στη HRCT

- Διάταση των βρόγχων.  
(διάμετρος >1,5 φ του συνοδού αγγείου)
- Πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων
- Απουσία σταδιακής στένωσης στην πορεία των βρόγχων
- Πλήρωση των βρόγχων με εκκρίσεις
- “tree in bud”
- Βρόγχοι ορατοί σε απόσταση < 1 cm από τον υπεζωκότα
- Κιρσοειδής ή Κυστική διαμόρφωση βρόγχων

# HRCT



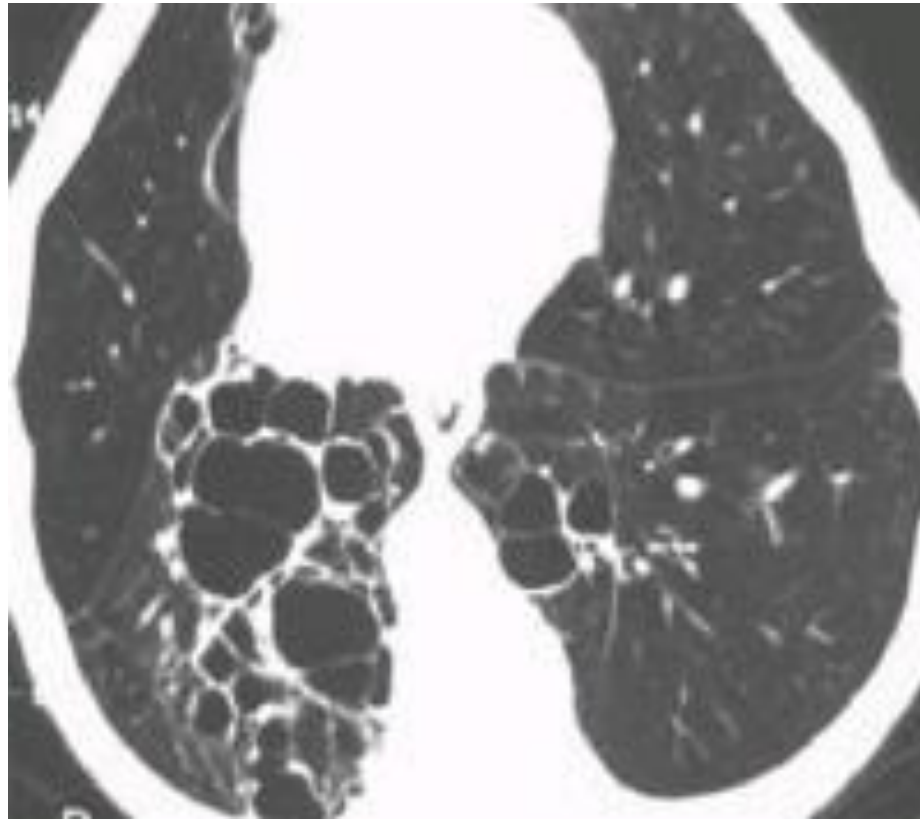
## Κυλινδρικές βρογχεκτασίες (signet-ring)



# Πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων



# Κυστικές





# Πλήρωση των βρόγχων με εκκρίσεις

.



# Είναι απαραίτητη η διερεύνηση του υποκειμένου αιτίου; (37% of them need additional treatment)

PCD	10%
ABPA	8%
Immunodeficiency	7%
NTM	2%
RA	2%
Aspiration	1%
Inflammatory bowel disease	3%
D. Panbronchiolitis	2%
CF	1%
GERD	1%

*Shoemark et al. Resp Med (2007) 101, 1163–1170*

# Τα υποκείμενα νοσήματα παίζουν ρόλο στη βαρύτητα των βρογχεκτασιών (BSI);

## Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity.

- *Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J, Rosales E, Pesci A, Restrepo MI, Torres A, Aliberti S.*

- *Ann Am Thorac Soc. 2015 Dec;12(12):1764-70.*

# Etiology of Bronchiectasis – Disease severity

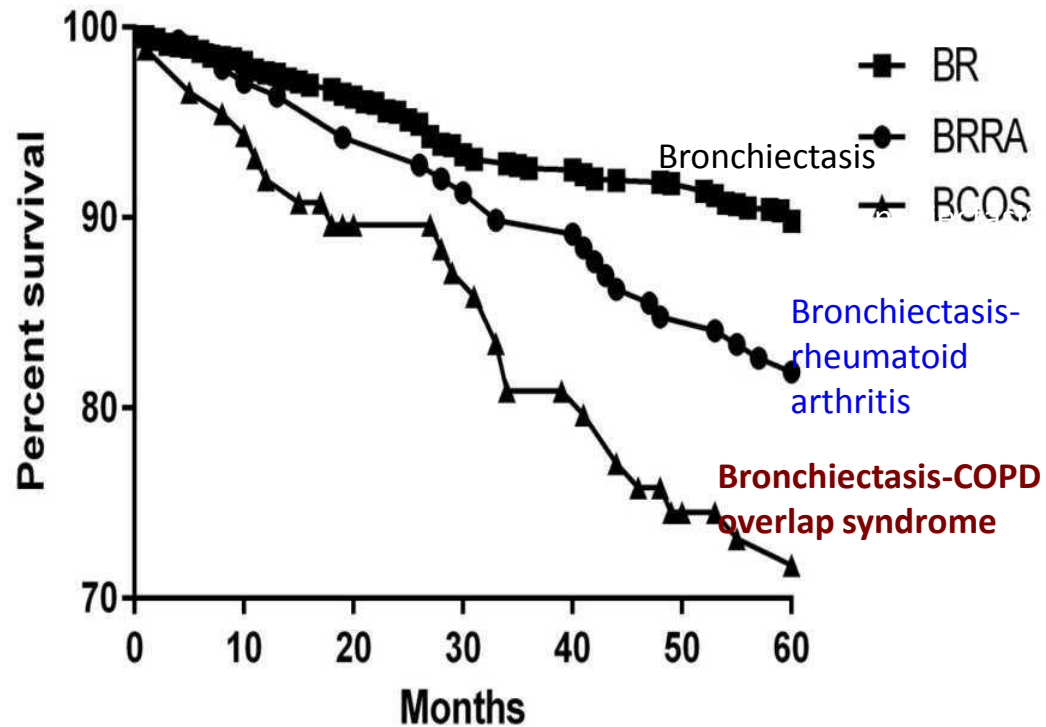
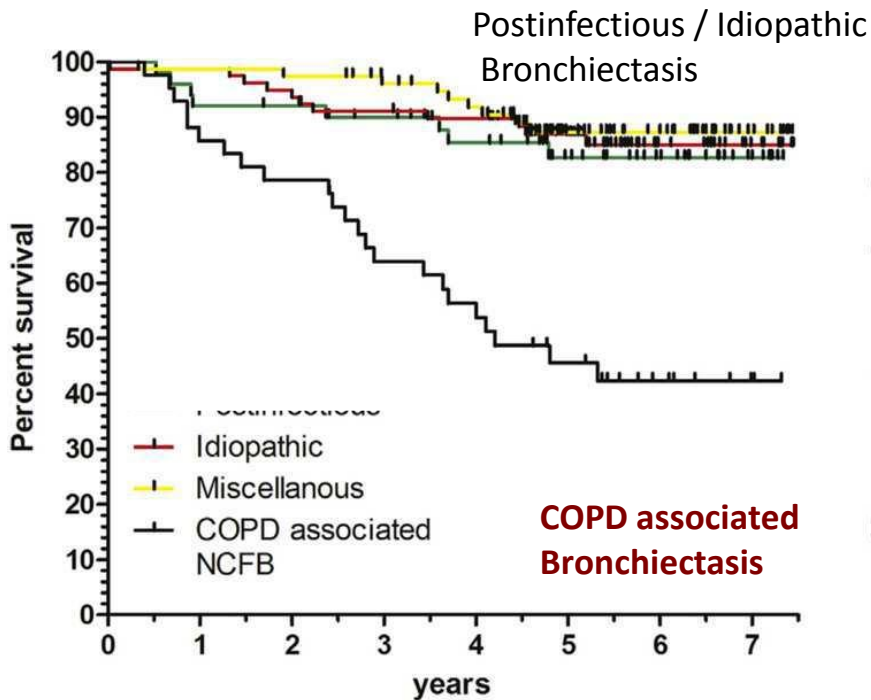
1,258 patients

	Entire Study Population	Mild Disease	Moderate Disease	Severe Disease	P Value*
	1,258 (100)	394 (100)	506 (100)	358 (100)	
Postinfective	257 (20)	88 (22)	104 (21)	65 (18)	0.364
COPD	129 (15)	11 (2.8)	41 (8.1)	77 (22)	<0.001
Connective tissue disease	128 (10)	35 (8.9)	62 (12)	31 (8.7)	0.131
Immunodeficiency	73 (5.8)	26 (6.6)	32 (6.3)	15 (4.2)	0.299
Asthma	41 (3.3)	12 (3)	22 (4.3)	7 (2)	0.143
ABPA	56 (4.5)	13 (3.3)	23 (4.5)	20 (5.6)	0.313
Ciliary dysfunction	21 (1.7)	11 (2.8)	8 (1.6)	2 (0.6)	0.567
Inflammatory bowel disease	24 (1.9)	14 (3.6)	5 (1)	5 (1.4)	0.014
Aspiration/esophageal reflux	8 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.2)	6 (1.7)	0.014
Congenital malformation	7 (0.6)	2 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.6)	0.986
$\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency	8 (0.6)	3 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.6)	0.929
Obstructive	2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0)	0.657
Pink disease	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	0.475
Yellow nail syndrome	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	0.284
Idiopathic	502 (40)	176 (45)	200 (40)	126 (35)	0.029

Definition of abbreviations: ABPA = allergic bronchopulmonary aspergillosis; BSI = Bronchiectasis Severity Index; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

\*Among groups: mild = BSI score 0–4; moderate = BSI score 5–8; severe = BSI score  $\geq$ 9.

# Τα υποκείμενα νοσήματα παίζουν ρόλο στην έκβαση;



# HRCT

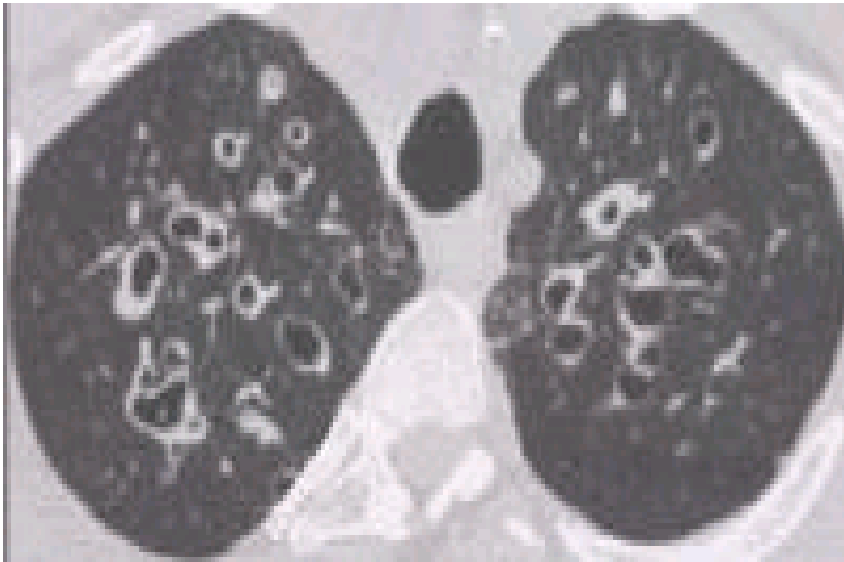
Η εντόπιση- κατανομή – έκταση των βρογχεκτασιών

- Κατεύθυνση στο πιθανό αίτιο
- Βαθμολόγηση της βαρύτητας

# ABPA

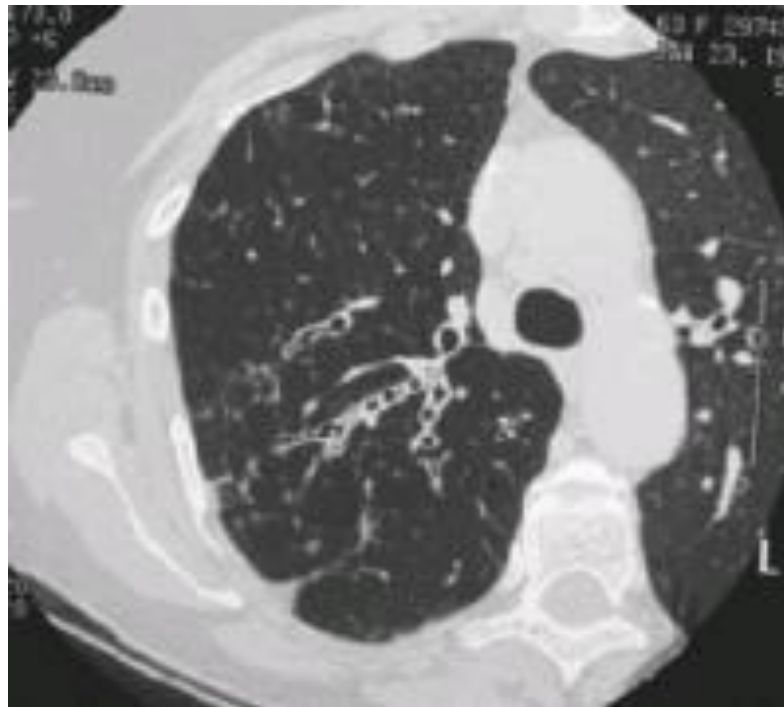


# Κυστική ίνωση

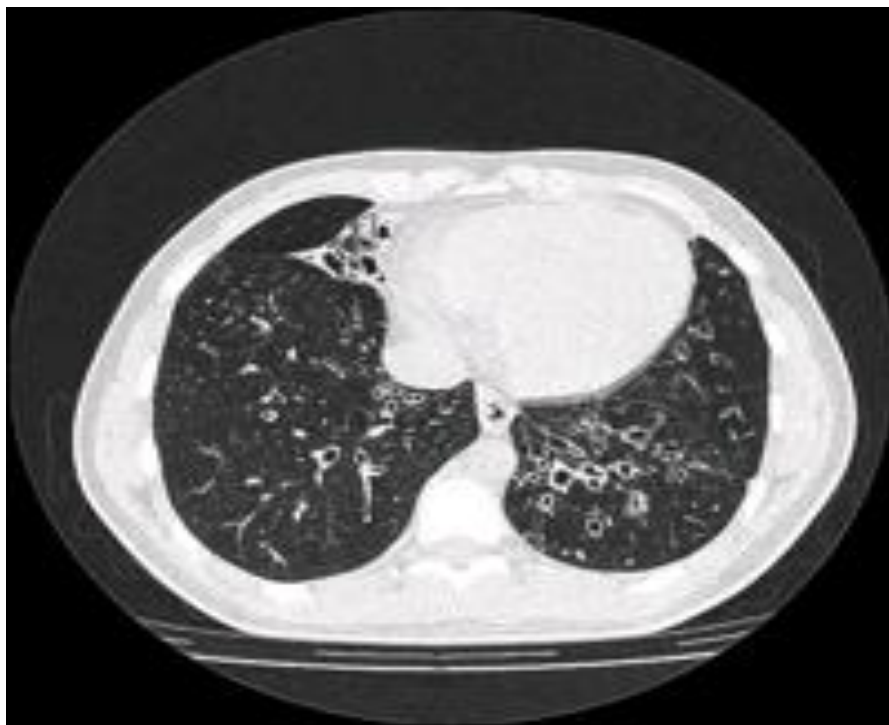




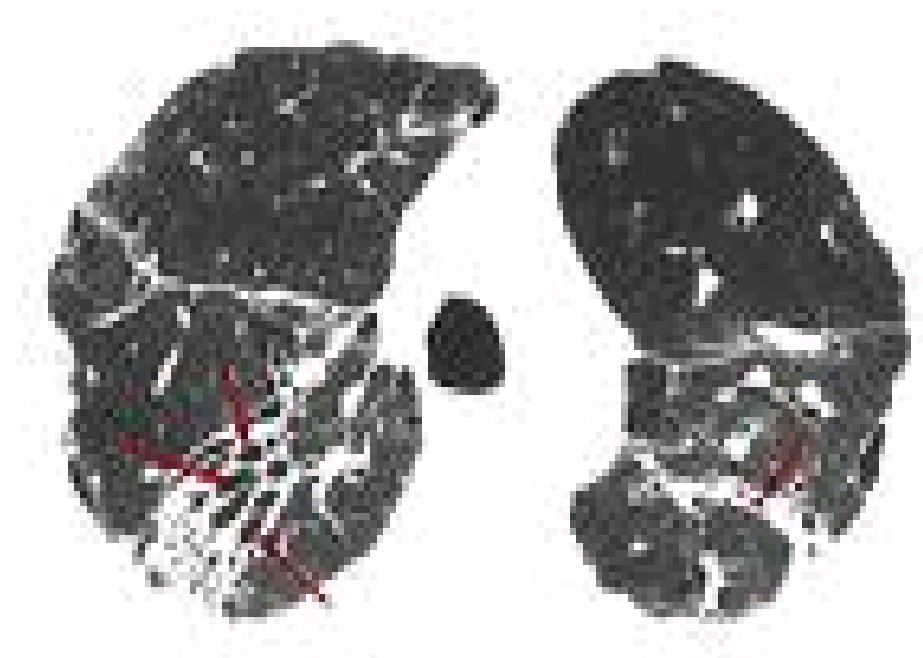
# NTM



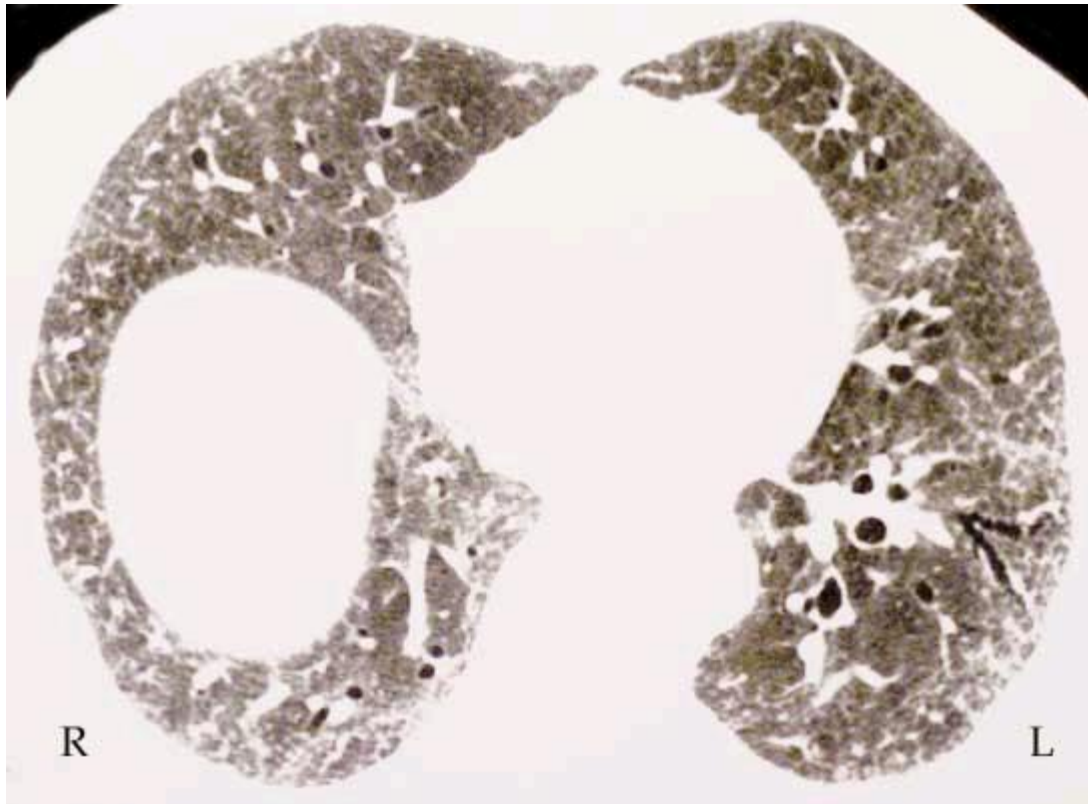
# Μεταλοιμώδεις



# Past tuberculosis



## NSIP (traction bronchiectasis)



# Συμπτώματα- σημεία

- **Βήχας**
- **Απόχρεμψη βλεννοπυώδης**
- Δύσπνοια
- Αιμόπτυση
- Συριγμός
- Μη μουσικοί ρόγχοι
- Πλευριτικό άλγος
- Πυρετός
- Κυάνωση
- Πληκτροδακτυλία

# Μικροβιολογικό προφίλ

## Συνήθη παθογόνα στις βρογχεκτασίες

- **Haemophilus influenzae: 14-52%**
- **Pseudomonas aeruginosa (Pa): 24-43%**
- **Streptococcus pneumoniae: 4-24%**
- **Moraxella catarrhalis: 4-20%**
- **Staphylococcus aureus: 4-6%**
  
- **Κανένα παθογόνο: 17-35%**

*Pasteur MC, et al. AmJ Respir Crit Care Med. 2000;162:1277-1284.*

*Nicotra et al. Chest 1995; 108:955-61.*

# Bronchiectasis pathogens

- 1364 patients
  - 448 patients (33%) had NTM organisms
    - MAC: 379 pts
    - M. abscessus: 100 pts
    - M. kansasii: 6 pts
  - 363 patients (37%) had pseudomonas
  - 55 patients (6%) had stenotrophomonas
  - 96 patients (10%) had h. influenza
  - 41 patients (4%) had s. pneumoniae
  - 109 patients (11%) had staph aureus

» Winthrop K et al. AJRCCM 2013;187:A4541



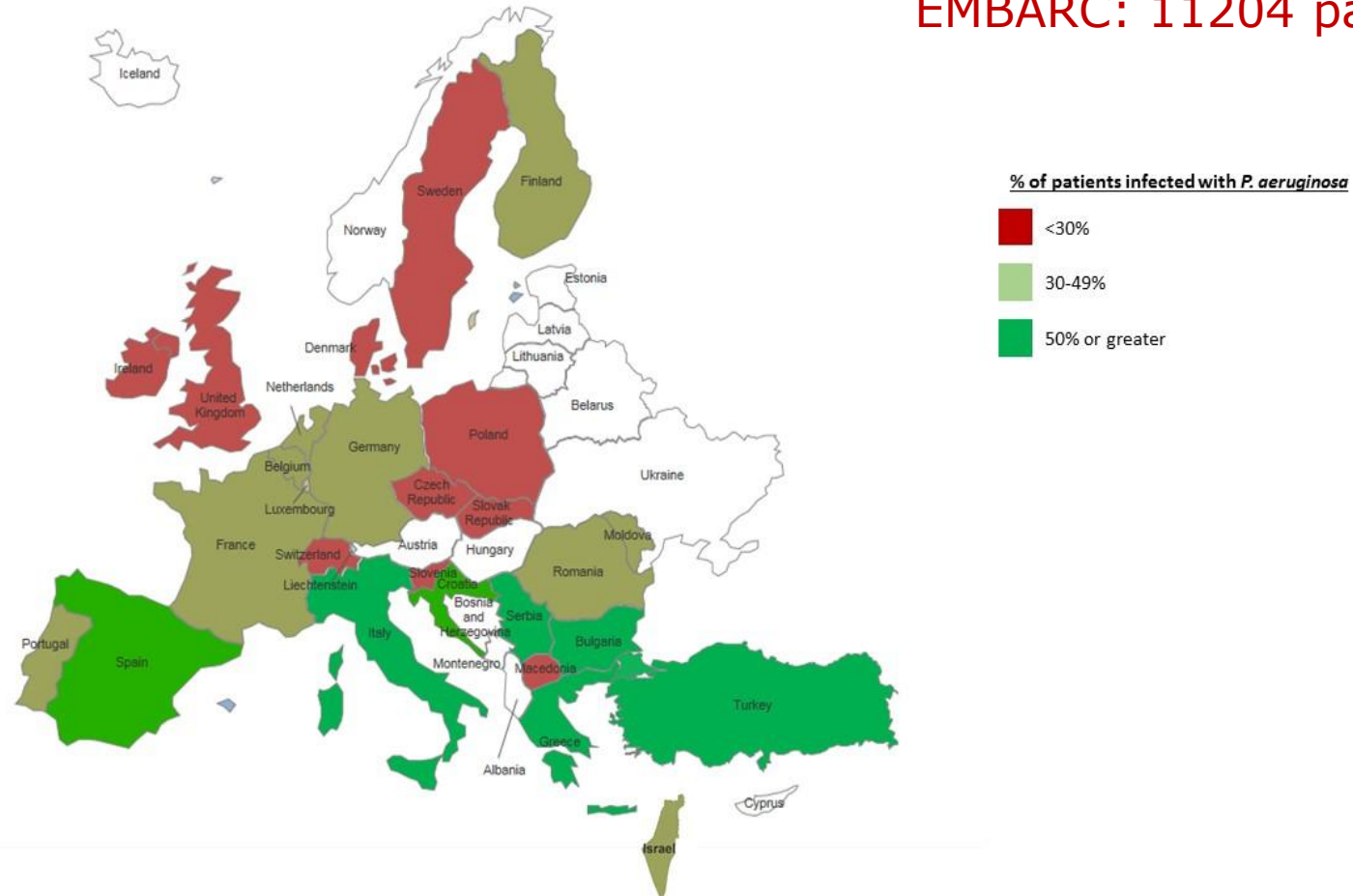
## Microorganisms isolated in sputum cultures (n=277)

Microorganisms	Number of patients (%)
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	88 (43%)
P. aeruginosa (as a sole pathogen)	72 (35%)
P. aeruginosa. + another pathogen	6 (7.8%)
Haemophilus influenzae	26 (12.6%)
Streptococcus pneumoniae	17 (8.2%)
E.Coli	6 (2.9%)
Haemophilus parainfluenzae	1 (0.4%)
Acinetobacter sp.	4 (1.9%)
Mycobacterium Avium	2 (0.9%)
Normal flora (no pathogen isolated)	78 (38%)
Mixed population ( <b>at least</b> two pathogens isolated)	20 (9.7%)



# The heterogeneity of bronchiectasis

EMBARC: 11204 patients

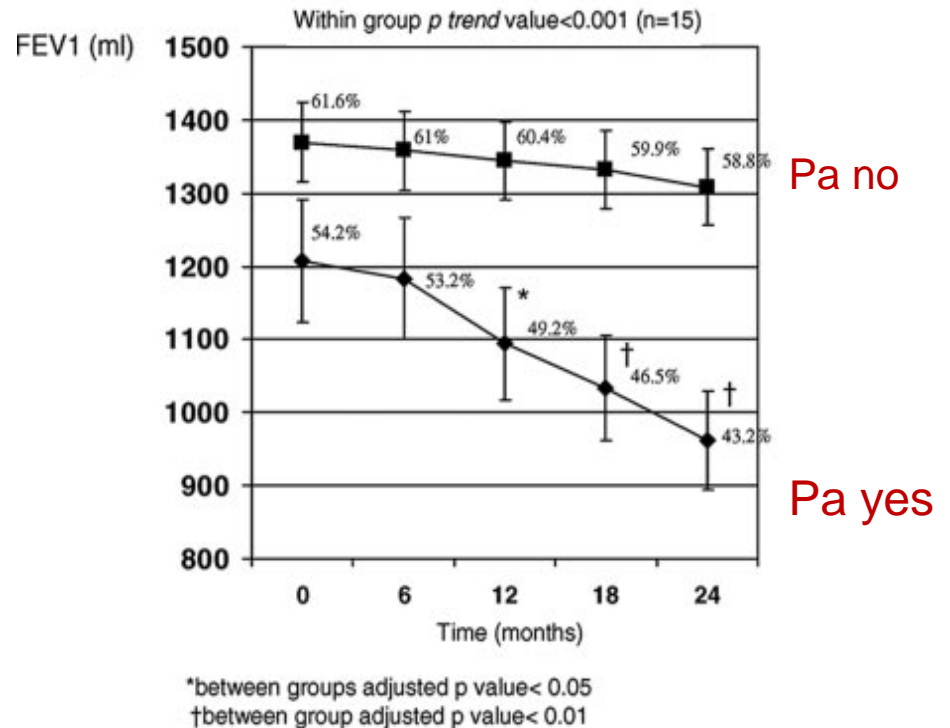


# ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ ΜΕ ΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΑ



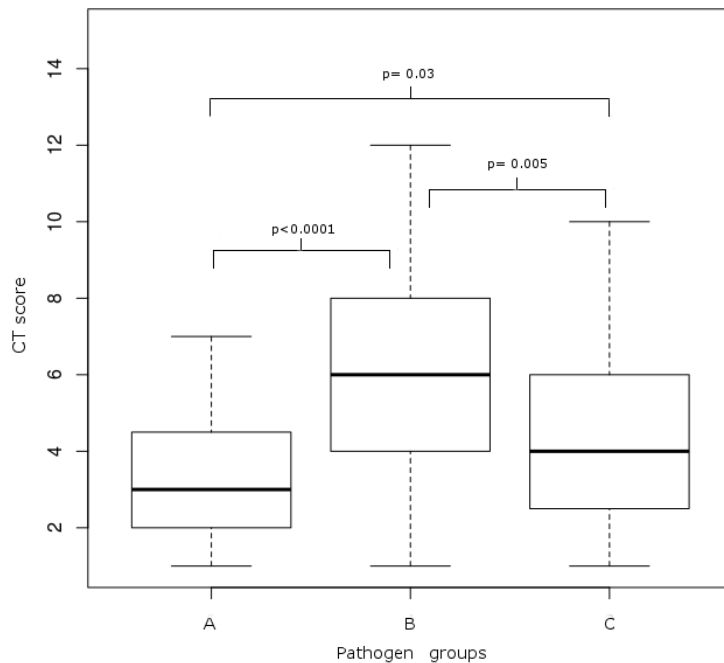
FEV<sub>1</sub> decline

- Αυξημένη παραγωγή πτυέλων
- Εκτεταμένες βρογχεκτασίες
- Εντονώτερη φλεγμονώδης αντίδραση
- Ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας (15%)
- Συχνότερες παροξύνσεις (+1) και νοσηλείες (7x)
- Επιδείνωση της ποιότητας ζωής (18μ)
- Αύξηση θνητότητας (3x)



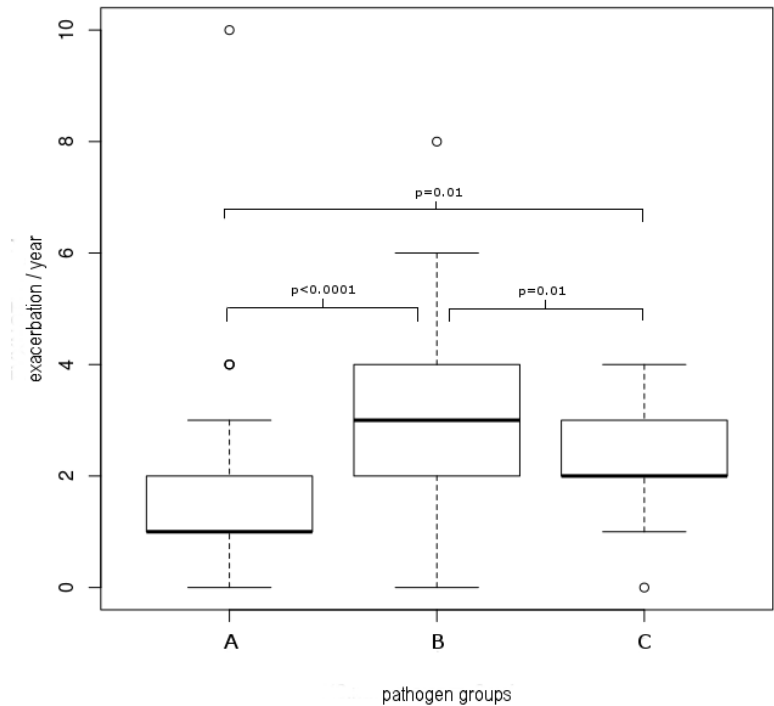
# Pseudomonas- Bronchiectasis severity (277 cases)

## CT score-Pseudomonas



A: no pathogen, B: Pa, C: other pathogen

## Exacerbations- Pseudomonas



## "The *Pseudomonas* paradigm"



# Το υψηλό βακτηριακό φορτίο στις βρογχεκτασίες σχετίζεται με:

- Τοπική και συστηματική φλεγμονή
- Μεγαλύτερο κίνδυνο παροξύνσεων

## Bronchiectasis: Markers of Severe Disease

- Frequent exacerbations
- *Pseudomonas aeruginosa* infection
- Repeated hospitalizations



## Bronchiectasis severity index (BSI)

### Age Points

<50	0
50-69	2
70-79	4
80+	6

### BMI Points

<18.5	2
>18.5	0

### FEV<sub>1</sub>% pred. Points

>80%	0
50-80%	1
30-49%	2
<30%	3

### Hospital adm. Points

Yes	5
No	0

### Exacerbation frequency Points

3 or more per year	2
<3 per year	0

### MRC dyspnoea score Points

1-3	0
4	2
5	3

### Colonisation status Points

No	0
Colonised	1
<i>P. aeruginosa</i>	3

### Radiology Points

3 or more lobes or cystic changes	1
<3 lobes involved	0

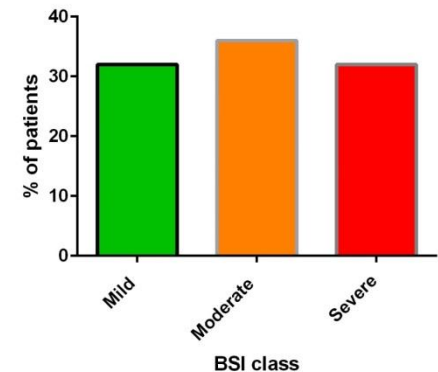
### Classification of the BSI

Mild = 0-4

Moderate = 4-8

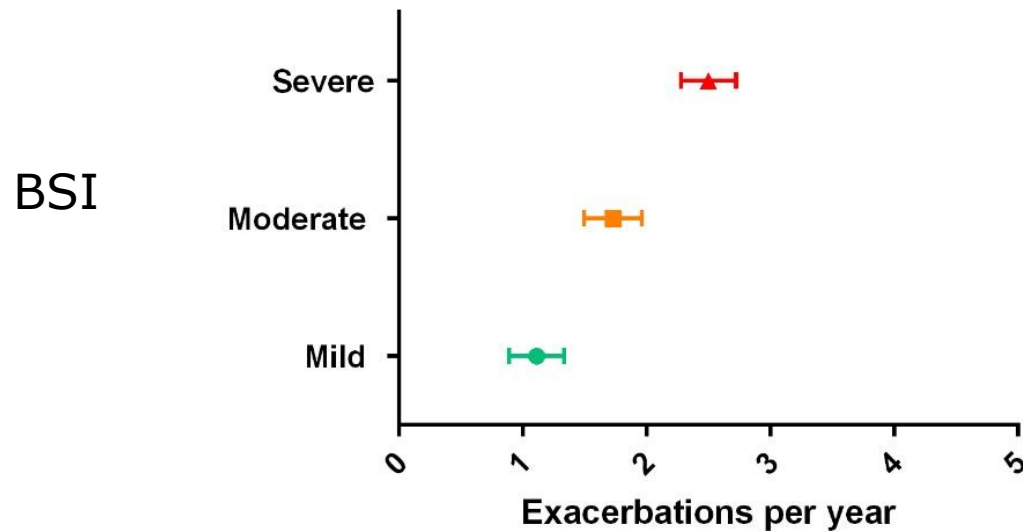
Severe = 9+

## EMBARC



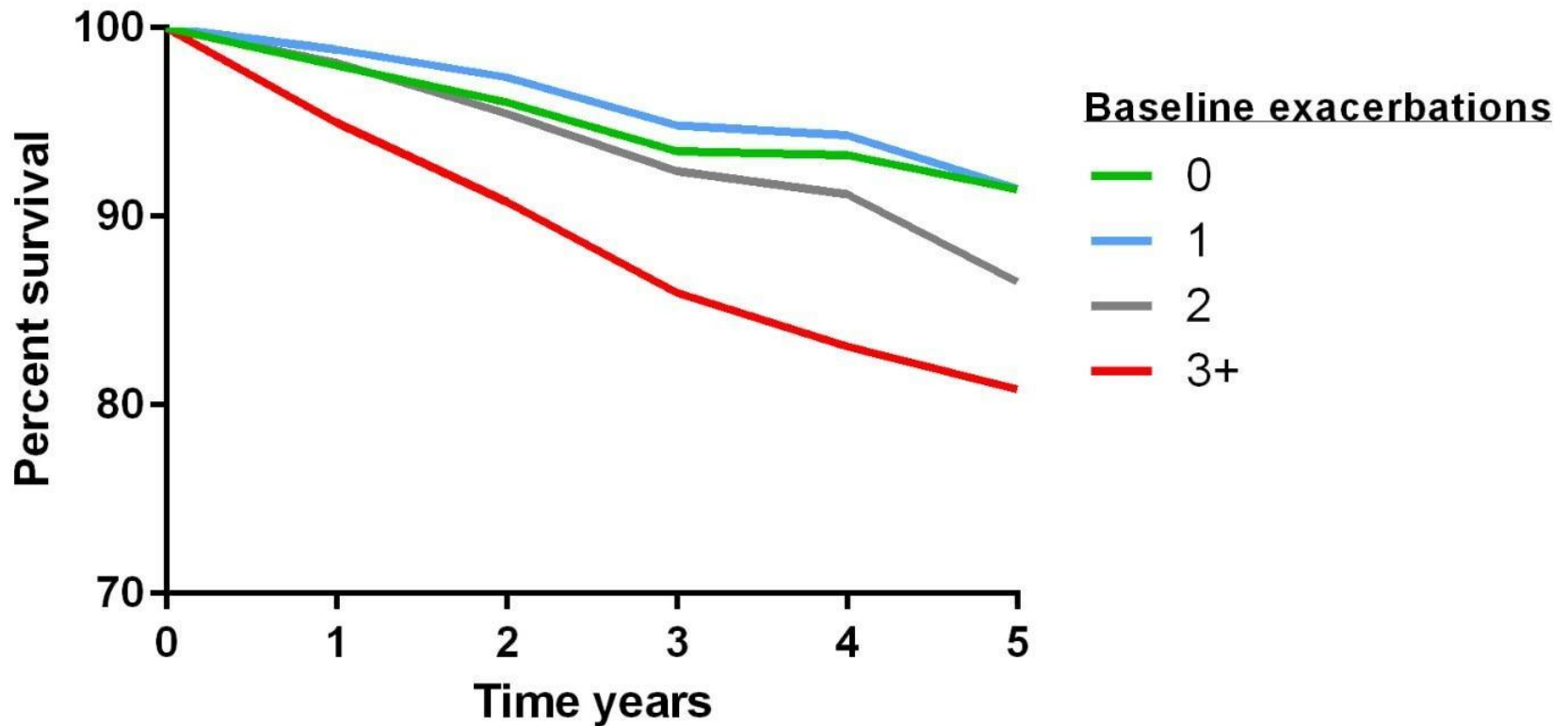


## Παροξύνσεις σε σχέση με τη βαρύτητα

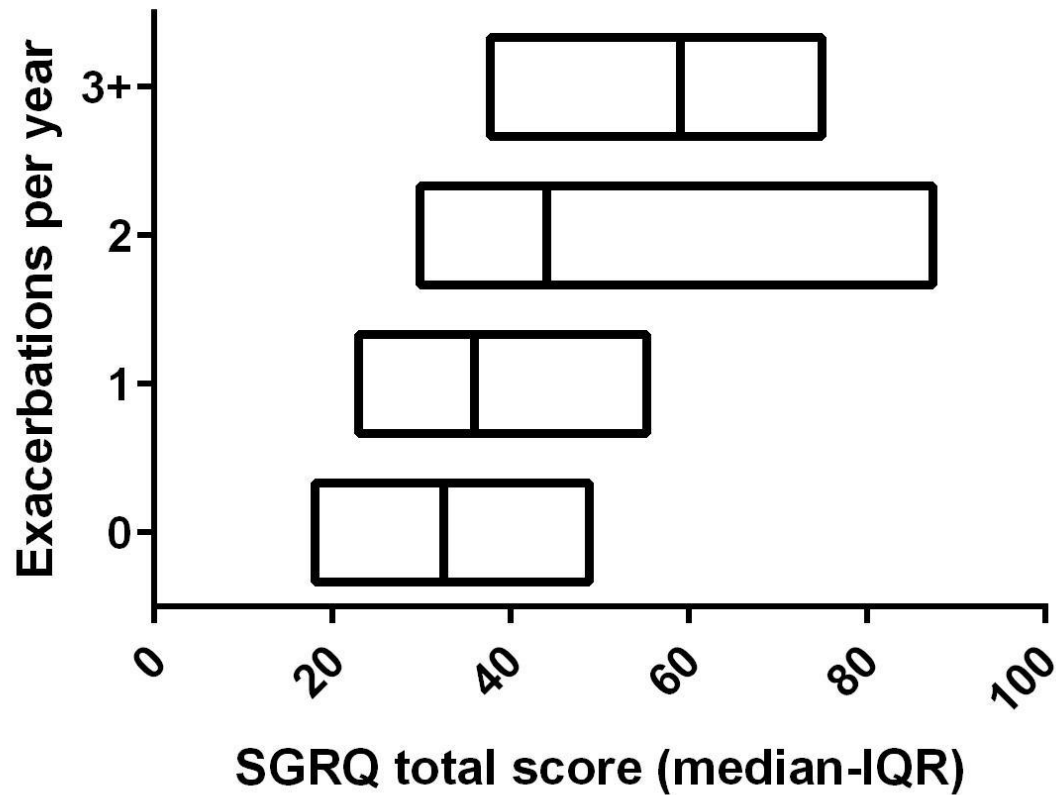




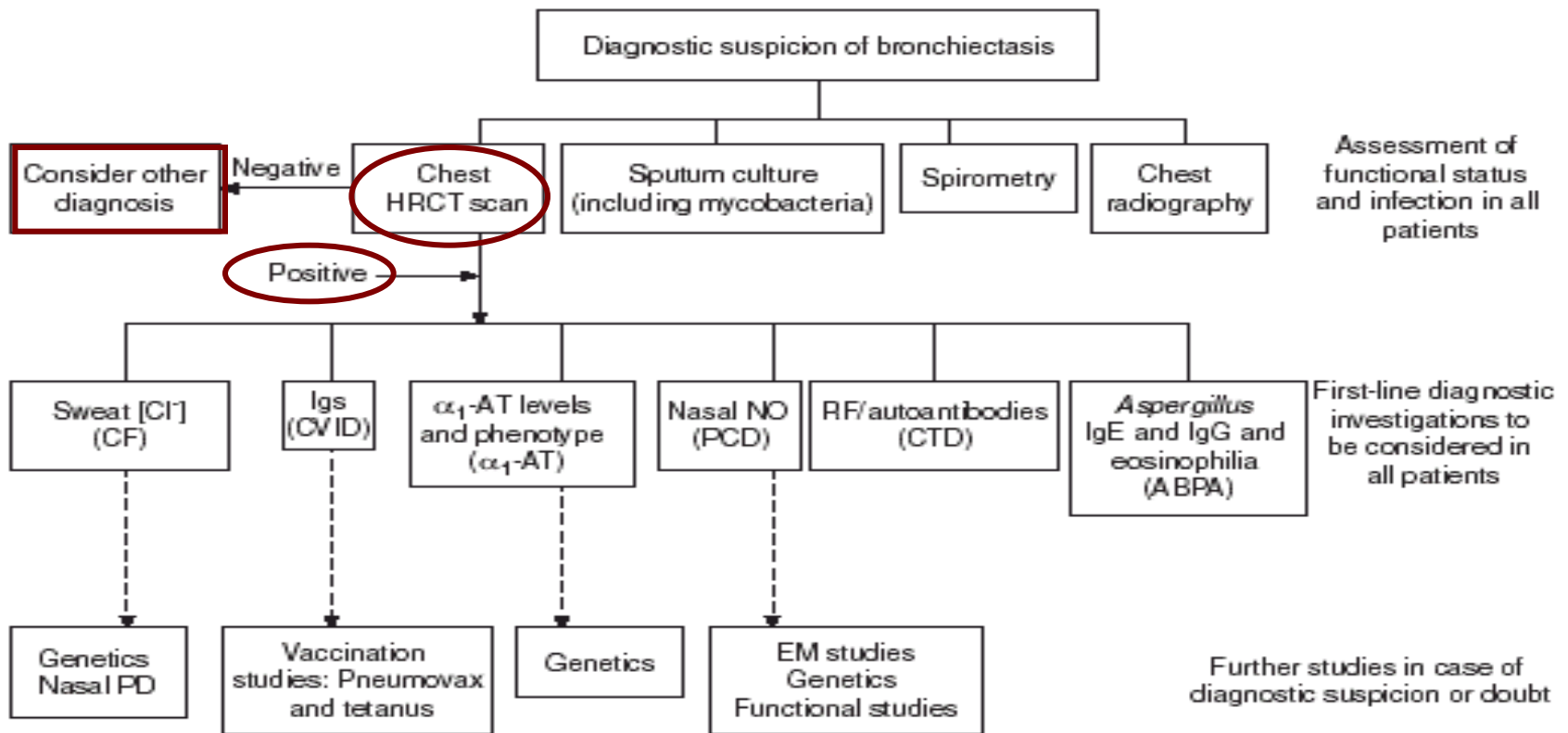
# Επιβίωση σε σχέση με τις παροξύνσεις



# Ποιότητα ζωής- παροξύνσεις



# Αλγόριθμος διαγνωστικής διερεύνησης



# Κύρια σημεία

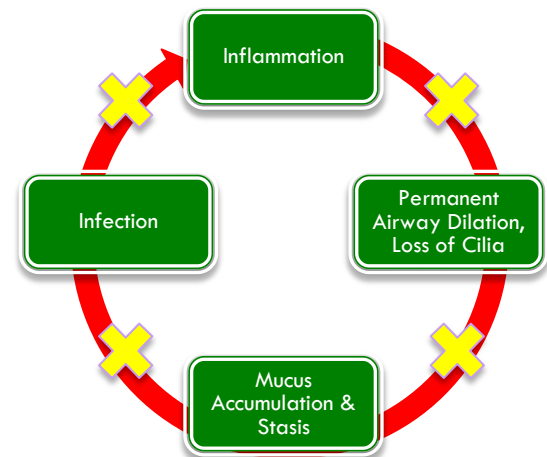
- Η φλεγμονή, η λοίμωξη και η διαταραχή της βλεννοκροσσωτής καθααρσης αποτελούν τα κύρια σημεία της παθογένεσης
- Η υποψία βρογχεκτασιών τίθεται σε κάθε ασθενή με βήχα, απόχρεμψη και συχνές λοιμώξεις χωρίς αποδεδειγμένη άλλη διάγνωση. Μπορεί να συνυπάρχει με άλλη νόσο.
- HRCT : επιβεβαίωση της διάγνωσης
- Η διερεύνηση του υποκειμένου αιτίου πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς
- Αξιολόγηση της βαρύτητας: BSI



# **ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

# Σκοπός θεραπευτικής αντιμετώπισης

- Θεραπεία υποκειμένης νόσου
- Έλεγχος συμπτωμάτων
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Μείωση παροξύνσεων
- Διατήρηση πνευμονικής λειτουργίας
  
- Διακοπή του «φαύλου κύκλου»



# Θεραπευτικά μέτρα

- **Αντιβιοτικά**
- Αντιφλεγμονώδη
- Βρογχοδιασταλτικά
- Βλεννολυτικά
- Εμβόλια
- Φυσικοθεραπεία
- Οξυγονοθεραπεία (αν υπάρχει ένδειξη )
- Αποκατάσταση
- Χειρουργική θεραπεία
  
- Θεραπεία υποκειμένης νόσου

# Αντιβιοτικά: Ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία των βρογχεκτασιών

- ❖ Σε παροξύνσεις
- ❖ Προφύλαξη- καταστολή μικροβιακού φορτίου
- ❖ Εκρίζωση



# Αντιβιοτικά στις βρογχεκτασίες

## □ Σε παροξύνσεις

- Βελτίωση συμπτωμάτων
- Μείωση των νοσηλειών

## □ Προφύλαξη- καταστολή μικροβιακού φορτίου

- Έλεγχος συμπτωμάτων και βελτίωση ποιότητας ζωής
- Μείωση παροξύνσεων
- Διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας
- Μείωση της θνητότητας

## □ Εκρίζωση

- Επιβράδυνση της επόμενης παρόξυνσης
- Μείωση των παροξύνσεων

# Παροξύνσεις βρογχεκτασιών- ορισμός

1. Αύξηση του βήχα
  2. Αύξηση της ποσότητας των πτυέλων ή/και αλλαγή του ιξώδους
  3. Πυώδη πτύελα
  4. Αύξηση της δύσπνοιας
- Πυρετός (>38°C)
  - Συριγμός
  - Αίσθημα σύσφιξης θώρακα
  - Αιμόπτυση
  - Καταβολή, κακουχία

## Ευρήματα


- Μεταβολές στην ακτινογραφία θώρακα
- Μεταβολές στα ακροαστικά ευρήματα

1-4: απαιτείται αντιβιοτική αγωγή

*BTS guidelines, Thorax 2010*

*O'Donnell. Chest 1998;113:1329*

# Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research

Adam T. Hill<sup>1,26</sup>, Charles S. Haworth<sup>2,26</sup>, Stefano Aliberti <sup>3</sup>, Alan Barker<sup>4</sup>, Francesco Blasi<sup>3</sup>, Wim Boersma<sup>5</sup>, James D. Chalmers<sup>6</sup>, Anthony De Soyza<sup>7</sup>, Katerina Dimakou<sup>8</sup>, J. Stuart Elborn<sup>9</sup>, Charles Feldman<sup>10</sup>, Patrick Flume<sup>11</sup>, Pieter C. Goeminne<sup>12,13</sup>, Michael R. Loebinger<sup>14</sup>, Rosario Menendez<sup>15</sup>, Lucy Morgan<sup>16</sup>, Marlene Murriss<sup>17</sup>, Eva Polverino<sup>18</sup>, Alexandra Quittner<sup>19</sup>, Felix C. Ringshausen<sup>20</sup>, Gregory Tino<sup>21</sup>, Antoni Torres<sup>18</sup>, Montserrat Vendrell<sup>22</sup>, Tobias Welte<sup>20</sup>, Rob Wilson<sup>14</sup>, Conroy Wong<sup>23</sup>, Anne O'Donnell<sup>24,27</sup> and Timothy Aksamit<sup>25,27</sup> for the EMBARC/BRR definitions working group

# Ορισμός παρόξυνσης βρογχεκτασιών (για κλινικές μελέτες)

A person with bronchiectasis with a deterioration in three or more of the following key symptoms for at least 48 h:

- 1) Cough
- 2) Sputum volume and/or consistency
- 3) Sputum purulence
- 4) Breathlessness and/or exercise tolerance
- 5) Fatigue and/or malaise
- 6) Haemoptysis

AND a clinician determines that a change in bronchiectasis treatment is required#

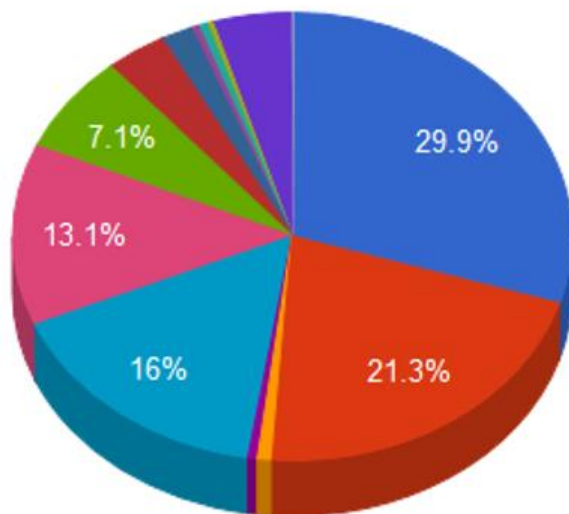


## Παροξύνσεις

### Παροξύνσεις ως εξωτερικοί ασθενείς

Nb of exacerbations breakdown

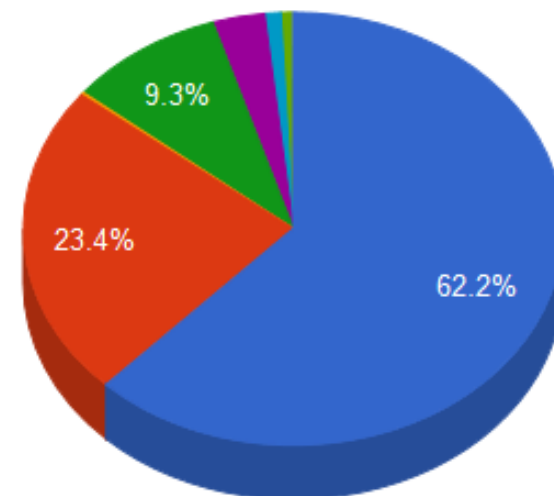
● 0 ● 1 ● 2 ● 3 ● 4 ● 5 ● 6 ● 7 ● 8 ● 9



### Σοβαρές παροξύνσεις

Nb of hospital admissions breakdown

● 0 ● 1 ● 10 ● 2 ● 3 ● 4





# EMBARC

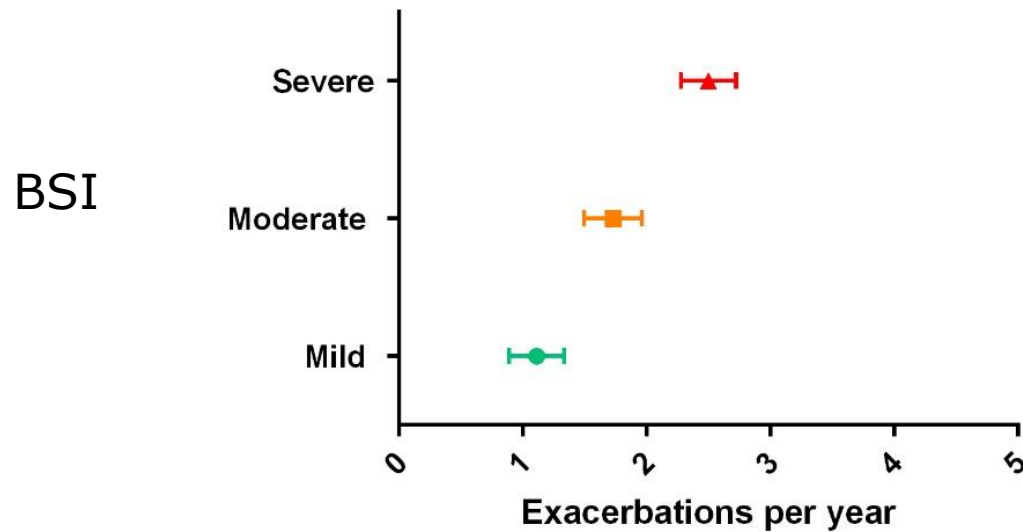
The European Bronchiectasis Registry



# ERS

EUROPEAN  
RESPIRATORY  
SOCIETY

## Παροξύνσεις σε σχέση με τη βαρύτητα



# Αντιβιοτικά σε παροξύνσεις- γενικές κατευθύνσεις

- Όχι τυχαιοποιημένες placebo-controlled μελέτες
- Υψηλές δόσεις αντιβιοτικών
- Διάρκεια χορήγησης 14 ημέρες
- Αρχή θεραπείας εμπειρικά, Pos
- Πότε απαιτούνται συνδυασμοί αντιβιοτικών
  - σε ψευδομονάδα, ανθεκτικά στελέχη
  - για πρόληψη ανθεκτικότητας

# Συνήθη παθογόνα σε παροξύνσεις βρογχεκτασιών και προτεινόμενα αντιβιοτικά

Organism	Recommended first-line treatment	Length of treatment
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin 500 mg tds	14 days
<i>Haemophilus influenzae</i> ( $\beta$ -lactamase negative)	Amoxicillin 500 mg tds Amoxicillin 1 g tds Amoxicillin 3 g bd	14 days 14 days 14 days
<i>Haemophilus influenzae</i> ( $\beta$ -lactamase positive)	Co-amoxiclav 625 mg tds	14 days
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Co-amoxiclav 625 mg tds	14 days
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin 500 mg qds	14 days
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): <u>oral preparations</u>	<50 kg: Rifampicin 450 mg od + trimethoprim 200 mg bd >50 kg: Rifampicin 600 mg + trimethoprim 200 mg bd	14 days
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): <u>intravenous preparations</u>	Vancomycin 1 g bd* (monitor serum levels and adjust dose accordingly) or teicoplanin 400 mg od	14 days
Coliforms (eg, <i>Klebsiella</i> , enterobacter)	Oral ciprofloxacin 500 mg bd	14 days
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Oral ciprofloxacin 500 mg bd ( <u>750 mg bd in more severe infections</u> )	14 days



# Συνήθη παθογόνα σε παροξύνσεις βρογχεκτασιών και προτεινόμενα αντιβιοτικά

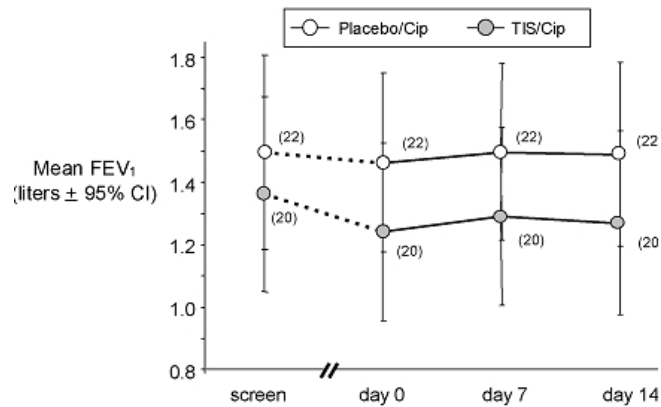
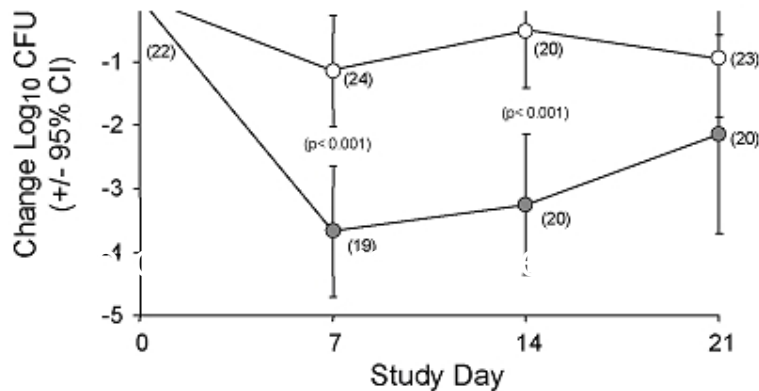
<b>Organism</b>	<b>Recommended second-line treatment</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Clarithromycin 500 mg bd
<i>Haemophilus influenzae</i> ( $\beta$ -lactamase negative)	Clarithromycin 500 mg bd or ciprofloxacin 500 mg bd or ceftriaxone 2 g od (IV)
<i>Haemophilus influenzae</i> ( $\beta$ -lactamase positive)	Clarithromycin 500 mg bd or ciprofloxacin 500 mg bd or ceftriaxone 2 g od (IV)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ciprofloxacin 500 mg bd
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Clarithromycin 500 mg bd
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): oral preparations	<50 kg: Rifampicin 450 mg od + doxycycline 200 mg od >50 kg: Rifampicin 600 mg + doxycycline 200 mg od <u>Third-line: Linezolid 600 mg bd</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): intravenous preparations	Linezolid 600 mg bd
Coliforms (eg, <i>Klebsiella</i> , enterobacter)	Intravenous ceftriaxone 2 g od
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<u>Monotherapy</u> : Intravenous ceftazidime 2 g tds or tazocin 4.5 g tds or aztreonam 2 g tds or meropenem 2 g tds <u>Combination therapy</u> : The above can be combined with gentamicin or tobramycin or colistin 2 MU tds (<60 kg, 50 000–75 000 units/kg daily in 3 divided doses)

# Addition of Inhaled Tobramycin to Ciprofloxacin for Acute Exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Adult Bronchiectasis

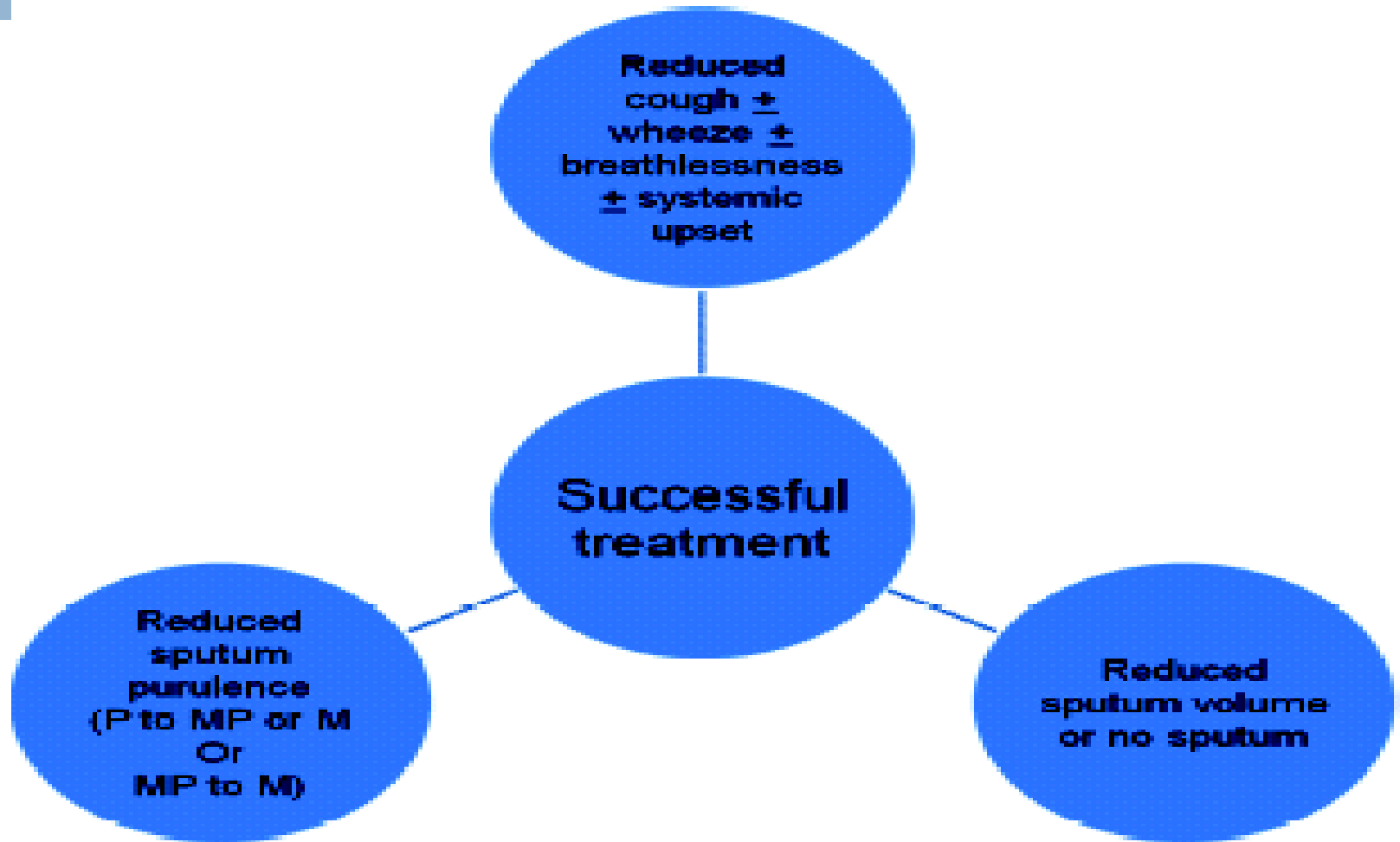
53 pts, Double Blind randomized

## Results

- improved microbiological outcome
- No additional clinical benefit
- wheeze **50%**, placebo 15%



# Ορισμός επιτυχούς θεραπείας παρόξυνσης



P, purulent; MP, mucopurulent; M, mucoid

*BTS guidelines, Thorax 2010*

# Προφύλαξη με αντιβιοτικά

## Σκοπός:

- Βελτίωση συμπτωμάτων
- Μείωση των παροξύνσεων
- Βελτίωση ποιότητας ζωής

## Πιθανοί μηχανισμοί:

- Καταστολή του μικροβιακού φορτίου
- Μείωση της φλεγμονής αεραγωγών

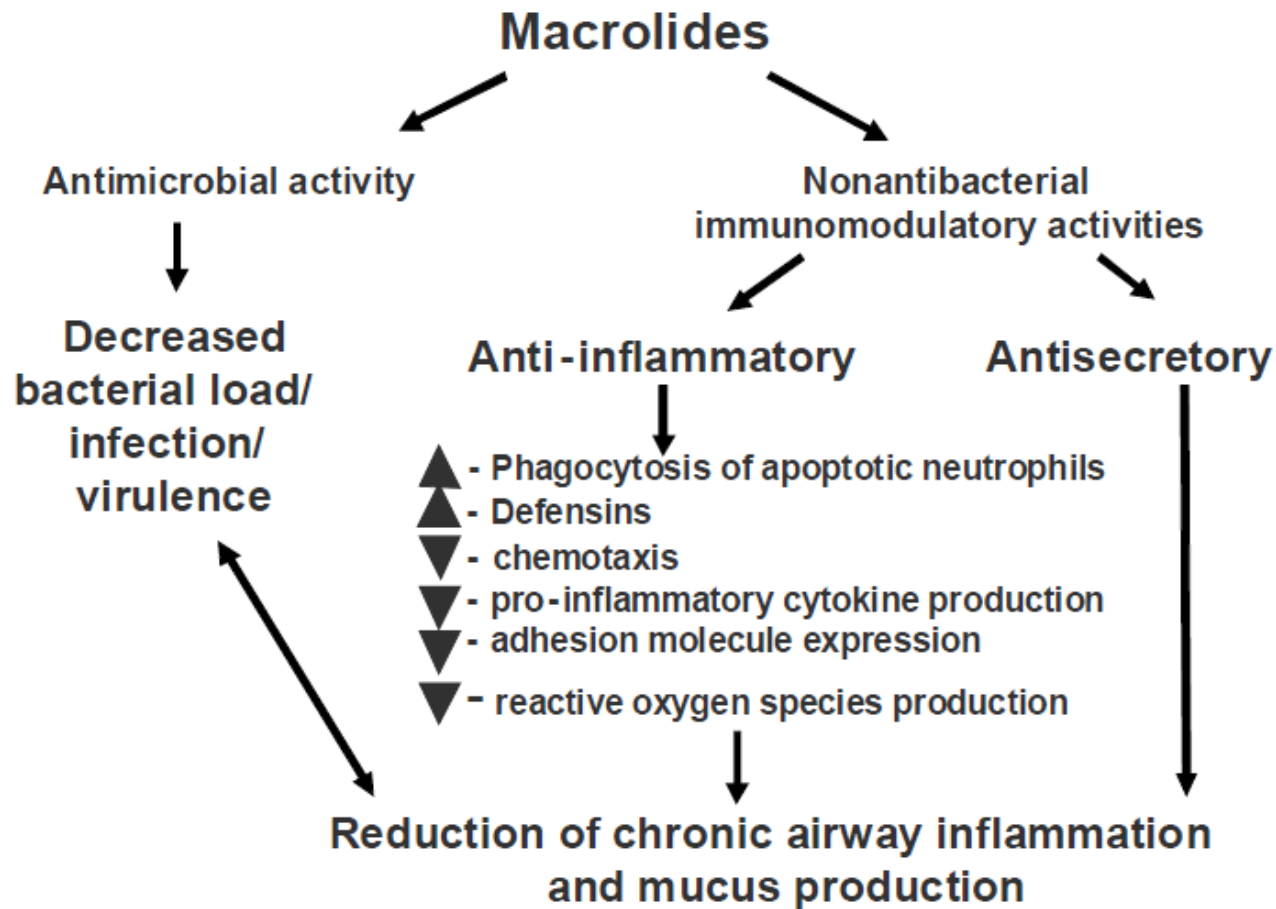
# Prevention, reduction of bacterial load, eradication

## Treatment strategies

- **oral antibiotics**
- **oral macrolide three times weekly**
- **aerosolised antibiotics:**  
tobramycin, gentamycin, colistin, ceftazidime, aztreonam
- **intravenous antibiotics, 2-3-week courses  
with 1-2-month intervals**

**Ενδείξεις:**  
≥ 3 παροξύνσεις  
νοσηρότητα ↑  
ανοσοανεπάρκεια

# Ο ρόλος των μακρολιδών στη θεραπεία της ΧΑΠ



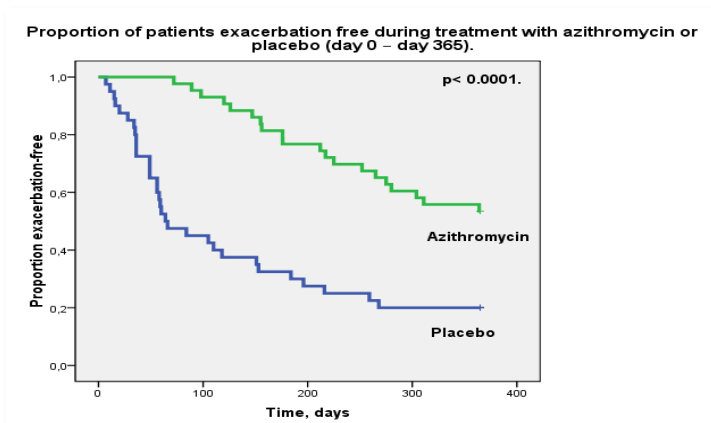
# Χορήγηση μακρολιδών στις βρογχεκτασίες

- ✓ Σε σταθερή νόσο, εκτός παροξύνσεων
- ✓ Χαμηλή δόση, μακρό διάστημα
- ✓ Ένδειξη: >3 παροξύνσεις

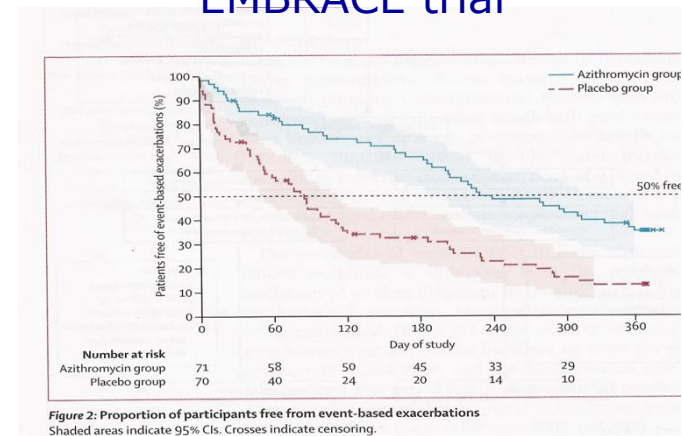
# Μακρολίδες - Μελέτες

- Improved Clinical Outcomes in Non-CF Bronchiectasis:
  - **EMBRACE trial** (RCT, N=141, Azithro 3x/wk, 6m): 62% RRR in rate of exacerbations, decreased inflammatory markers
  - **BAT trial** (RCT, N=83, Azithro daily, 12m): Reduced # of exacerbations, improved quality of life, improved FEV1
  - **BLESS trial** (RCT, N=117, Erythromycin BID, 48wks): Reduced sputum volume, improved FEV1

## BAT trial



## EMBRACE trial





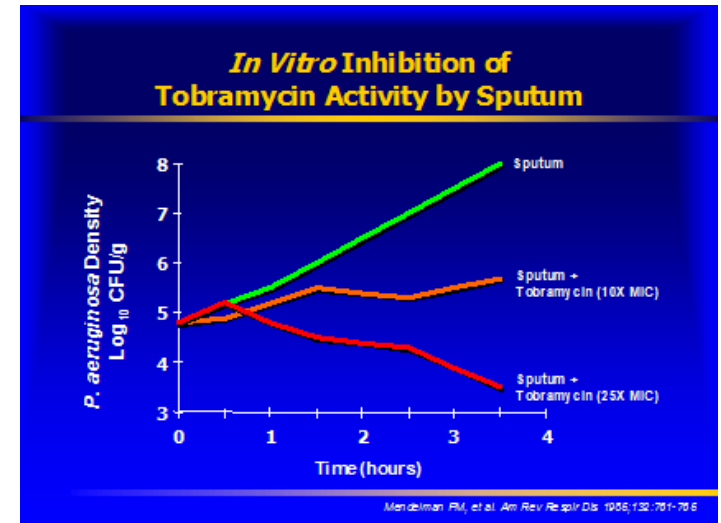
# Θεραπεία εκρίζωσης παθογόνων

---

- Εισπνεόμενα αντιβιοτικά
- Συστηματικά χορηγούμενα αντιβιοτικά

# Εισπνεόμενα αντιβιοτικά - Πλεονεκτήματα

- Απ' ευθείας εναπόθεση και υψηλή συγκέντρωση στους αεραγωγούς (θέση της λοίμωξης)
- Μικρή συστηματική απορρόφηση-μειωμένη τοξικότητα
- Μη επεμβατική οδός λήψης

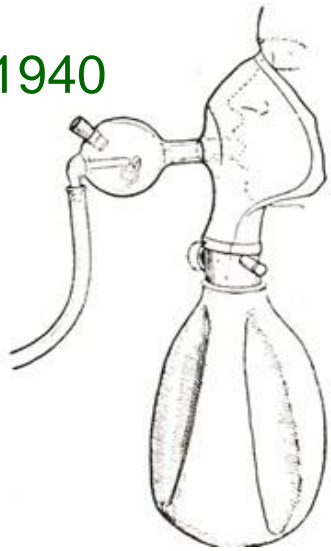


## Συγκέντρωση τομπραμικίνης

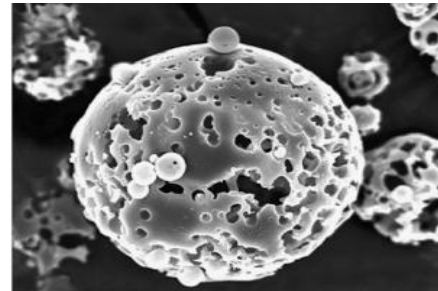
	<b>IV</b>	<b>Nebulized</b>
<b>Serum</b>	10-12 $\mu\text{g/ml}$	<b>1 <math>\mu\text{g/ml}</math></b>
<b>Sputum</b>	8,5 $\mu\text{g/g}$	<b>1200 <math>\mu\text{g/g}</math></b>

# Νεφελοποιητές και συσκευές DPI εισπνεομένων αντιβιοτικών

1940



Σήμερα



## Είσπνεόμενα αντιβιοτικά σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και *Pseudomonas aeruginosa*

Drug and formulation <sup>#</sup>	Dose	Diluent
Colistin (Colomycin)	2 MU <i>b.i.d.</i>	4 mL 0.9% sodium chloride
Colistin (Promixin)	1 MU <i>b.i.d.</i>	1 mL water for injection
Gentamicin 40 mg·mL <sup>-1</sup>	80 mg <i>b.i.d.</i>	1 mL 0.9% sodium chloride
Tobramycin (Tobi)	300 mg <i>b.i.d.</i>	
Tobramycin (Bramitob)	300 mg <i>b.i.d.</i>	
Aztreonam lysine (Cayston)	75 mg <i>t.i.d.</i>	1 mL 0.17% sodium chloride
Ceftazidime	1 g <i>b.i.d.</i>	3 mL water for injection

MU: million units; *b.i.d.*: twice daily; *t.i.d.*: three times daily. #: unlicensed indication.

*C.S. Haworth, ERS Monograph 2011*  
*King PT, Holmes PW Rev Recent Clin*  
*Trials. 2011 Oct 21*

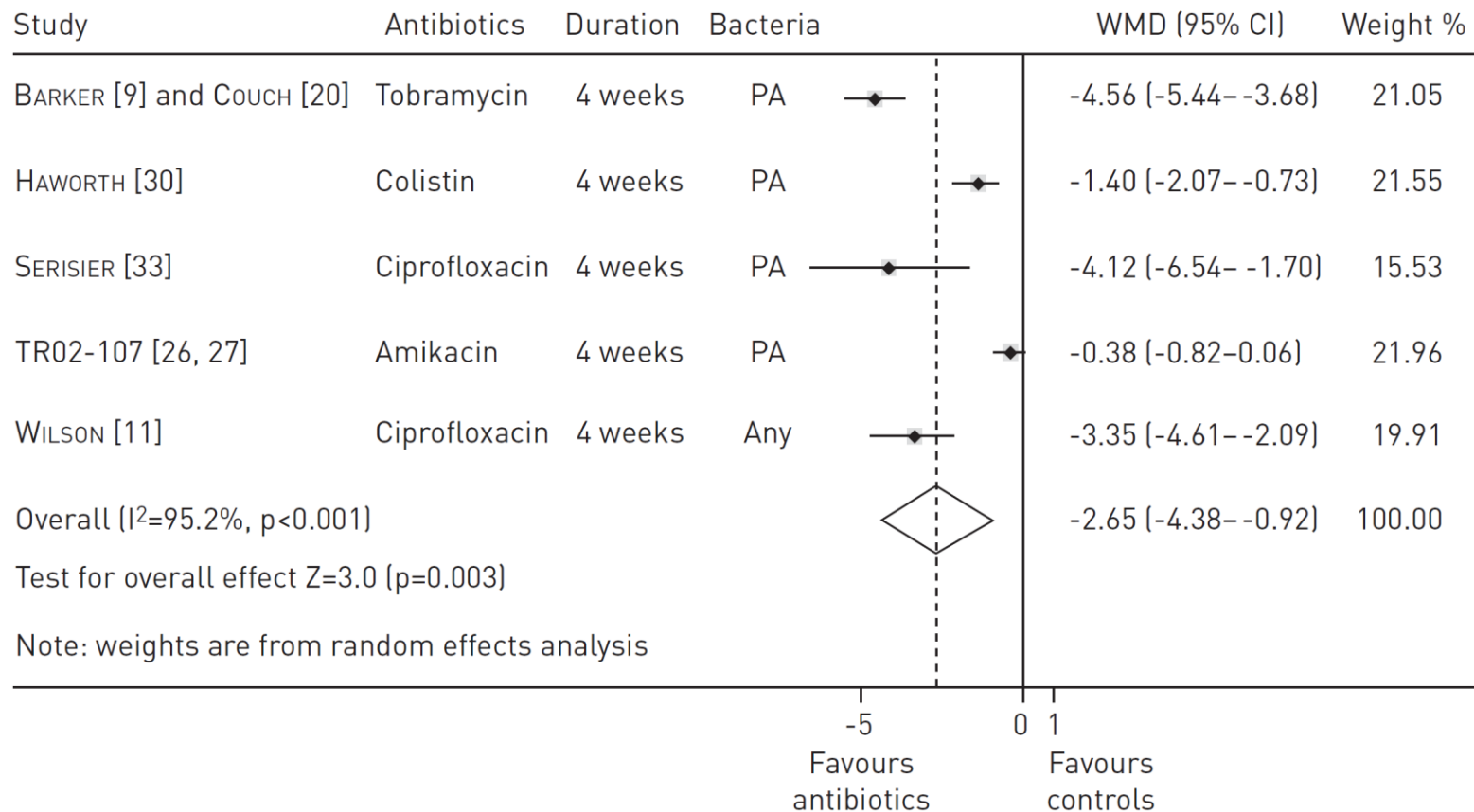
# Inhaled Antibiotics: Main results

- ▣ **Reduction of sputum *P. aeruginosa* density**
- ▣ **eradication in about 30% of patients**
  
- Symptom severity score : improvement
- QOL- SGRQ: improvement
- Hospital admissions : ↓↓
  
- ▣ No effect on pulmonary function
- ▣ Increased incidence of adverse events

*Barker A et al, AJRCCM 2000;162:481-85  
Scheinberg P et al CHEST 2005; 127:1420-1426  
Drobnic M. Ann. Pharm. 2005;39*

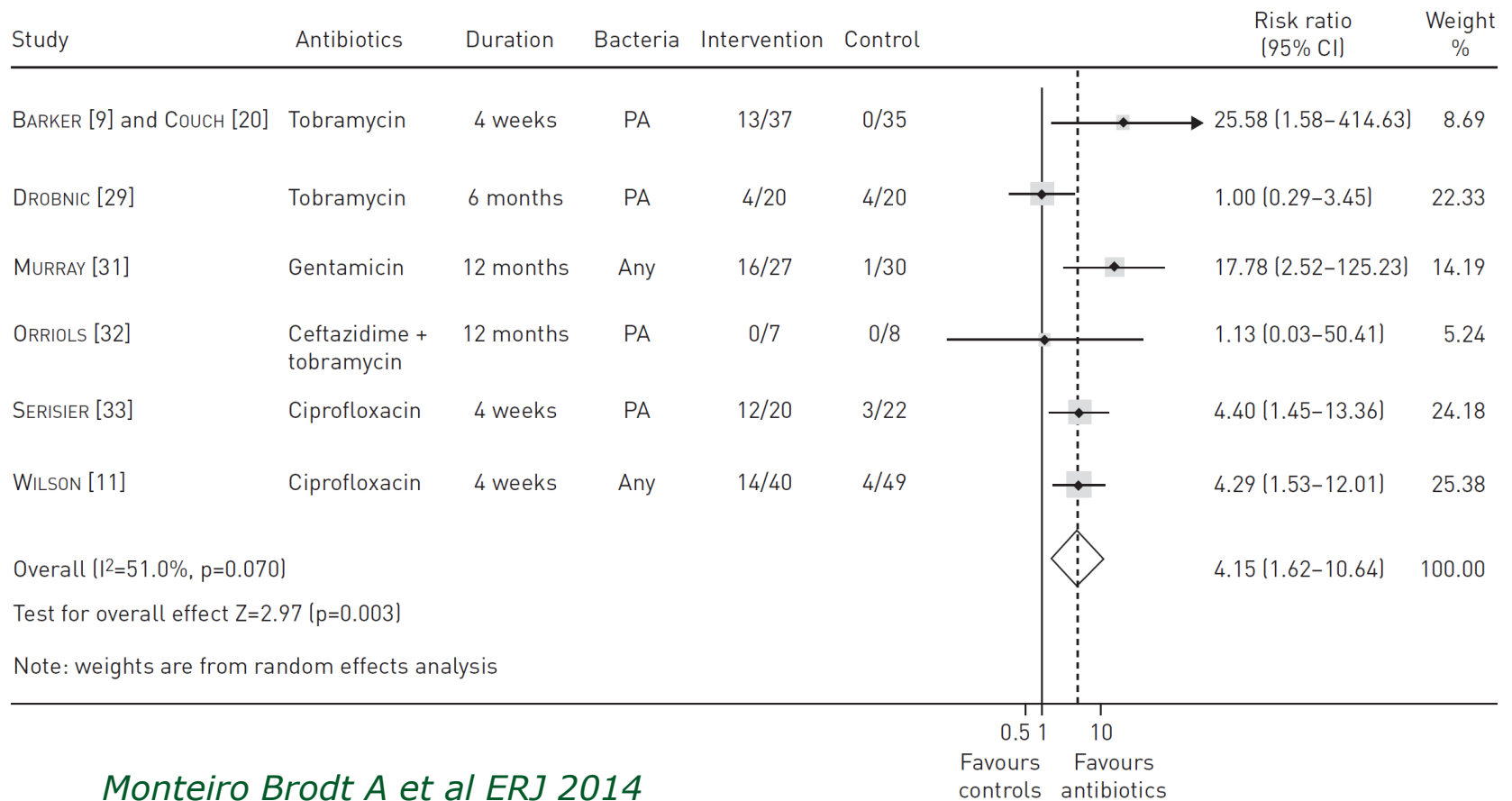
# Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

FIGURE 2 Effects of inhaled antibiotics on reduction of sputum bacterial load



# Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

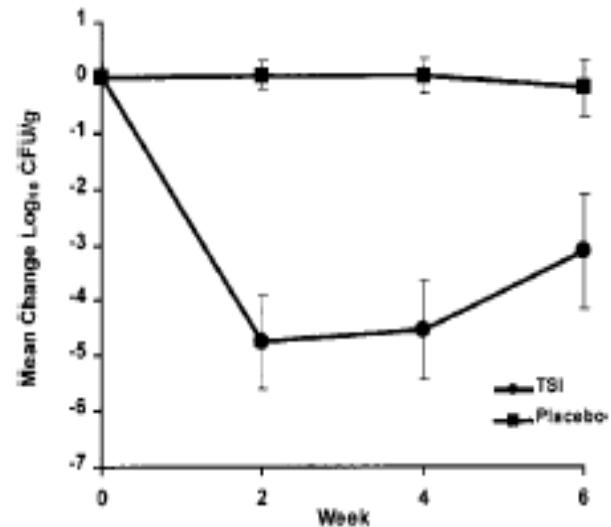
FIGURE 3 Effects of inhaled antibiotics on bacterial eradication from sputum.





# Tobramycin Solution for Inhalation reduces sputum pseudomonas aeruginosa density in Bronchiectasis

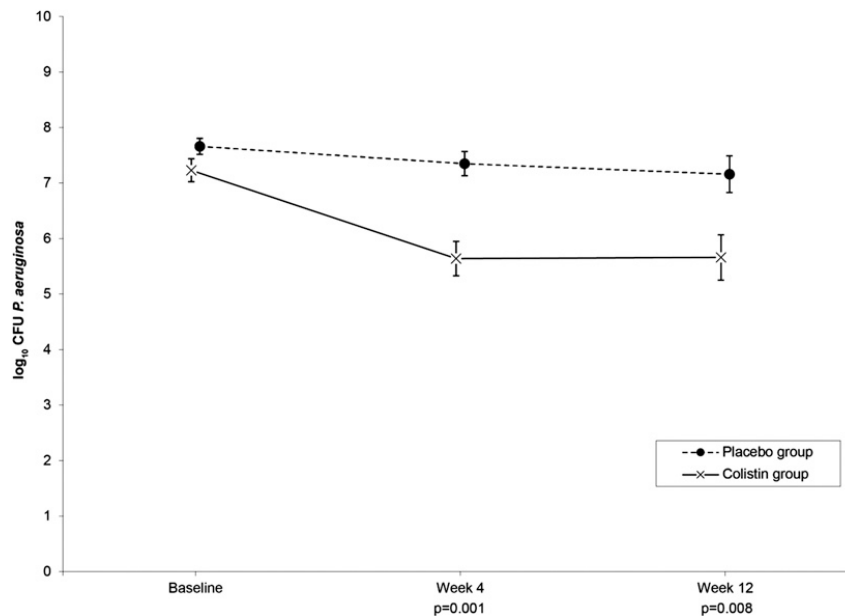
- 74 ασθενείς
- Ψευδομονάδα στα πτύελα  $>10^4$ CFU/g
- Έλαβαν: -TOBI 300mg X 2 με νεφελοποιητή  
- placebo
- Διάρκεια θεραπείας : 4 εβδομάδες
- Εκτίμηση μετά 4 και 6 εβδομάδες



Την 6η εβδομάδα η Pa δεν ανιχνεύτηκε στο 35% των ασθενών

# Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection

Charles S. Haworth<sup>1</sup>, Juliet E. Foweraker<sup>2</sup>, Peter Wilkinson<sup>3</sup>, Robert F. Kenyon<sup>4</sup>, and Diana Bilton<sup>5</sup>



- Μείωση βακτηριακού φορτίου
- Παράταση του χρόνου μέχρι την 1<sup>η</sup> παρόξυνση
- Βελτίωση ποιότητας ζωής

# A randomised controlled trial of nebulised gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis.

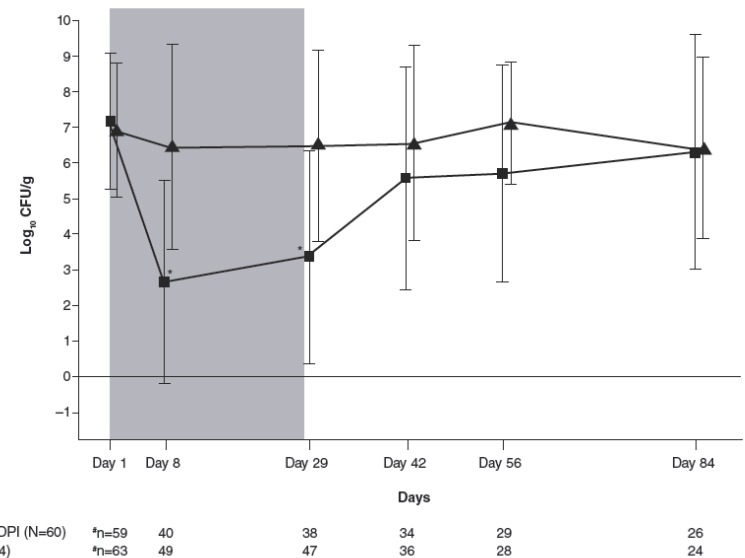
- 65 ασθενείς αποικισμένοι με ψευδομονάδα ή άλλα παθογόνα
- Τυχαιοποίηση: gentamycin 80mgx2 ή N/S 0,9%
- Διάρκεια : 12 μήνες

## Αποτελέσματα

- Μείωση του βακτηριακού φορτίου
- **Εκρίζωση: -30.8% σε ψευδομονάδα  
-92,8 στα άλλα παθογόνα**
- Βελτίωση της σύστασης των πτυέλων
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής
- **Μείωση των παροξύνσεων**

# Ciprofloxacin DPI in non-cystic fibrosis bronchiectasis

- 124 patients colonized with **Pseudomonas** or other pathogens
- Ciprofloxacin DPI 32,5 mg x2 vs placebo
- Reduction of bacterial load
- Eradication **35%** vs 8%
- No adverse effects



## Outcomes of *Pseudomonas* eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Laura White, Ghazi Mirrani, Mark Grover, Judith Rollason, Adam Malin, Jay Suntharalingam\*

- Retrospective study
- 30 patients undergoing eradication therapy
- First attempt at *Pseudomonas* eradication
- Patients received IV, oral or IV+oral antibiotics
- Three months of **nebulized colistin**
  
- Initial eradication: **80%**
- **54%** of patients remained *Pseudomonas*-free (14.3 months)
- 46% reinfected (6.2 months)
- Exacerbation rates were reduced
- Number of hospitalization: unchanged
- Clinical improvement

# **Eradication treatment in non-CF Bronchiectasis: The effect of inhaled antibiotics tobramycin and colistin on patients with *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) in sputum**

**Dimakou Katerina<sup>1</sup>, Kaponi Maria<sup>1</sup>, Karampitsakos Theodoros<sup>1</sup>, Tzouvelekis Argyris<sup>2</sup>, Chrysikos Serafeim<sup>1</sup>, Melachroinou Myrsini<sup>1</sup>, Gousiou Anna<sup>3</sup>, Bouros Demosthenes<sup>2</sup>, Triantafillidou Christina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>5th Pulmonary Department, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece.

<sup>2</sup>1<sup>st</sup> Academic Department of Respiratory Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Sotiria", Chest Hospital, Athens, Greece

<sup>3</sup> The American College of Greece, Deree

# Patients - Methods

- **Pseudomonas eradication protocol**
- All patients received **oral ciprofloxacin 750 mg bid for 14 days.**
- They were then randomized (single masked) in 3 groups and received:
- **Colistimethate sodium** (Colistin, Norma) 1MUx2 (group A, n=18)
- **Tobramycin** (Tobi, Novartis) 300mgx2 (group B, n=17)
- **N/S 0.9%** 4ccx2 (group C, n=17)
  
- Duration of nebulized treatment: **3 months.**
  
- Administration through Pari LC Plus jet nebulizer
- Nebulized SABA or SABA/SAMA were administered prior to treatment

# Results

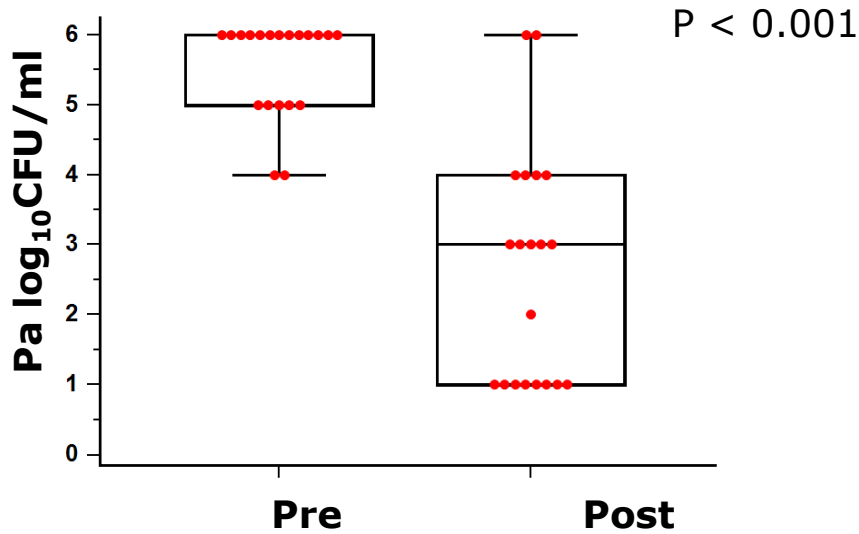
**Eradication** was observed in:

- 47% in group A (Colistin)
- 39% in group A (Tobramycin)
- 17.6% in group C (N/S 0.9%)

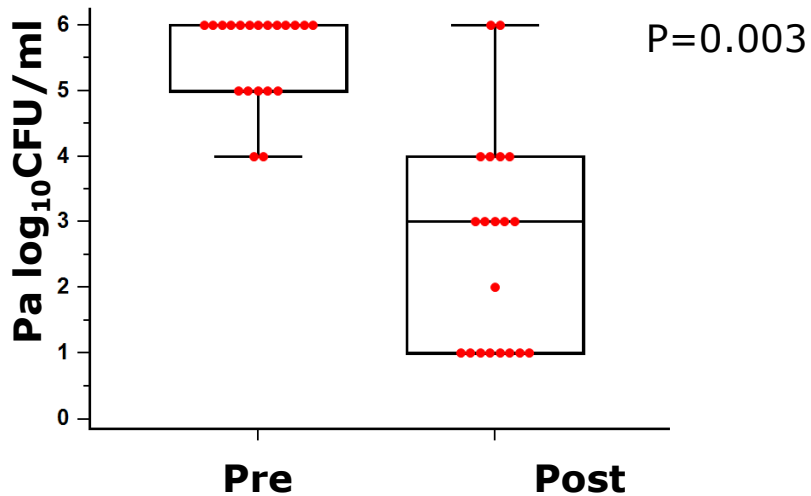


# Sputum *P.aeruginosa* density before and after treatment in each group

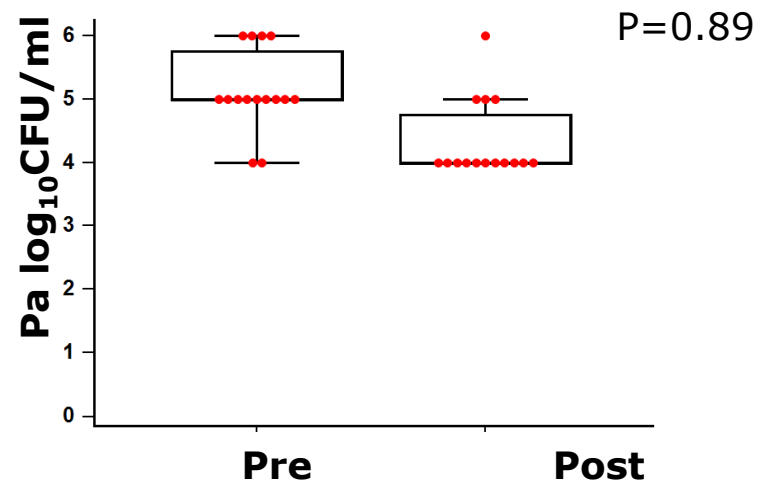
## COLISTIN



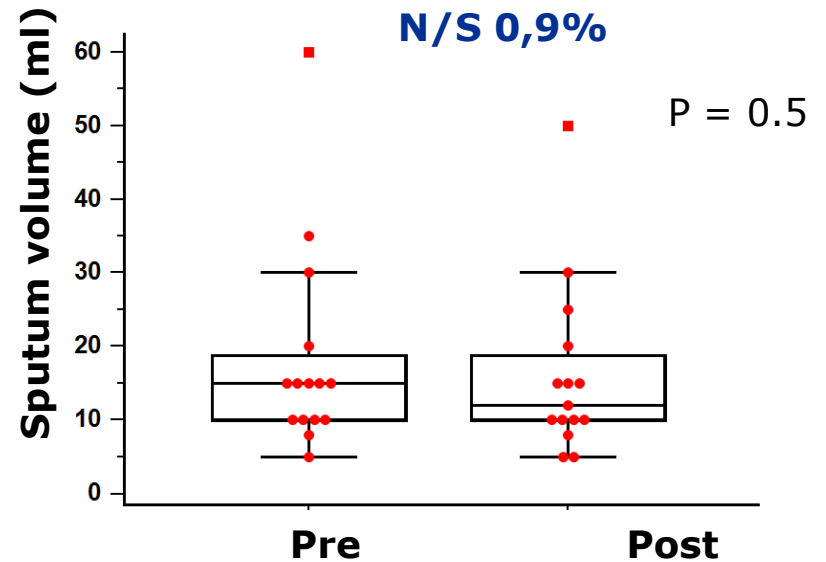
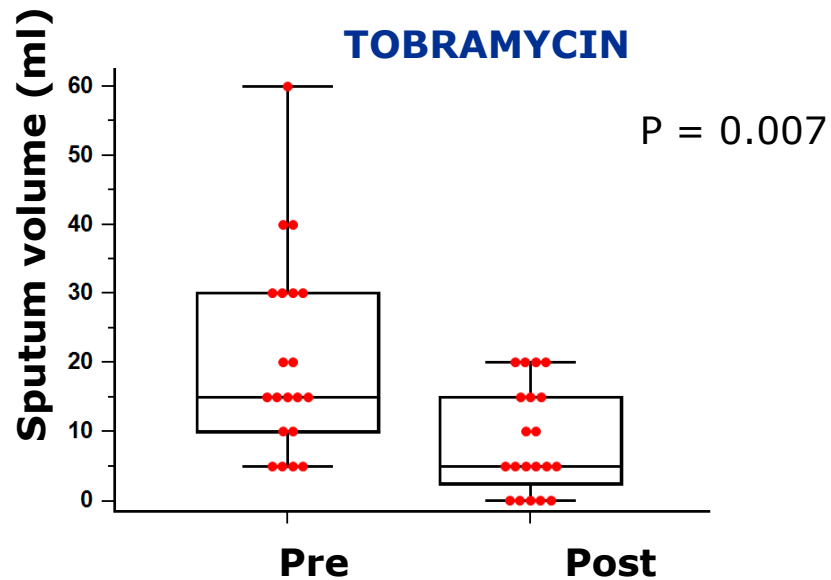
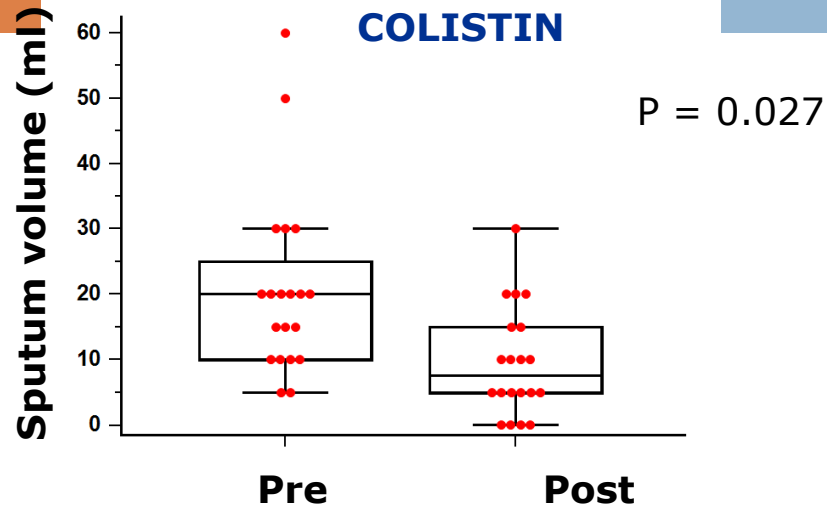
## TOBRAMYCIN



## N/S 0,9%



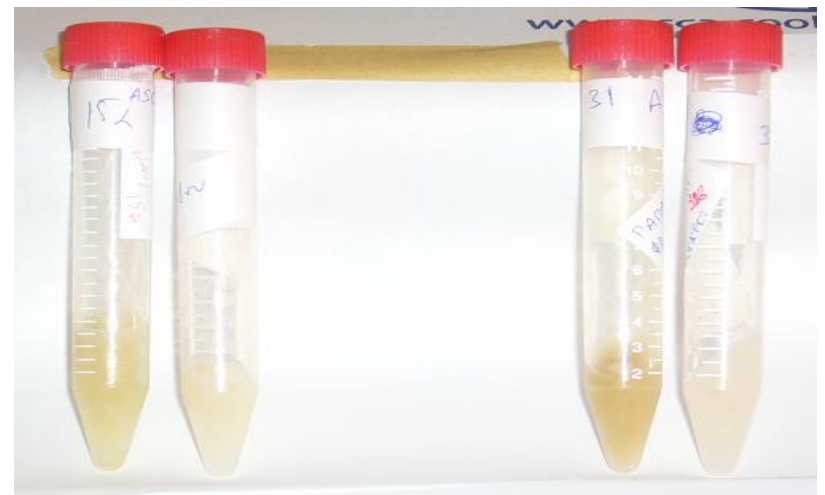
# Sputum volume before and after treatment in each group



# Improvement in sputum quality

(purulent- mucopurulent- mucoid)

	COLISTIN (n=18)	TOBRAMYCIN (n=17)	PLACEBO (n=17)
<b>Sputum color improvement</b> Patients n (%)	10 (60%)	11 (61%)	4 (23%)
<b>NO production of sputum</b> Patients n (%)	4 (17%)	5 (29%)	1 (6%)



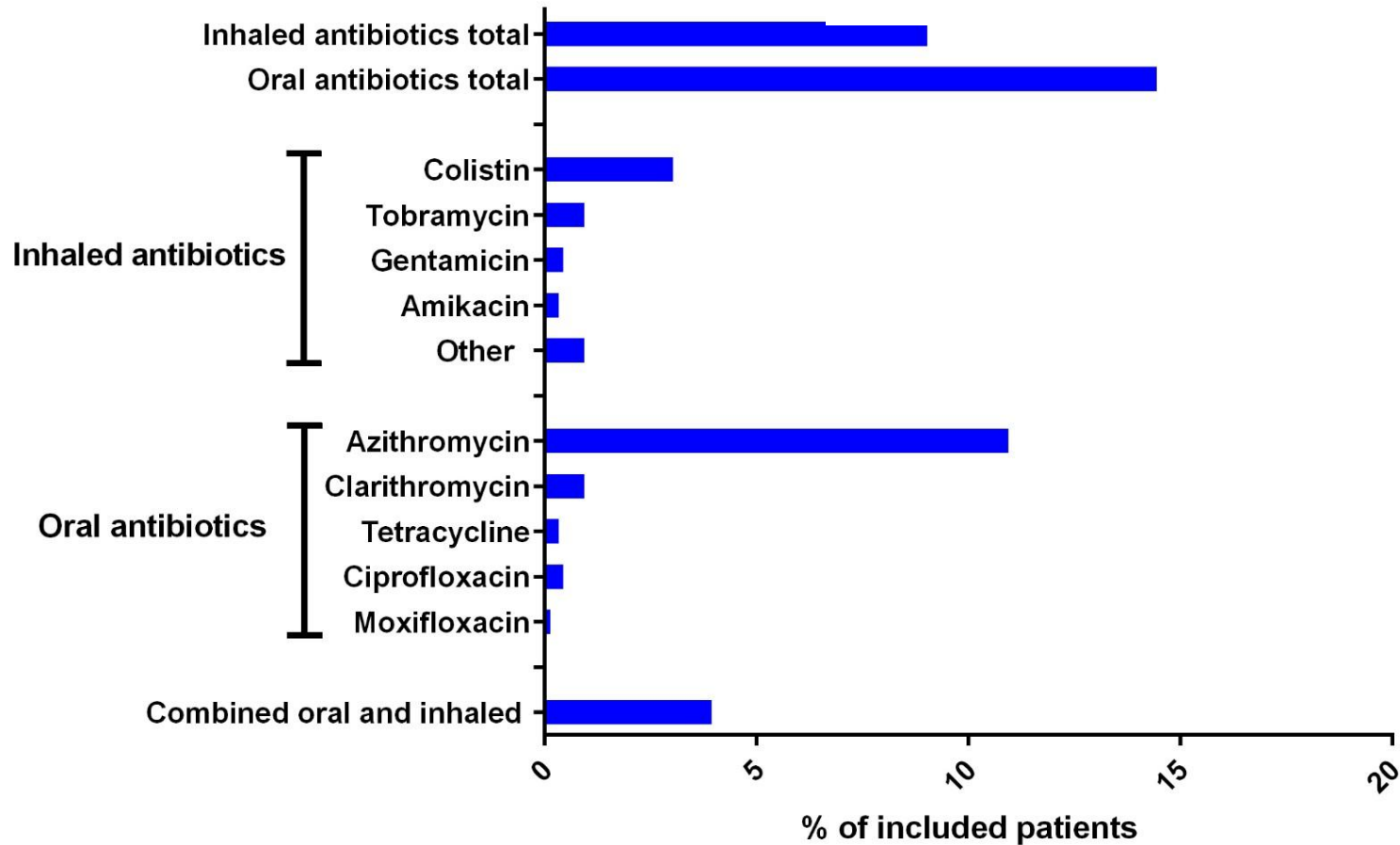
## "The *Pseudomonas* paradigm"





# Θεραπείες εκκρίζωσης με αντιβιοτικά

Data 59



# Inhaled corticosteroids

- Their role has not been established
- May be in selective patients with severe disease
- In co-existence of asthma

*Kapur N, Cochrane Database Syst Rev 2009;*

- **Inhaled fluticasone improves**

- sputum volume
- dyspnea
- $\beta$ - agonist use
- inflammatory cells
- QOL

*Martinez-Garcia MA, resp Med 2006;100:1623e32*



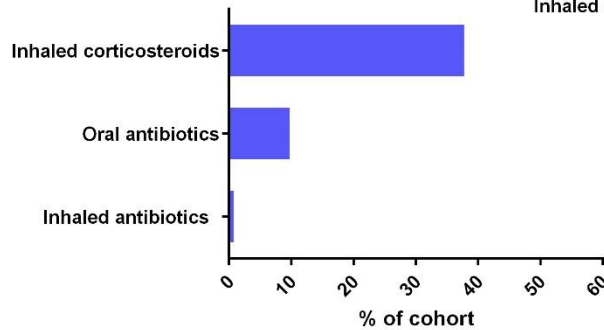
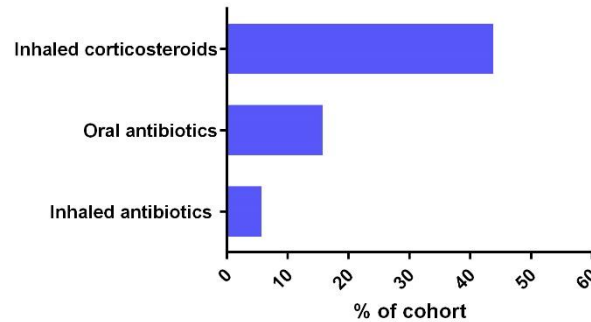
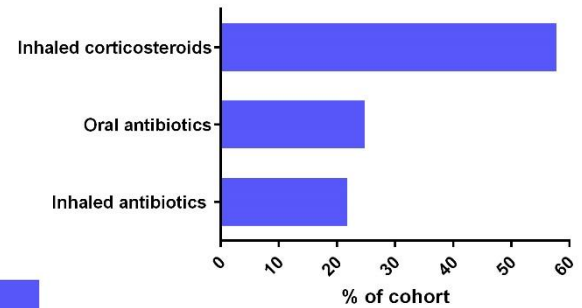
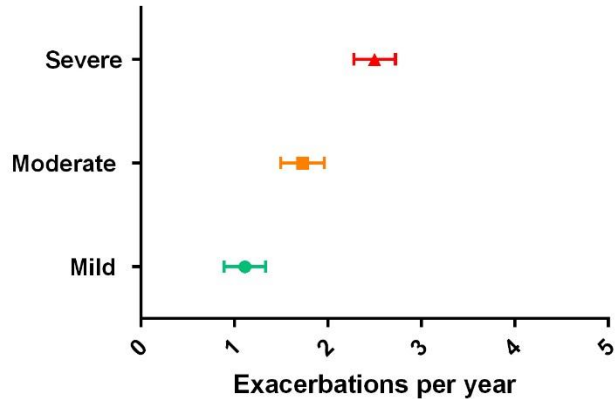
# EMBARC

The European Bronchiectasis Registry



# ERS

EUROPEAN  
RESPIRATORY  
SOCIETY



**Severe  
bronchiectasis or  
persistent  
symptoms  
despite standard  
care**

**Moderate  
severity or  
persistent  
symptoms  
despite standard  
care**

**Mild  
severity**

# Bronchodilators

- Bronchodilator therapy may be considered if a patient has **proven airway obstruction** and in cases of presence of **bronchial asthma or COPD**
- No RCTs on short-acting  $\beta$ 2-agonists, long-acting  $\beta$ 2-agonists, anticholinergic therapy, oral methyl-xanthines, leukotriene antagonists and oral corticosteroids



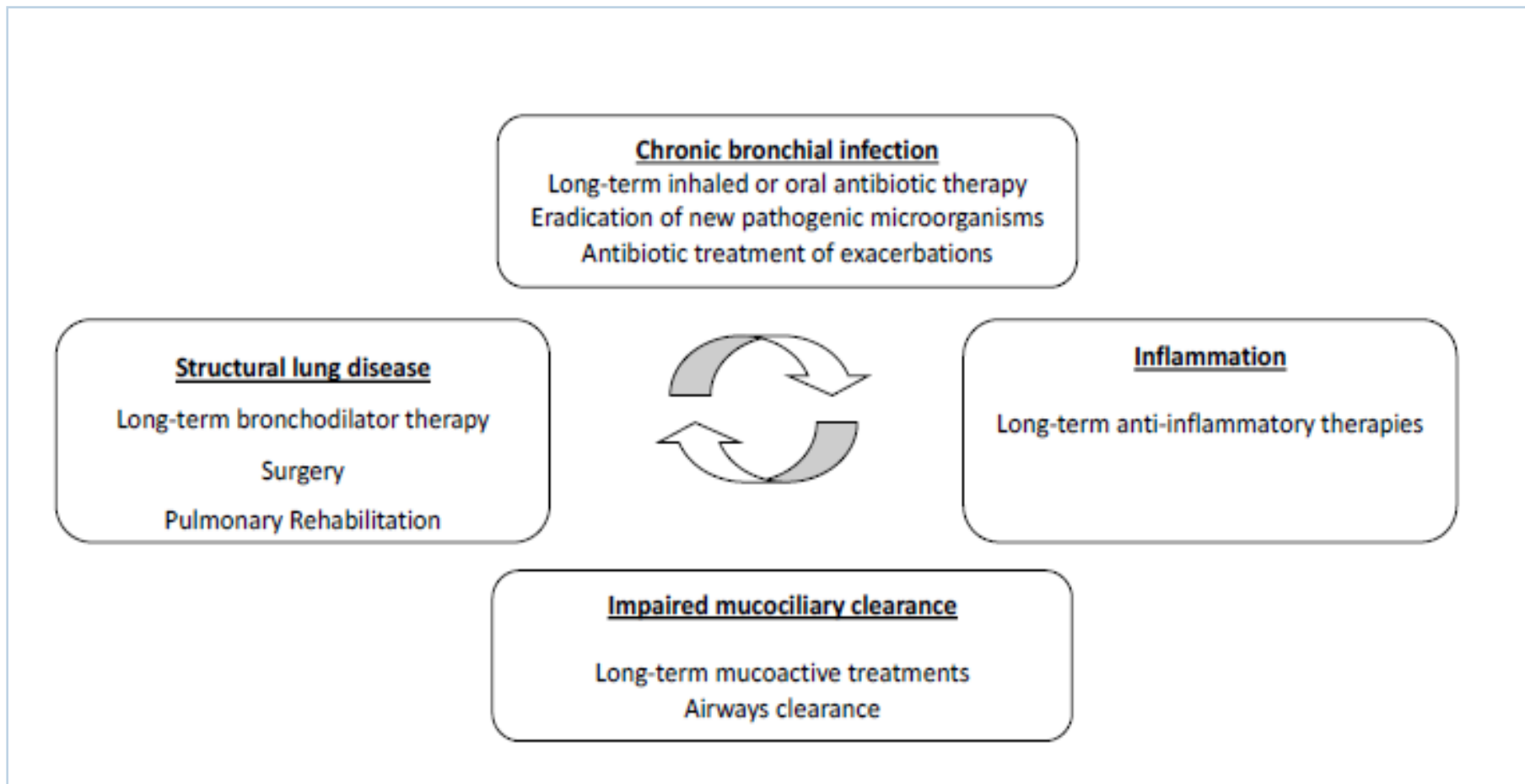
# Αντιμετώπιση διαταραχής της βλεννοκρυσσώδους κήθαρσης

- **ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**
- **Φάρμακα**
  - N/S 0,9%. Υπέρτονο διάλυμα
  - Μαννιτόλη
  - Ακετυλκυστεΐνη
  - καρβοκυστεΐνη
  - Βρωμεξίνη
  - **OXI rhDNAse**

## Λοιπές Θεραπείες

- ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
- Αντιμετώπιση της αιμόπτυσης : εμβολισμός βρογχικών αρτηριών
- Χειρουργική θεραπεία: αυστηρά βάσει συγκεκριμένων ενδείξεων
- Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός
- Μεταμόσχευση πνευμόνων: σε ασθενείς τελικού σταδίου με συγκεκριμένα κριτήρια

# Treatments for bronchiectasis considered in this guideline according to the vicious cycle concept of bronchiectasis



# Κύρια σημεία

- Στόχος της θεραπείας είναι η διακοπή του φαύλου κύκλου
- Αντιμετώπιση παροξύνσεων, φλεγμονής, αποικισμού.
- 
- Τα αντιβιοτικά κατέχουν κύρια θέση στην θεραπεία
- Σημαντικός ο ρόλος των εισπνεομένων αντιβιοτικών και μακρολιδών
- Σε εκτεταμένες βρογχεκτασίες, αποικισμό από ψευδομονάδα και συχνές παροξύνσεις απαραίτητη η χρήση όλων των θεραπευτικών μέτρων