Ο ρόλος των εισπνεομένων αντιβιοτικών στη θεραπεία των Βρογχεκτασιών

Κατερίνα Δημάκου
Πνευμονολόγος, MD, PhD, FCCP
Συντονίστρια Διευθύντρια
5ης Κλινικής ΝΝΘΑ

Αθήνα, 17/12/2018

Conflict of interest disclosure

I have no real or perceived conflicts of interest that relate to this presentation.

Ορισμός

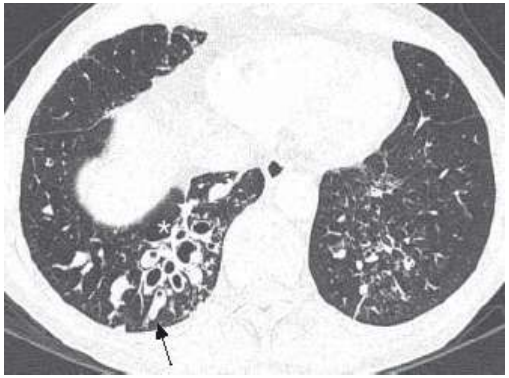
- Οι βρογχεκτασίες είναι μια χρόνια, ετερογενής φλεγμονώδης νόσος των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη διάταση των βρόγχων, συμπτώματα επίμονου βήχα με απόχρεμψη και υποτροπιάζουσες λοιμώδεις παροξύνσεις

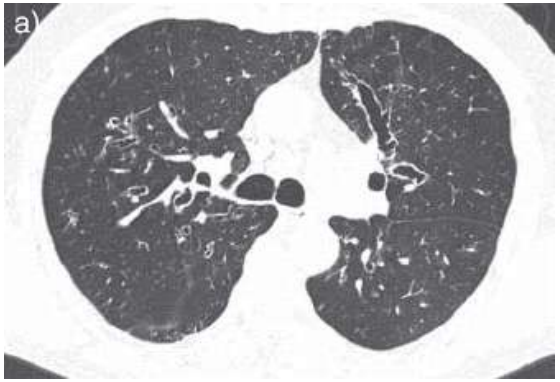
- Προκαλείται από πολλαπλά αίτια και/ή συνοδεύεται από διαφορετικά νοσήματα, αν και σε μερικούς ασθενείς το αίτιο δεν προσδιορίζεται (ιδιοπαθείς)

- Η διάγνωση των **κλινικά σημαντικών βρογχεκτασιών** απαιτεί κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια

Διάγνωση

HRCT





Βρογχεκτασίες

- Γενικά δεδομένα
- Ταξινόμηση της βαρύτητας
- Η συμβολή των παροξύνσεων και των παθογόνων (ψευδομονάδα) στη βαρύτητα της νόσου
- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία των ΒΕ
- ΧΑΠ με Βρογχεκτασίες: έχουν θέση τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά;

Βρογχεκτασίες

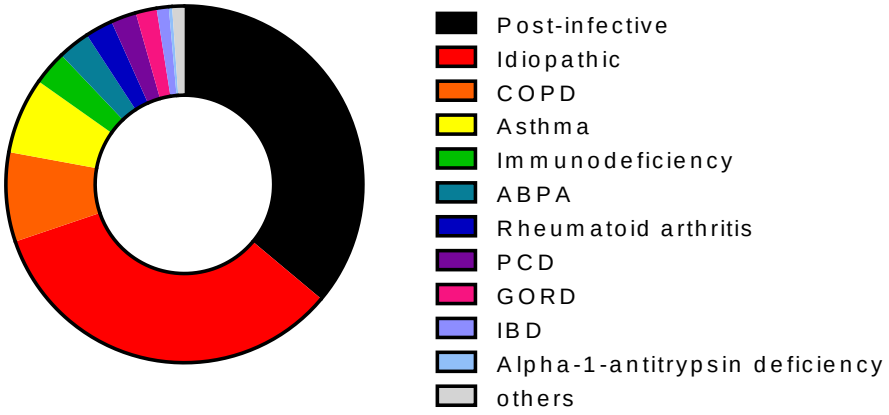
- **Γενικά δεδομένα**
- Ταξινόμηση της βαρύτητας
- Η συμβολή των παροξύνσεων και των παθογόνων (ψευδομονάδα) στη βαρύτητα της νόσου
- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία των ΒΕ
- ΧΑΠ με Βρογχεκτασίες: έχουν θέση τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά;

Ετερογένεια στις βρογχεκτασίες

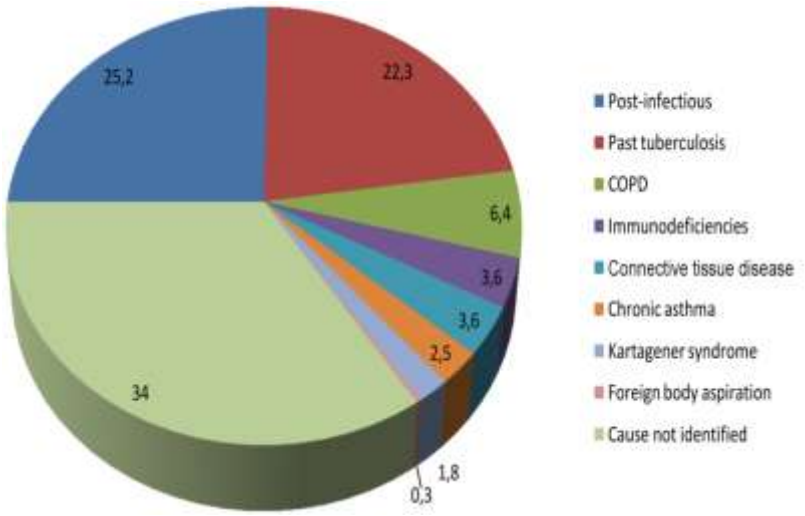
- Αιτιολογία
- Ακτινολογική εικόνα
- Κλινική εικόνα
- Μικροβιολογία
- Λειτουργικό προφίλ
- Βαρύτητα
- Θεραπεία

Αίτια βρογχεκτασιών

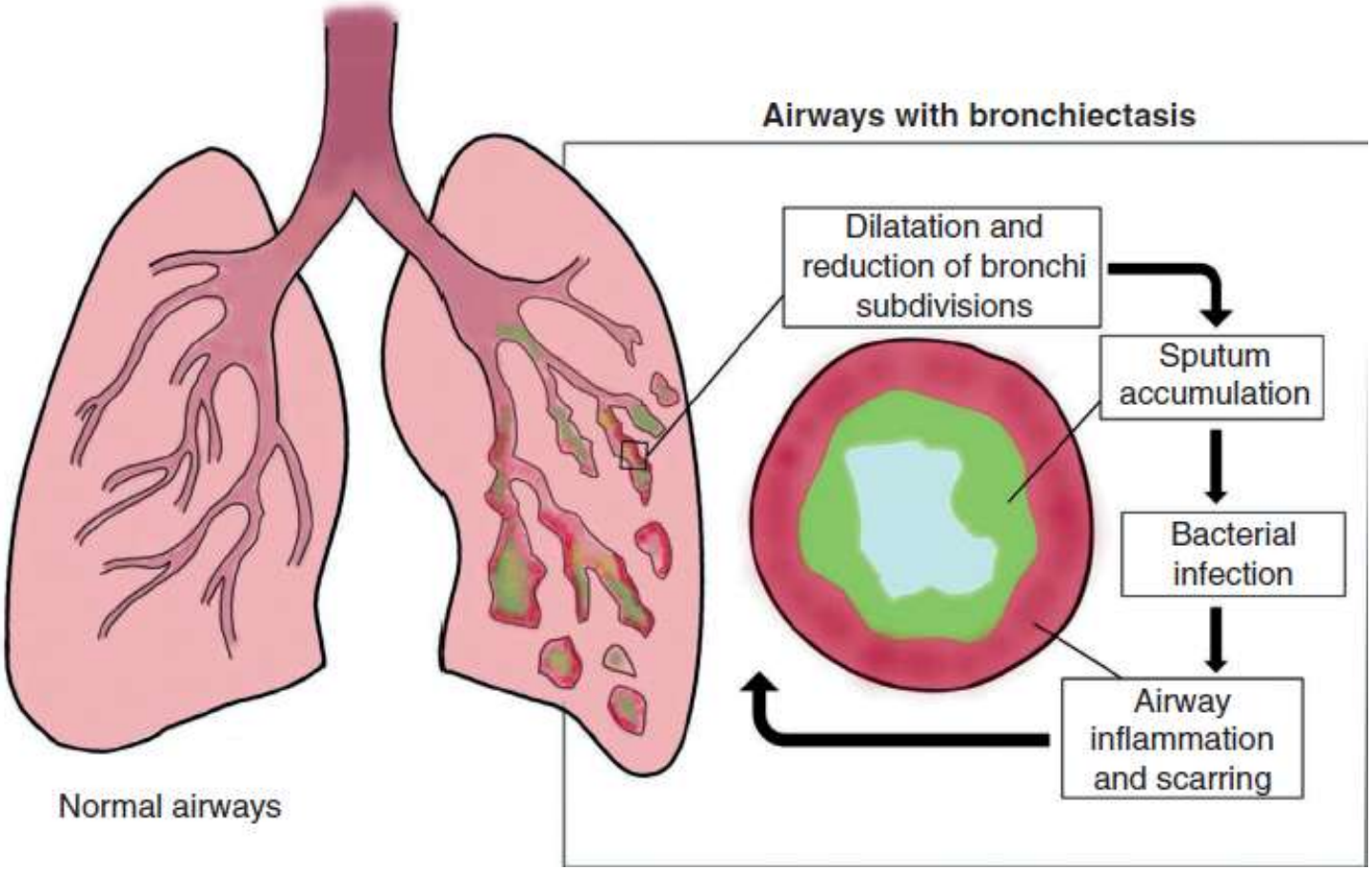
EMBARC 2017



Dimakou et al. Resp. Med 2016;116. 1-7

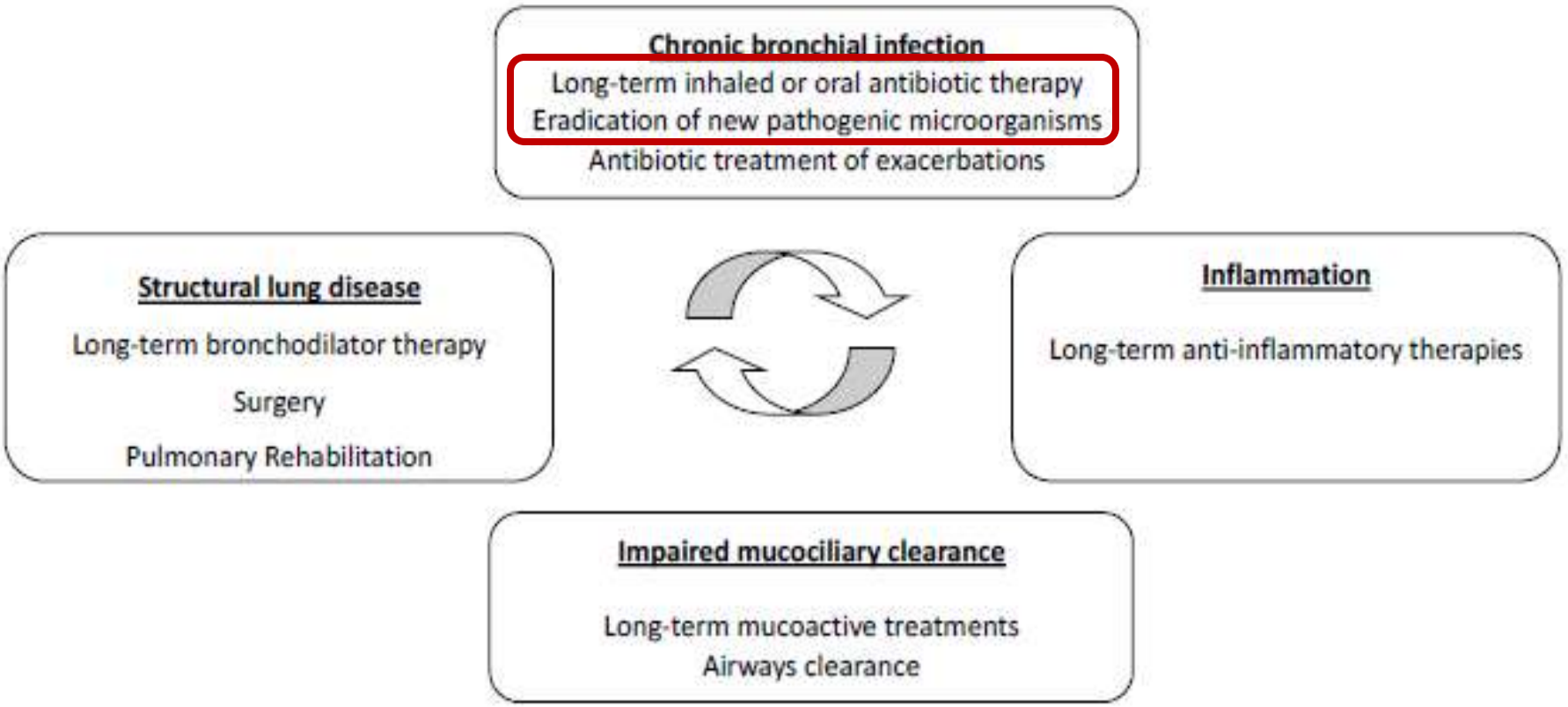


Βρογχεκτασίες: Φαύλος κύκλος



Κατευθυντήριες οδηγίες ERS 2017: Θεραπεία Βρογχεκτασιών σύμφωνα με τον «φαύλο κύκλο»

Η θέση των εισπνεομένων αντιβιοτικών



Eur Respir J 2017; 49: 1700051

Βρογχεκτασίες

- Συχνότητα: 500 - 1100 /100.000
- Συχνότερη στις γυναίκες και μεγαλύτερες ηλικία

- Αύξηση της συχνότητας κατά 8,74% ανα έτος (2000-2009);
- 40% σε μία δεκαετία
- Που οφείλεται η αύξηση;

Seitz et al, Chest 2012
Quint, J ERJ 2017
Henkle e. Chest 2018

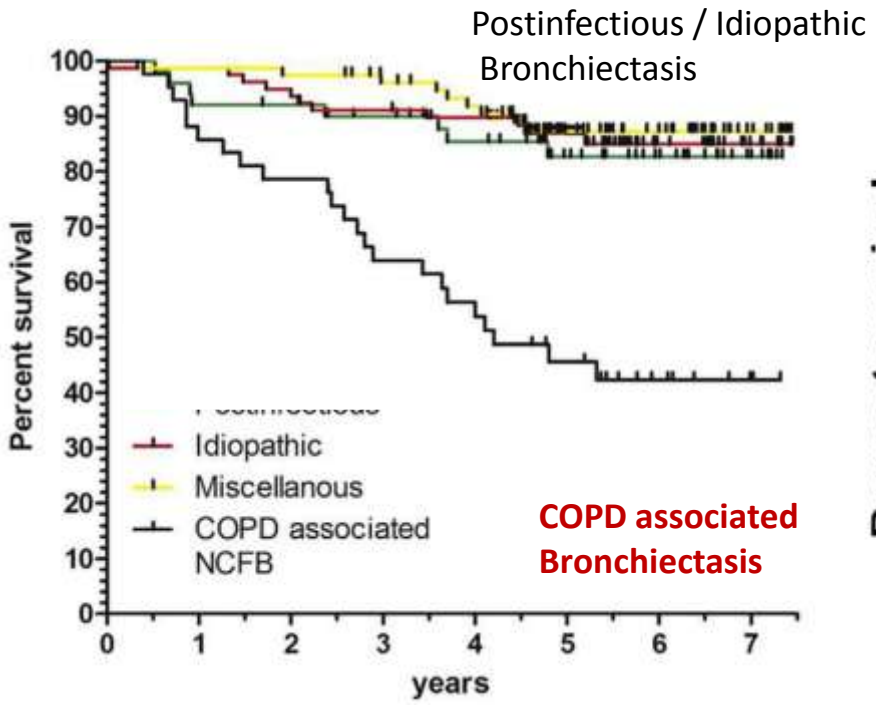
Θνητότητα

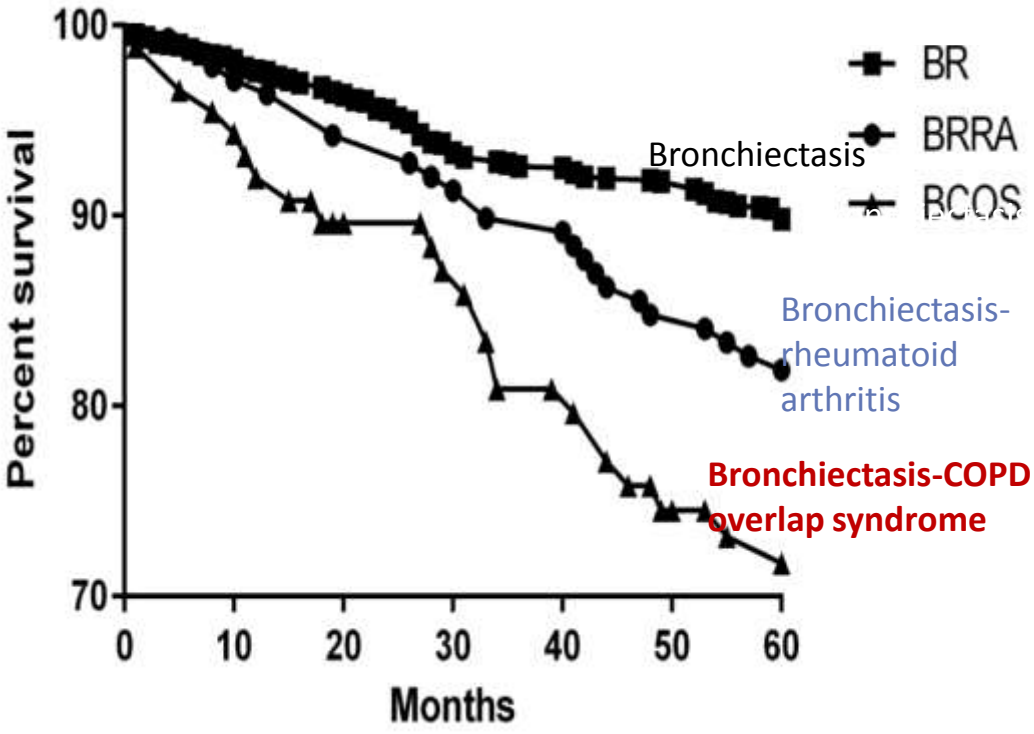
- **10-15 %** (5 χρόνια παρακολούθησης)
- **29.7 %** (13 χρόνια παρακολούθησης)

- **Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα:**
  - παροξύνσεις
  - νοσηλείες
  - πτωχή αναπνευστική λειτουργία
  - δύσπνοια
  - χρόνια λοίμωξη από ψευδομονάδα

Goeminne PC, Respir Med. 2014
Loebinger MR, Eur Respir J. 2009
Onen ZP, Respir Med 2007

Θνητότητα





Goeminne PC et al. Respir Med 2014;108:287

De Soyza A etal Chest. 2017 Jun;151(6):1247-1254.

Βρογχεκτασίες

- Γενικά δεδομένα
- Ταξινόμηση της βαρύτητας
- Η συμβολή των παροξύνσεων και των παθογόνων (ψευδομονάδα) στη βαρύτητα της νόσου
- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία των ΒΕ
- ΧΑΠ με Βρογχεκτασίες: έχουν θέση τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά;

Βαρύτητα- BSI -παροξύνσεις

- Υποκείμενα νοσήματα?
- Δείκτης Βαρύτητας των Βρογχεκτασιών
- Παροξύνσεις
- Pseudomonas aeruginosa

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

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

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

- *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.*

Etiology of bronchiectasis among the entire study population and according to the severity of the disease

Group A: mild patients; Group B: moderate patients; Group C: severe patients.

	Total n=861	Group A n=275	Group B n=353	Group C n=233	*p*-value*
Idiopathic	313 (36)	122 (44)	125 (35)	66 (28)	**0.001**
Post-infective	161 (19)	59 (19)	67 (19)	42 (18)	0.953
COPD	116 (14)	8 (3)	39 (11)	69 (30)	**0.001**
Connective tissue disease	95 (11)	27 (10)	49 (14)	19 (8)	0.150
Immunodeficiency	52 (6)	19 (7)	22 (6)	11 (5)	0.154
Asthma	40 (5)	12 (4)	21 (6)	7 (3)	0.244
ABPA	26 (3)	8 (3)	14 (4)	4 (2)	
Primary ciliary dyskinesia	19 (2)	12 (4)	6 (2)	1 (0)	
Inflammatory bowel disease	17 (2)	11 (4)	3 (1)	3 (1)	
Aspiration/GERD	8 (1)	1 (0)	1 (1)	6 (3)	
Congenital malformations	7 (1)	2 (1)	3 (1)	2 (1)	
Alpha1-antitripsin deficiency	6 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	
Obstructive (carcinoid)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	
Pink's disease	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
Yellow nail syndrome	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	

*Group A vs. Group B vs. Group C;

Lonni S et al.Annals ATS May 2016

Ταξινόμηση βαρύτητας

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_1% 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

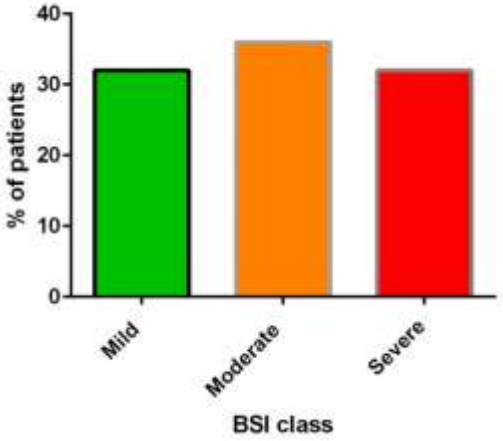
MRC dyspnoea score	Points
1-3	0
4	2
5	3

Colonisation status	Points
No	0
Colonised	1
P. aeruginosa	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



Chalmers et al, AJRCCM 2014

BSI: πρόγνωση παροξύνσεων, νοσηλειών, ποιότητας ζωής, θνητότητας

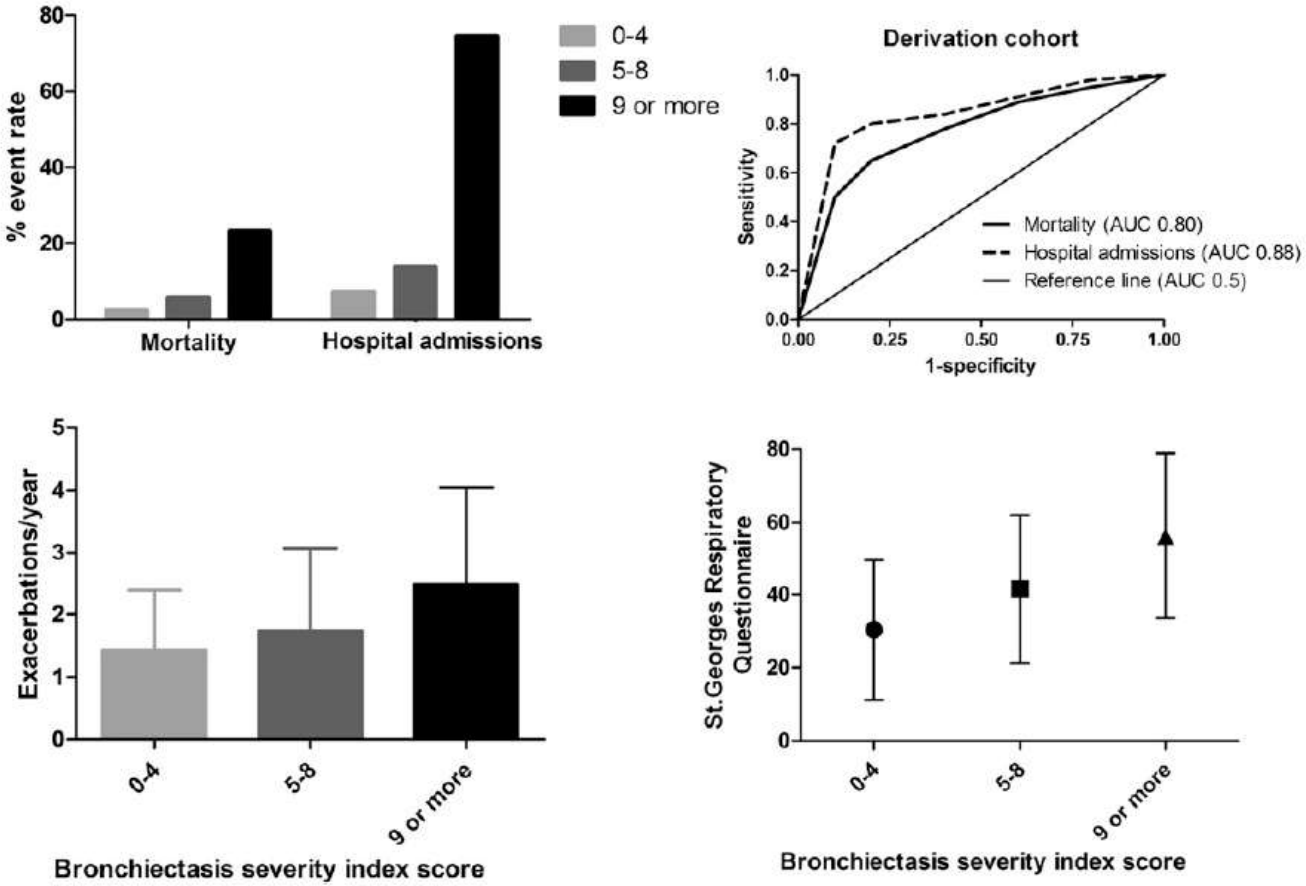


Figure 1. The performance of the Bronchiectasis Severity Index in predicting mortality, hospital admissions, exacerbations, and quality of life. All between-group comparisons were statistically significant ($P < 0.0001$). The exacerbation and quality-of-life data are presented as mean with SD. AUC = area under the receiver operator characteristic curve.

Chalmers J et al.Am J Respir Crit Care Med Vol 189, 5, pp 576–585, 2014

Βρογχεκτασίες

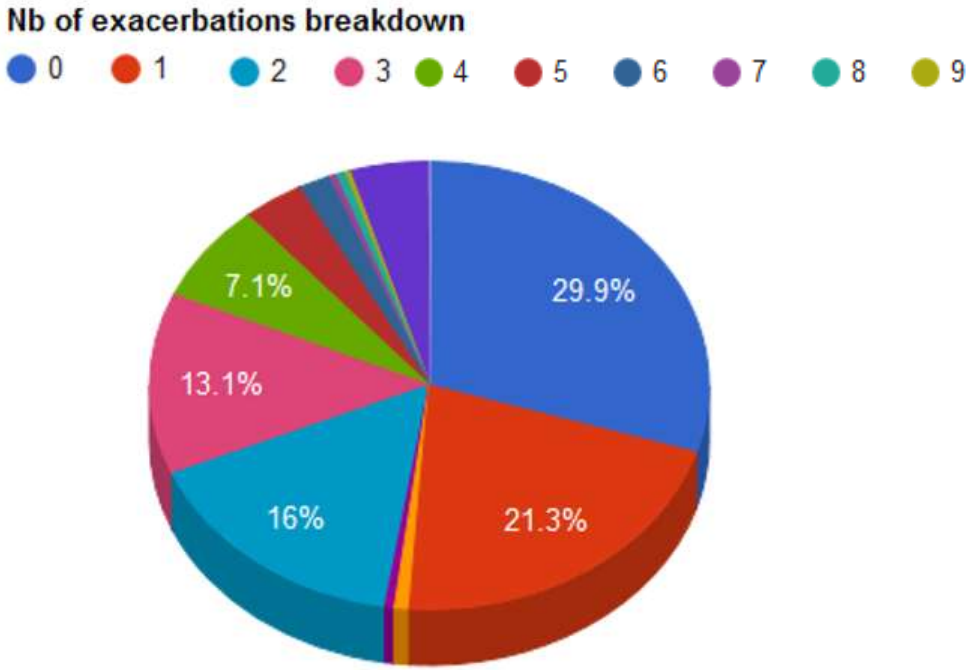
- Γενικά δεδομένα
- Ταξινόμηση της βαρύτητας
- Η συμβολή των παροξύνσεων και των παθογόνων (ψευδομονάδα) στη βαρύτητα της νόσου
- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία των ΒΕ
- ΧΑΠ με Βρογχεκτασίες: έχουν θέση τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά;

EMBARC
The European Bronchiectasis Registry

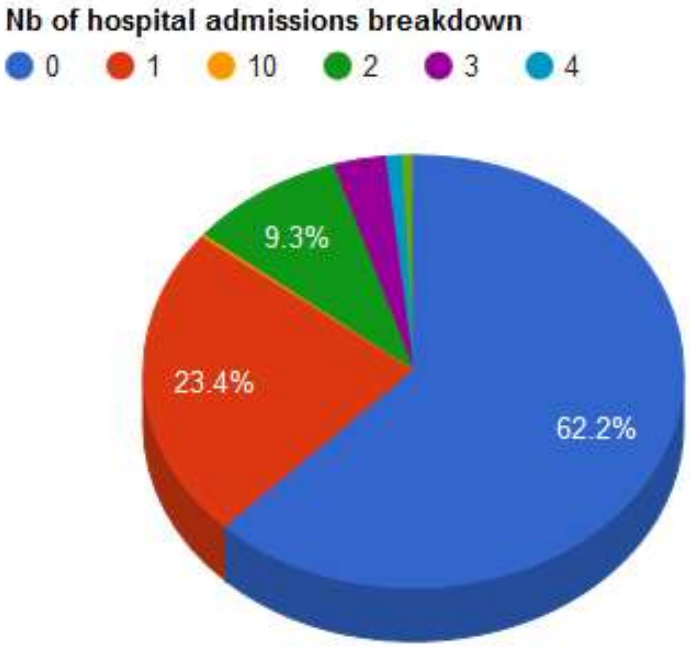
ERS EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

Παροξύνσεις

Παροξύνσεις ως εξωτερικοί ασθενείς



Σοβαρές παροξύνσεις



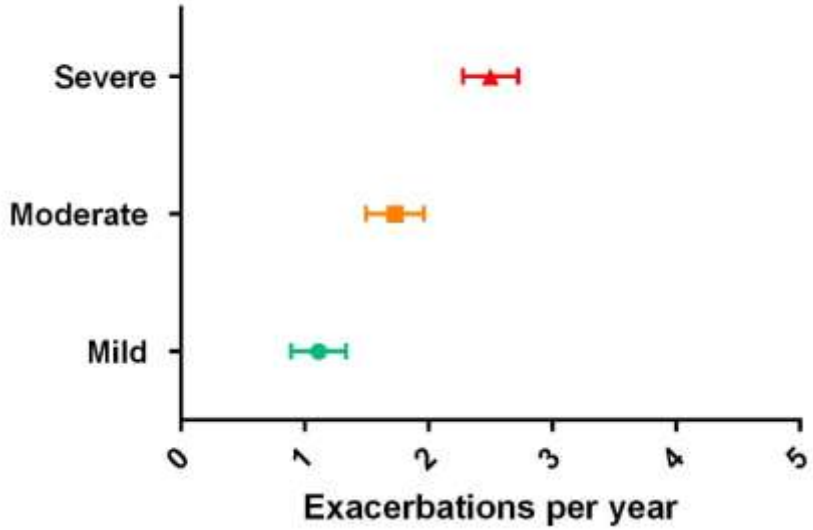
12000 patients

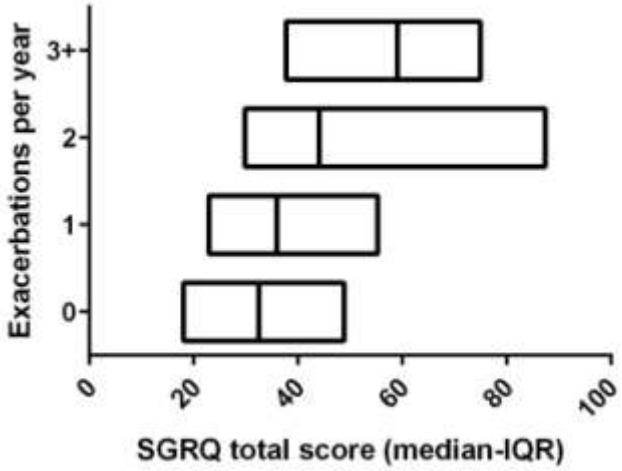
EMBARC
The European Bronchiectasis Registry

ERS EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY

Βαρύτητα σε σχέση με τις Παροξύνσεις

BSI

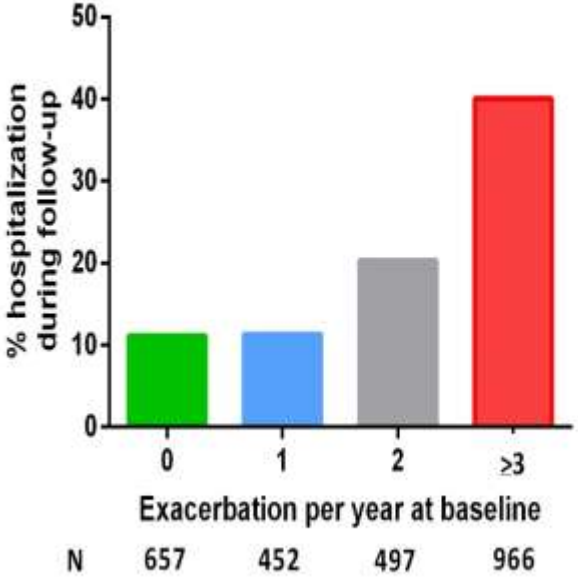


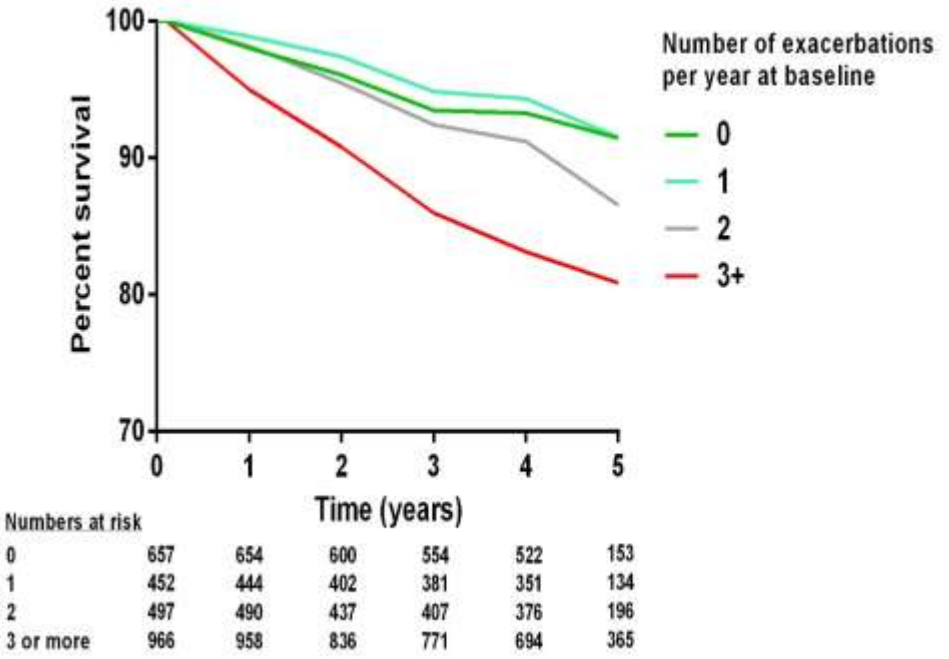


Characterisation of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis.

Chalmers JD[1], Aliberti S[2], Filonenko A[3], Shteinberg M[4], Goeminne PC[5,6], Hill AT[7], Fardon TC[8], Obradovic D[9], Gerlinger C[3], Sotgiu G[10], Operschall E[11], Rutherford RM[12], Dimakou K[13], Polverino E[14], De Soyza A[15], McDonnell MJ[12].

Exacerbation history is a strong predictor of future outcome





Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jan 22.

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%

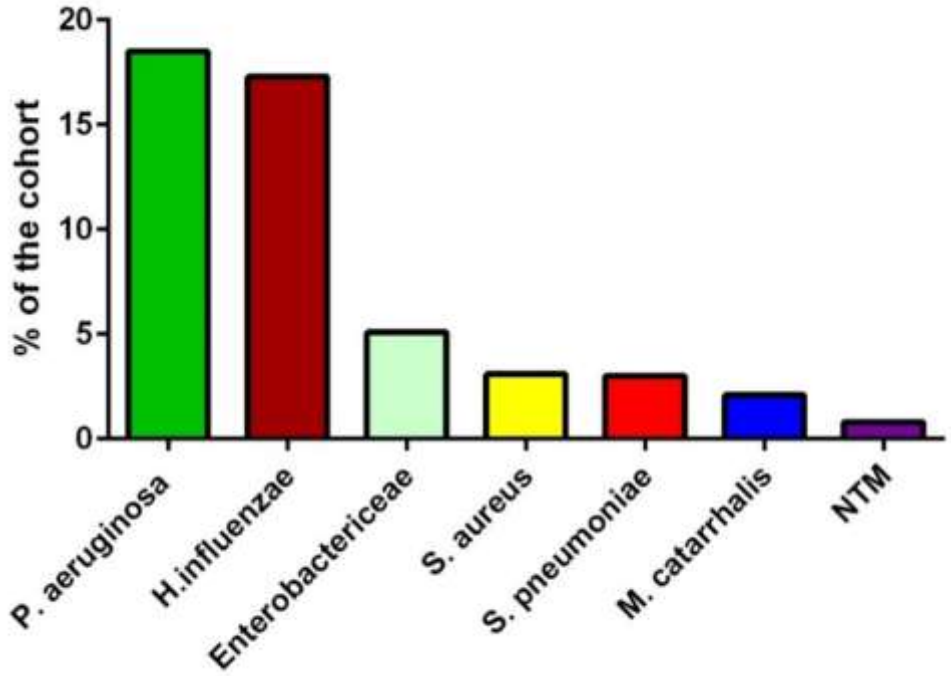
Nicotra et a Chest 1995; 108:955-61.

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

EMBARC
The European Bronchiectasis Registry

ERS EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY
every breath counts

Παθογόνα EMBARC



Microorganisms isolated in sputum cultures (n=277)

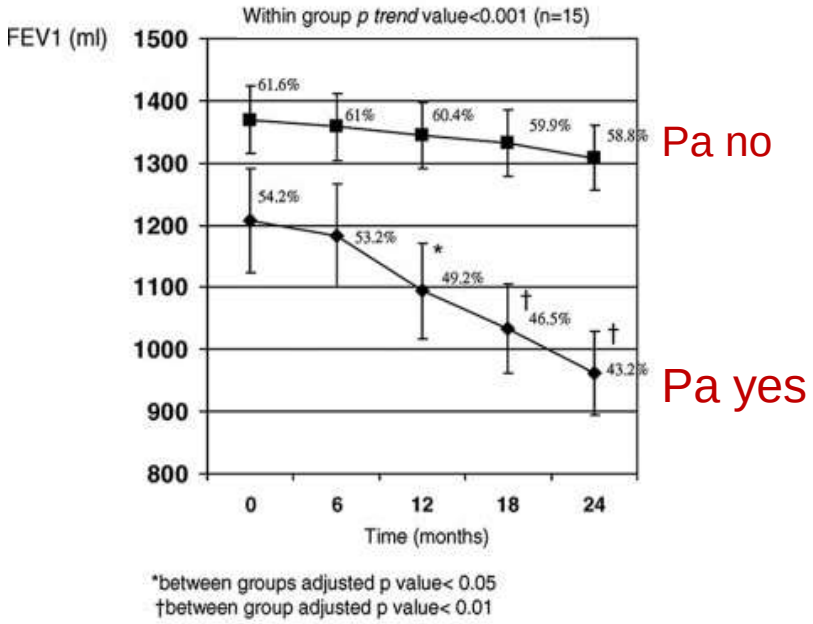
Microorganisms	Number of patients (%)
Pseudomonas aeruginosa	88 (**43%**)
P. aeruginosa (as a sole pathogen)	72 (35%)
P. aeruginosa. + another pathogen	6 (7.8%)
Haemophilus influenzae	26 (12.6%)
Streptococcus pneumoniae	17 (8.2%)
E.Coli	6 (2.9%)
Haemophilus parainfluenzae	1 (0.4%)
Acinetobacter sp.	4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

Dimakou et al. Resp. Med 2016;116. 1-7

P. Aeruginosa - Αυξημένη βαρύτητα

- 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)

FEV_1 decline



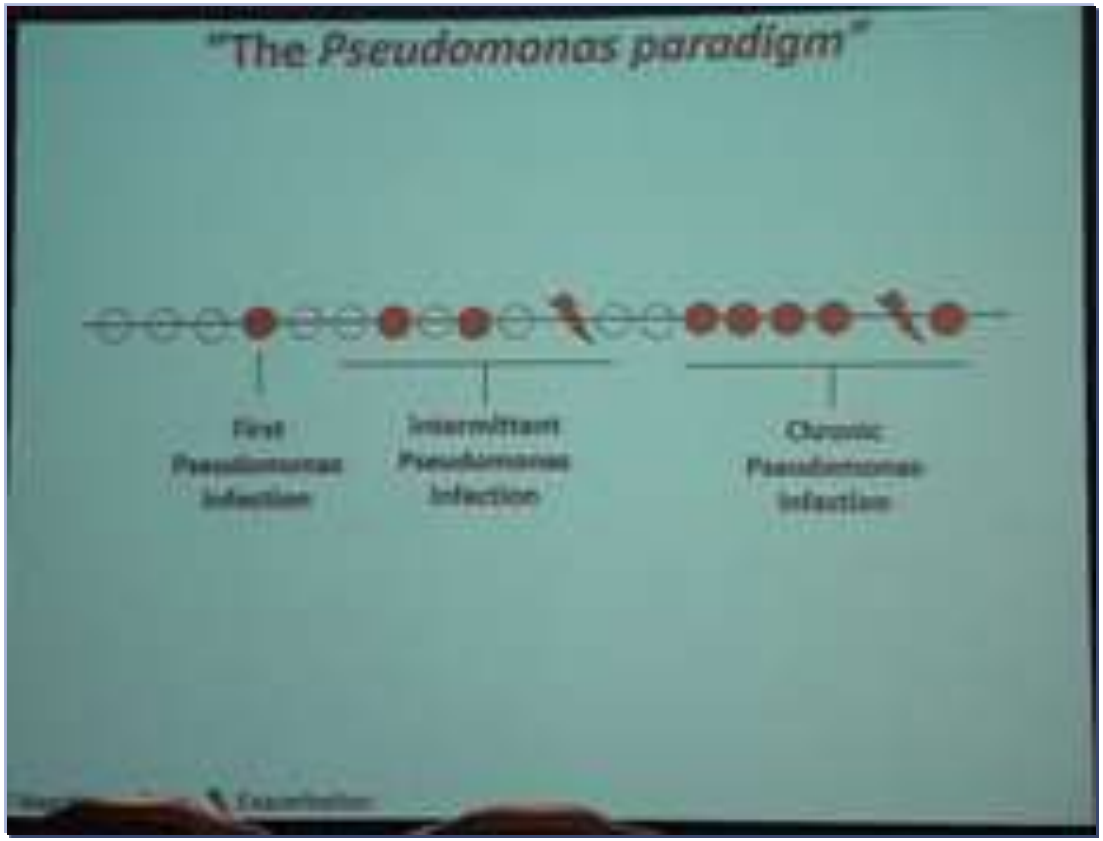
Finch et al, *Ann Am Thoracic Soc.* 2015

Martínez-García et al Chest 2007;132;1565-1572

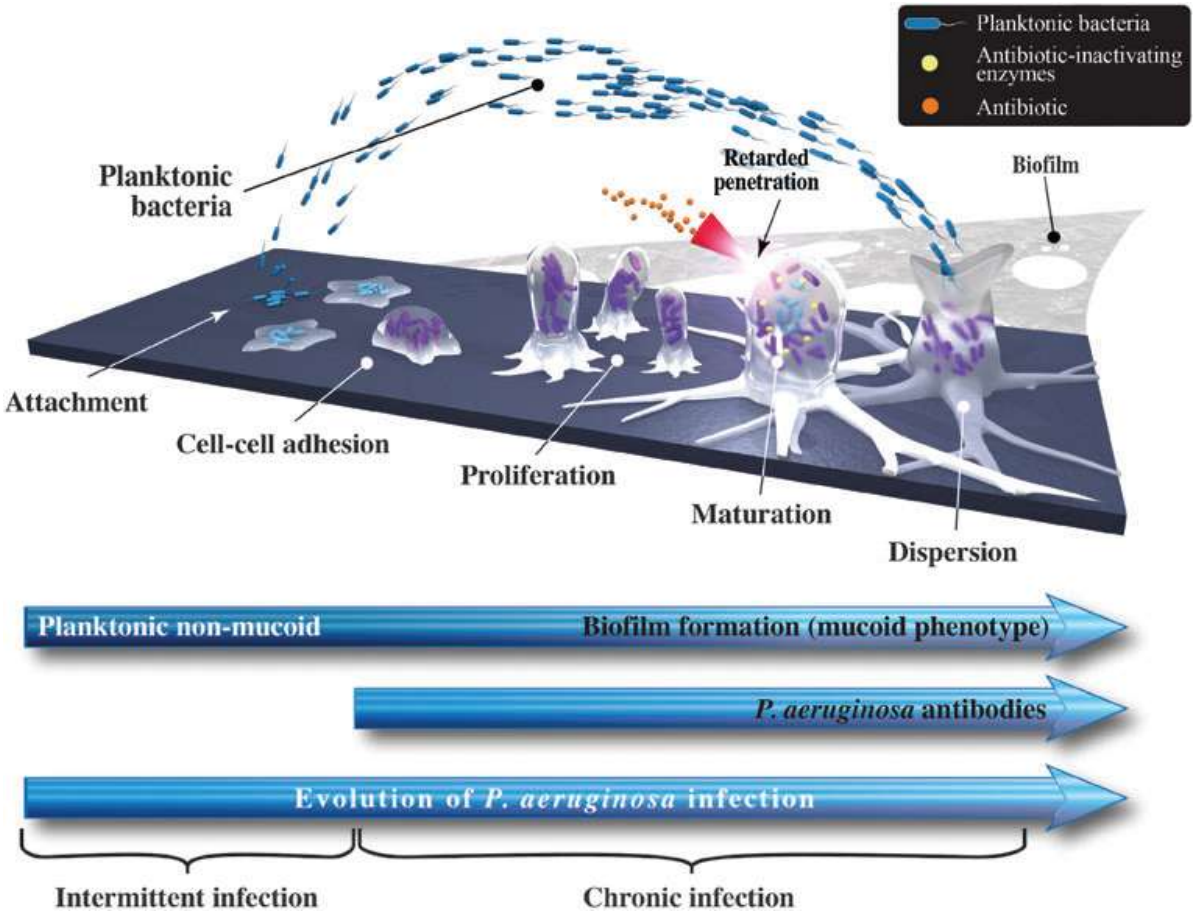
1η απομόνωση

Διαλείπουσα λοίμωξη

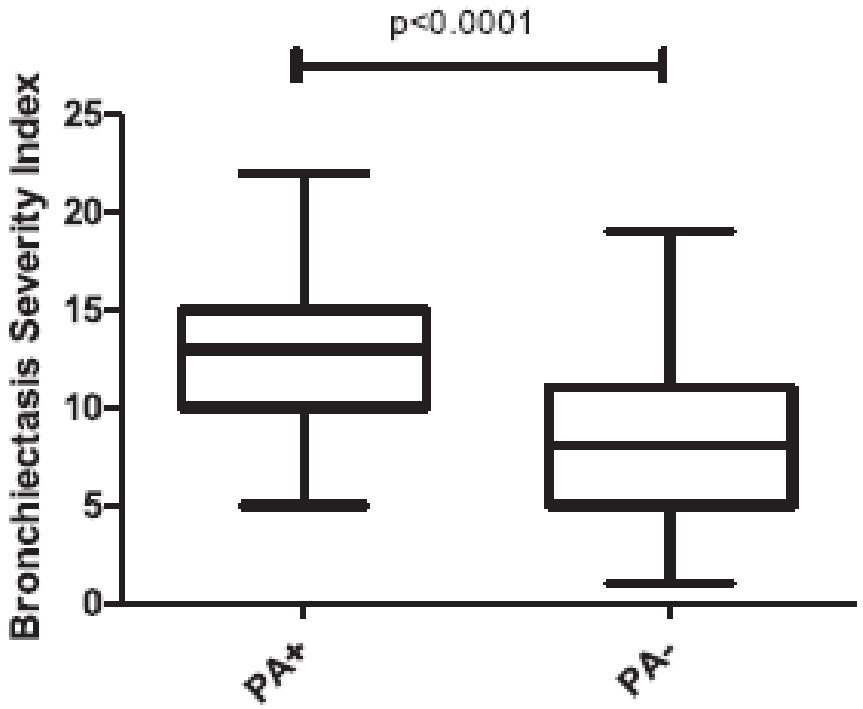
Χρόνια λοίμωξη



Evolution of Pseudomonas aeruginosa infection in the lung from intermittent to chronic infection.



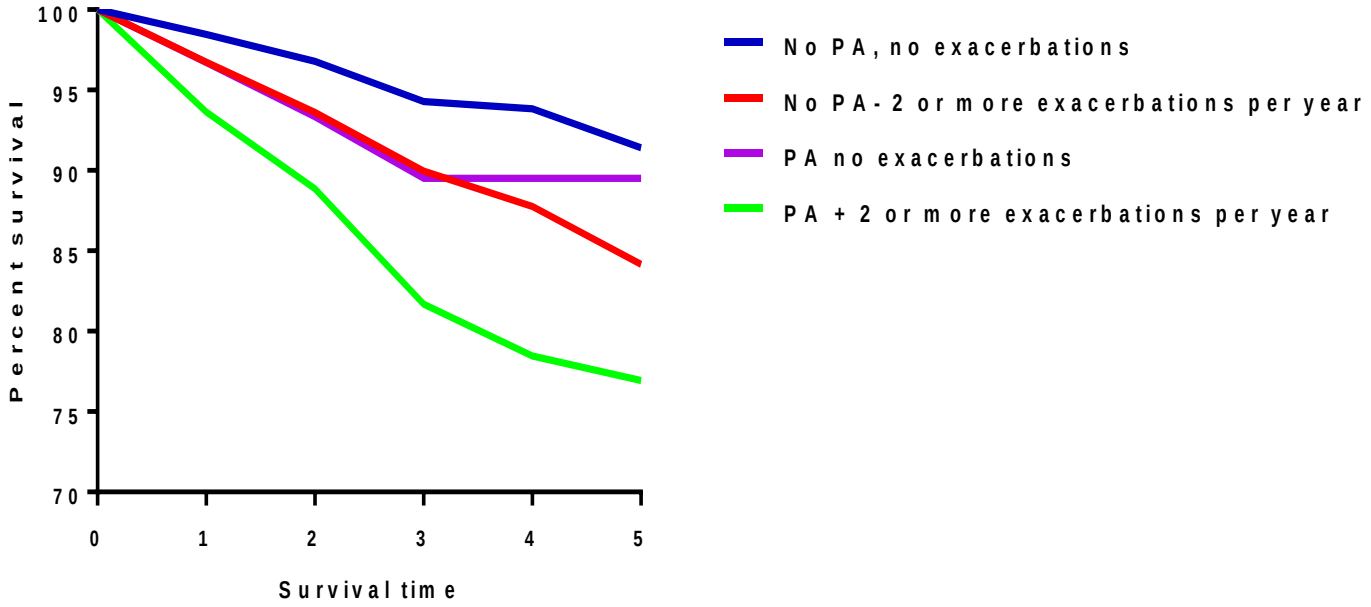
BSI σε ασθενείς με και χωρίς ψευδομονάδα



McDonnell M et al Respiratory Medicine (2014)

The impact of *P. aeruginosa* on mortality is exacerbation dependent

N=2596 patients, European Multicentre Study



Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jan 22

Araujo et al, ERJ 2018

Βρογχεκτασίες

- Γενικά δεδομένα
- Ταξινόμηση της βαρύτητας
- Η συμβολή των παροξύνσεων και των παθογόνων (ψευδομονάδα) στη βαρύτητα της νόσου
- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία των ΒΕ
- ΧΑΠ με Βρογχεκτασίες: έχουν θέση τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά;

Αντιβιοτικά στις βρογχεκτασίες

- **Σε παροξύνσεις**
  - Βελτίωση συμπτωμάτων
  - Μείωση των νοσηλειών

- **Εκρίζωση**
  - Επιβράδυνση της επόμενης παρόξυνσης
  - Μείωση των παροξύνσεων

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

European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

Eva Polverino[1], Pieter C. Goeminne[2,3], Melissa J. McDonnell[4,5,6], Stefano Aliberti[7], Sara E. Marshall[8], Michael R. Loebinger[9], Marlene Murris[10], Rafael Cantón[11], Antoni Torres[12], Katerina Dimakou[13], Anthony De Soyza[14,15], Adam T. Hill[16], Charles S. Haworth[17], Montserrat Vendrell[18], Felix C. Ringshausen[19], Dragan Subotic[20], Robert Wilson[9], Jordi Vilaró[21], Bjorn Stallberg[22], Tobias Welte[19], Gernot Rohde[23], Francesco Blasi[7], Stuart Elborn[9,24], Marta Almagro[25], Alan Timothy[25], Thomas Ruddy[25], Thomy Tonia[26], David Rigau[27] and James D. Chalmers[28]

Eur Respir J 2017; 50: 1700629

- **EMBARC** **European Bronchiectasis Registry** (14.000 cases)

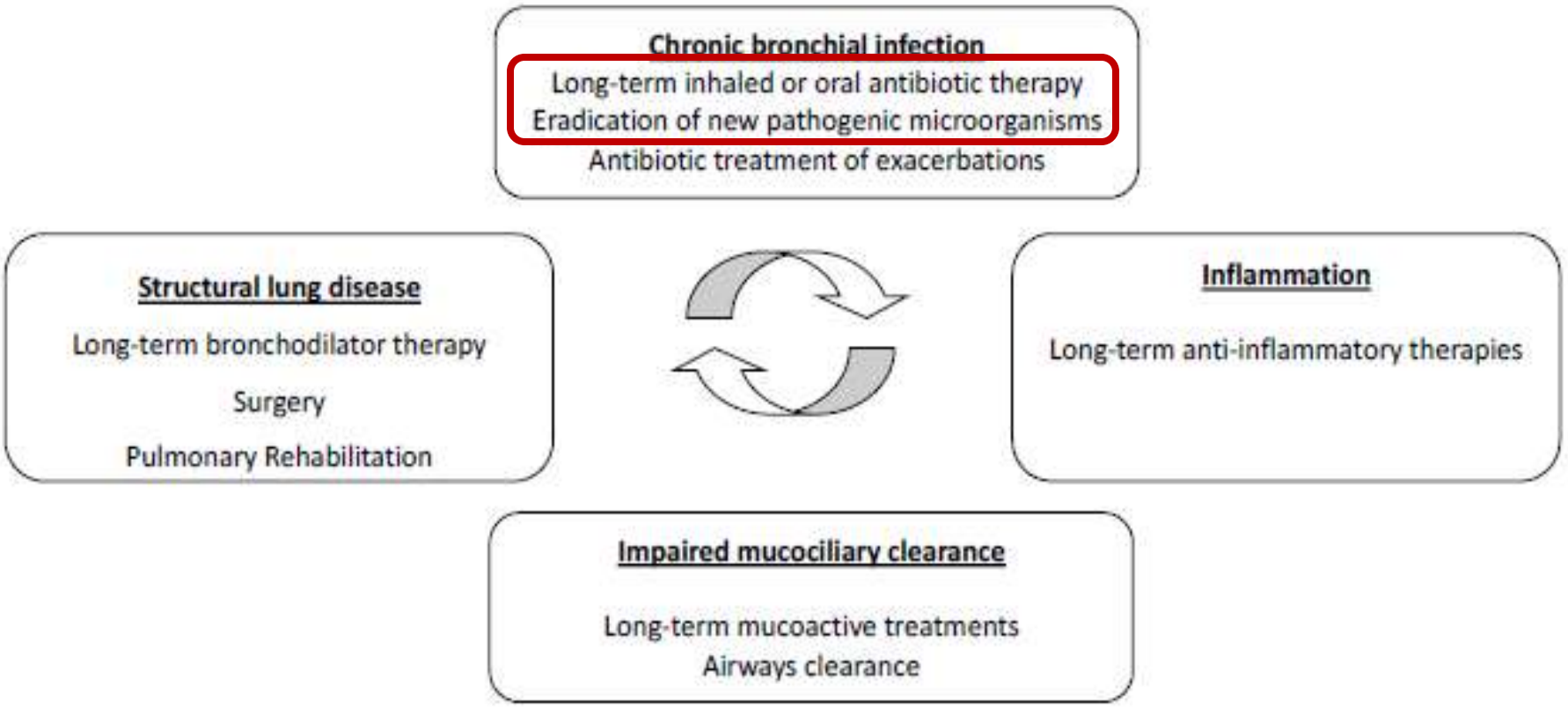
9 PICO QUESTIONS

Αιτιολογία	Παροξύνσεις	Εκρίζωση
Μακρά χορήγηση αντφλεγμονωδών	Μακρά χορήγηση αντιβιοτικών	Μακρά χορήγηση βλεννορυθμιστικών
Μακρά χορήγηση βρογχοδιασταλτικών	Χειρουργική θεραπεία	Φυσικοθεραπεία-Αποκατάσταση

Eur Respir J 2017; 50: 1700629

Κατευθυντήριες οδηγίες ERS 2017: Θεραπεία Βρογχεκτασιών σύμφωνα με τον «φαύλο κύκλο»

Η θέση των εισπνεομένων αντιβιοτικών



Eur Respir J 2017; 49: 1700051

Αντιβιοτικά για εκρίζωση

- **Εισπνεόμενα αντιβιοτικά**
- Συστηματικά χορηγούμενα αντιβιοτικά

Εισπνεόμενα αντιβιοτικά - γιατί;

Πλεονεκτήματα

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

Μειονεκτήματα

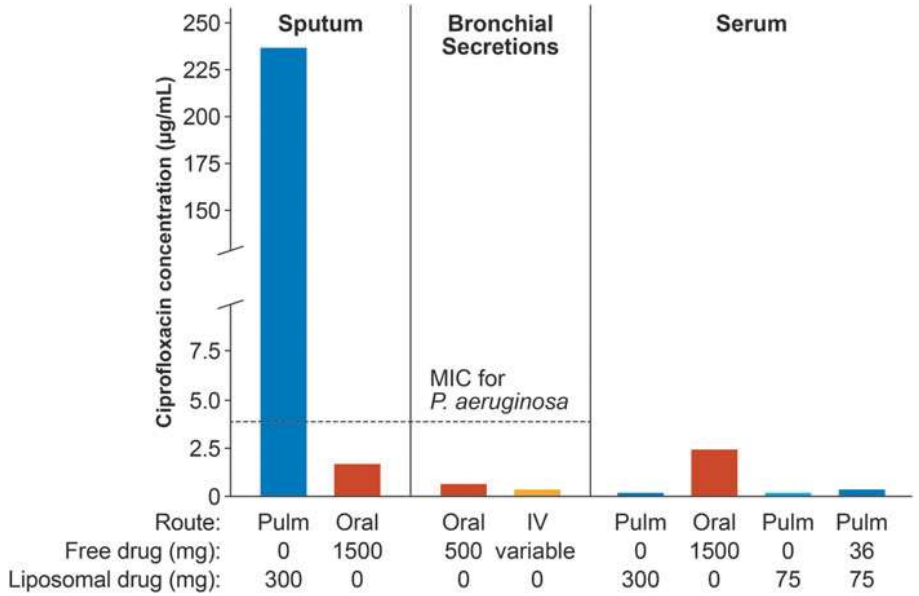
- Κόστος
- παρενέργειες

Συγκέντρωση αντιβιοτικών στον ορό και στα πτύελα

Εισπνεόμενη τομπραμυκίνη

	IV	Nebulized
Serum	10-12 μg/ml	**1 μg/ml**
Sputum	8,5 μg/g	**1200 μg/g**

Εισπεόμενη σιπροφλοξασίνη

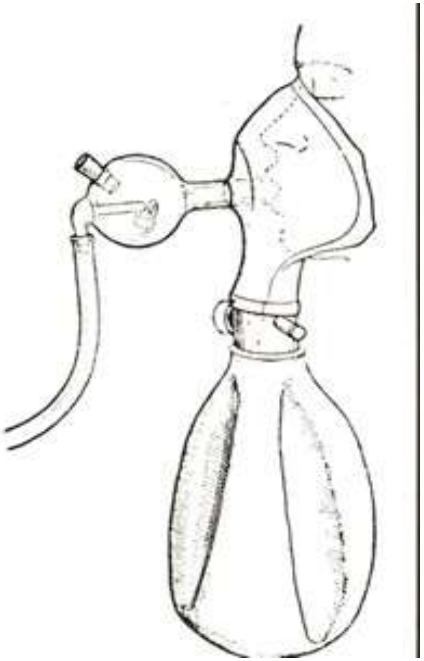


Ποια τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά σε Βρογχεκτασίες;

- Τομπραμυκίνη
- Κολιμυκίνη
- Σιπροφλοξασίνη
- Αμικασίνη
- Αζτρεονάμη
- Κεφταζιδίμη

Νεφελοποίηση αντιβιοτικών τότε…..

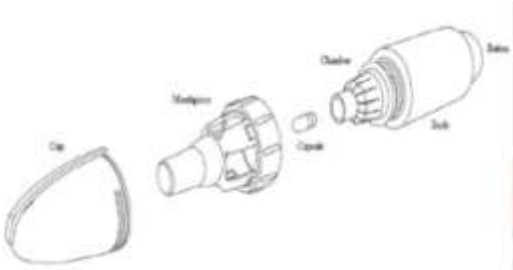
1940



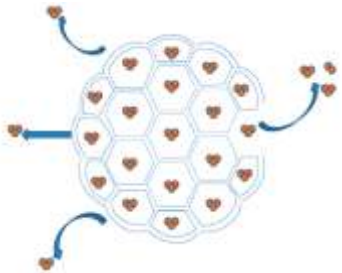
Φαρμακοτεχνικές μορφές εισπνεομένων αντιβιοτικών

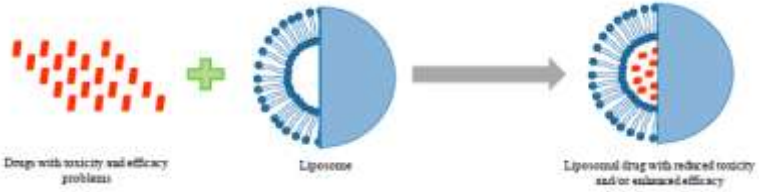
- Διάλυμα για νεφελοποίηση

- Ξηρά σκόνη



- Λιποσωμική μορφή



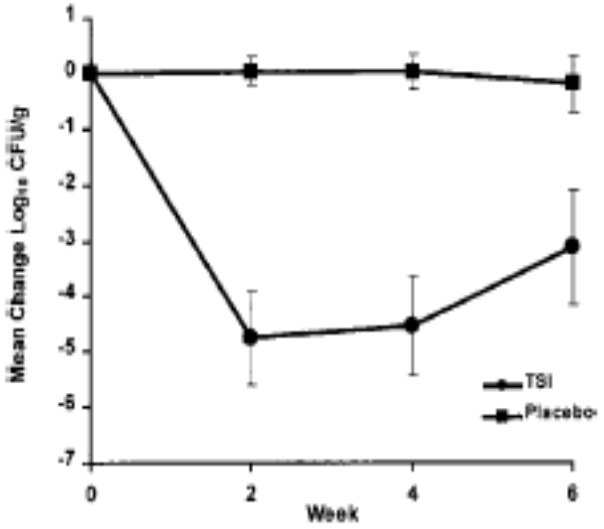


Μελέτες εισπνεομένων αντιβιοτικών στις Βρογχεκτασίες

Μελέτες τομπραμυκίνης

Tobramycin Solution for Inhalation reduces sputum pseudomonas aeruginosa density in Bronchiectasis

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



Εκρίζωση: 35%
Χωρίς μεταβολή FEV1

Barker A et al, AJRCCM 2000;162:481-85

Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis

- 15-month single masked randomized study.
- 35 patients with early P. aeruginosa colonization.
- The patients received initial therapy with **IV antibiotics.**
- 300 mg of **nebulized tobramycin** twice daily or placebo for three months.
- Follow up: 12 months.
- **Eradication 54%** of patients were P. aeruginosa free in the tobramycin group vs **29%** in the placebo group.
- Rates of exacerbations and hospital admissions were significantly lower in the eradication arm.

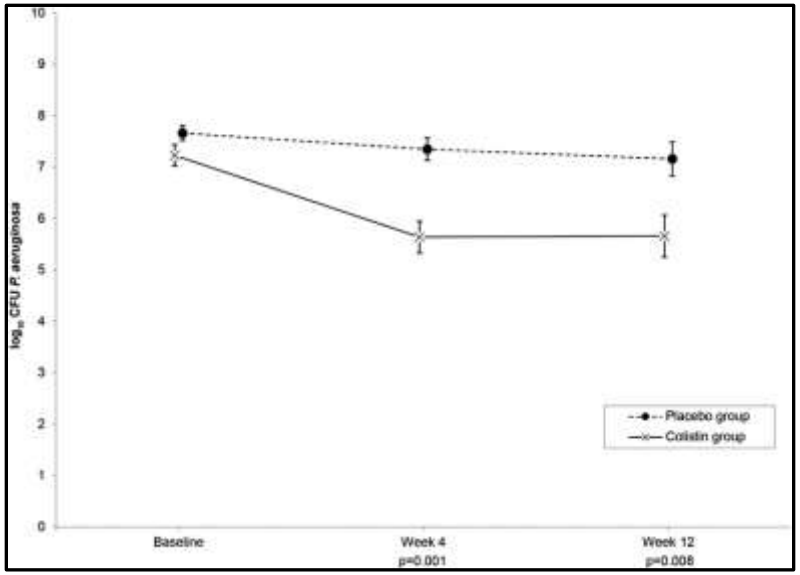
Orriols R et al. Respiration. 2015;90(4):299-305

Μελέτες κολιστίνης (colistimethate sodium)

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

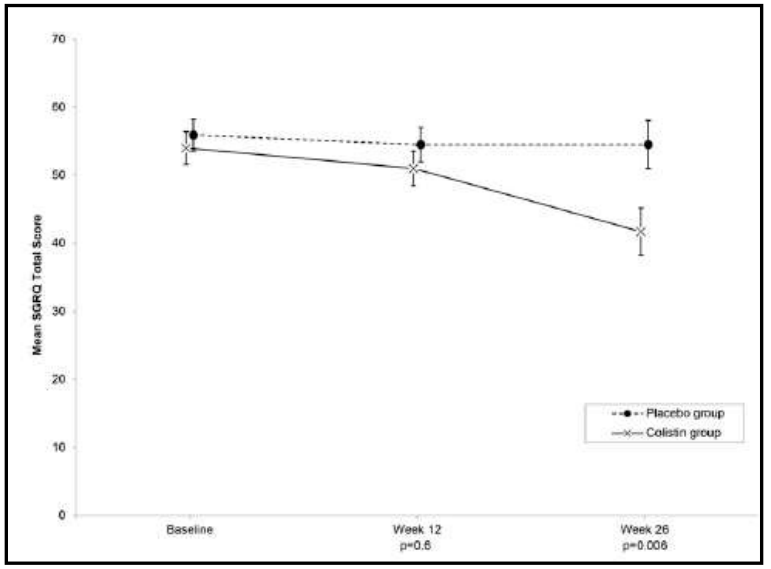
Charles S. Haworth[1], Juliet E. Foweraker[2], Peter Wilkinson[3], Robert F. Kenyon[4], and Diana Bilton[5]

144 ασθενείς, colistin vs placebo, 6 μήνες θεραπείας, i-neb



Μείωση βακτηριακού φορτίου

Μείωση του μέσου χρόνου μέχρι την 1η παρόξυνση



Βελτίωση ποιότητας ζωής

Am J Respir Crit Care Med Vol 189,2014

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

White et al Respir Med. 2012 Mar;106(3):356-60

Efficacy of *Pseudomonas aeruginosa* eradication regimens in bronchiectasis

- 64 patients, new isolation of Pa
- Eradication: neb colistin +systematic antibiotics
- eradication success rate - **at 6 months: 52%**
- **- at 1 year: 36%**

- This study suggests that eradication regimens **combining** nebulised and systemic antibiotics are **more efficient** for P. aeruginosa eradication than treatment without inhaled antibiotics.

Vallières E et al. Eur Respir J 2017; 49: 1600851

Inhaled colistin in **elderly patients** with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa bronchial infection

- Colistimethate sodium vs placebo
- Διάρκεια 12 μήνες

- ΌΧΙ μείωση των παροξύνσεων
- Παρενέργειες, 25% διέκοψαν

Tabernero H et al. Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. **2015**

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

Dimakou Katerina[1], Kaponi Maria[1], Karampitsakos Theodoros [1], Tzouvelekis Argyris [2] ,Chrysikos Serafeim[1],Gousiou Anna [3], Bouros Demosthenes [2],Triantafillidou Christina[1]

[1]5th Pulmonary Department, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece.
[2]1st Academic Department of Respiratory Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, “Sotiria”,Chest Hospital, Athens, Greece
[3] The American College of Greece, Deree

Oral Presentation MILANO, ERS 2017

Patients - Methods

- **Pseudomonas eradication protocol**

- 52 patients
- 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

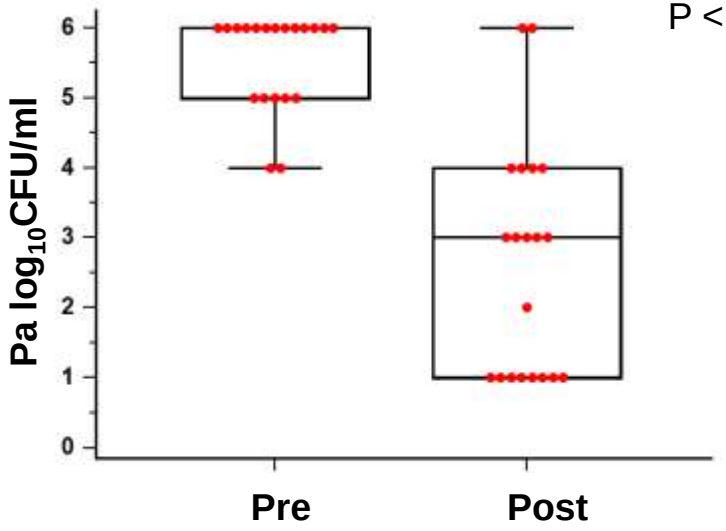
Results

Eradication was observed in:

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

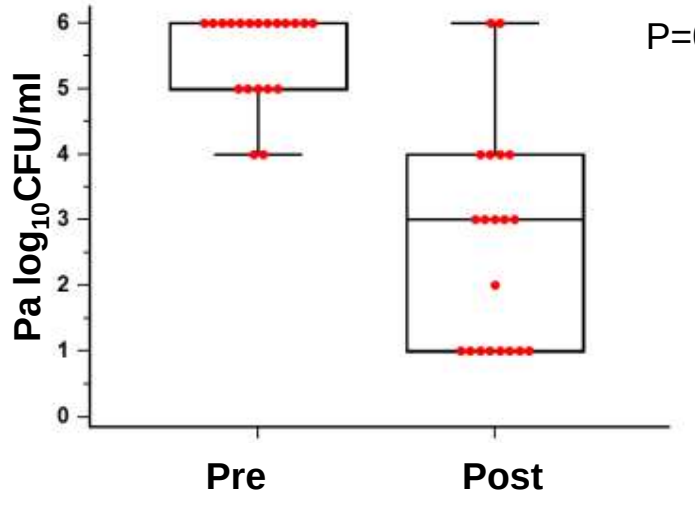
Sputum *P.aeruginosa* density before and after treatment in each group

COLISTIN



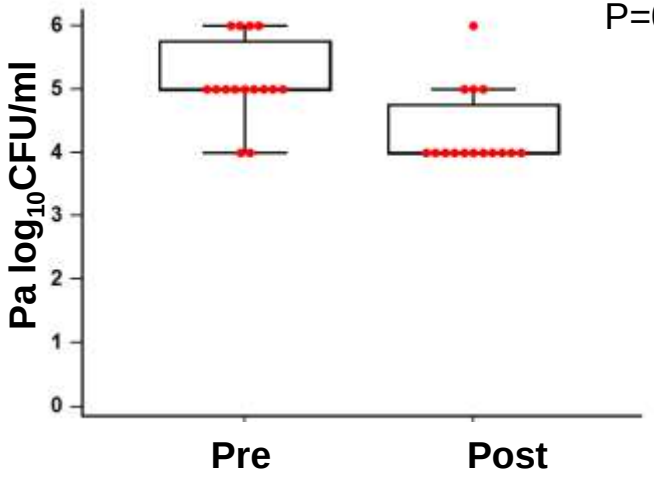
P < 0.001

TOBRAMYCIN



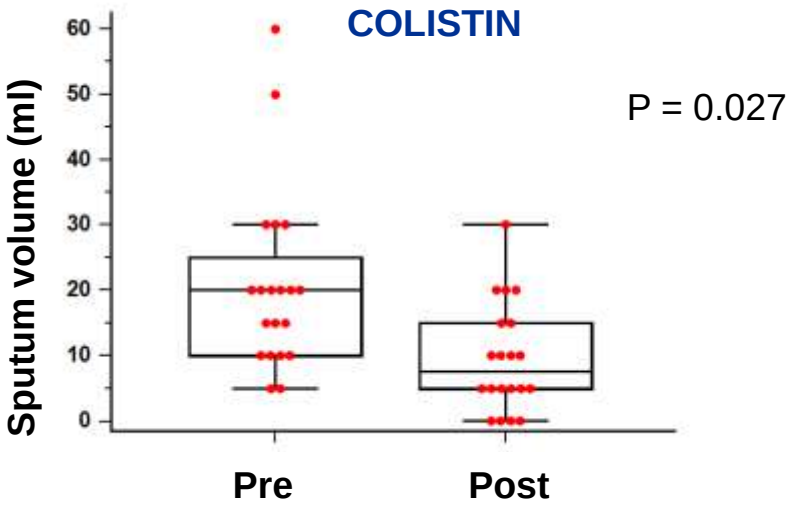
P=0.003

N/S 0,9%

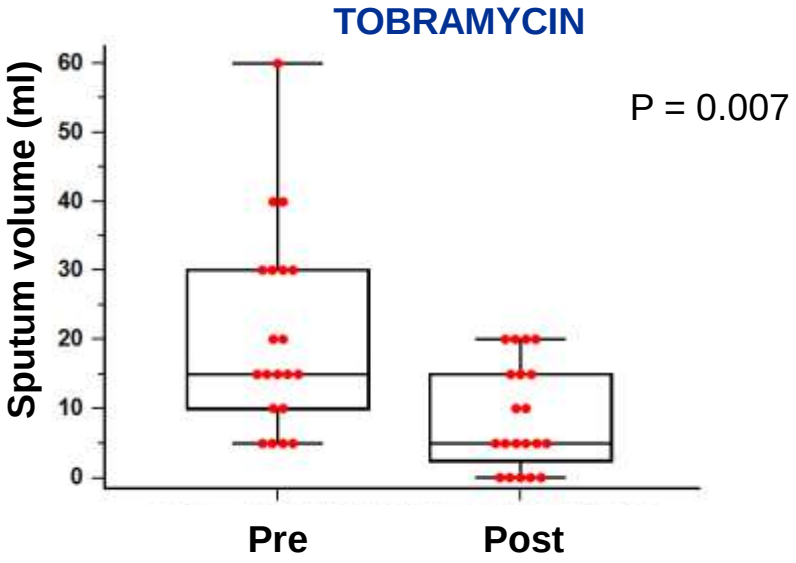


P=0.89

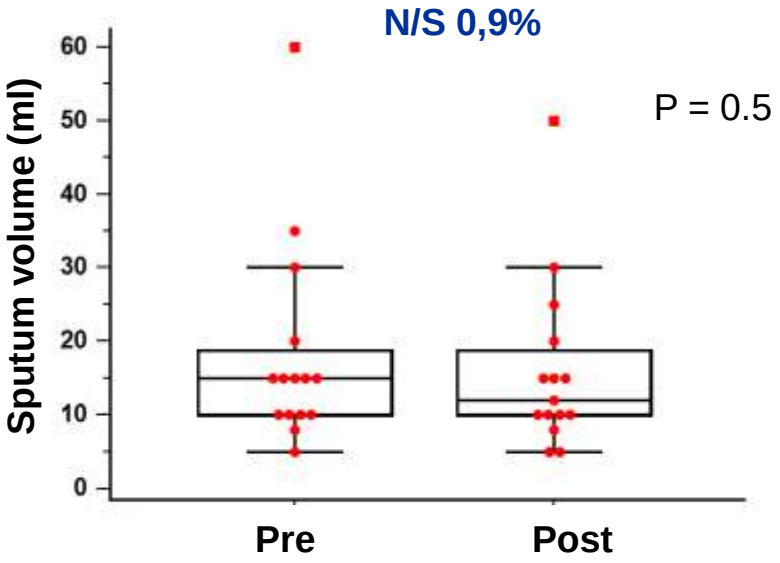
Sputum volume before and after treatment in each group



P = 0.027



P = 0.007



P = 0.5

Improvement in sputum quality

(purulent- mucopurulent- mucoid)

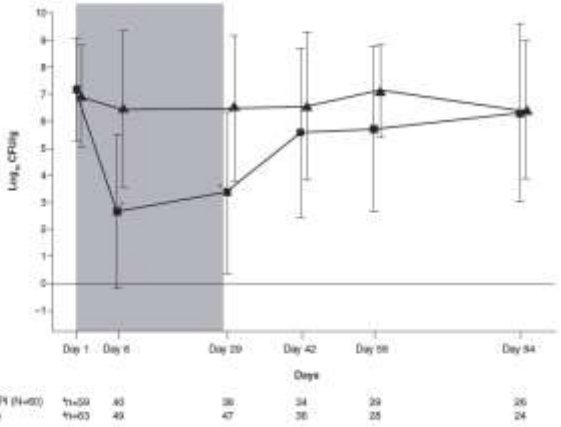
	COLISTIN (n=18)	TOBRAMYCIN (n=17)	PLACEBO (n=17)
Sputum color improvement Patients n (%)	10 (60%)	11 (61%)	4 (23%)
NO production of sputum Patients n (%)	4 (17%)	5 (29%)	1 (6%)

Μελέτες σιπροφλοξασίνης

Ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis

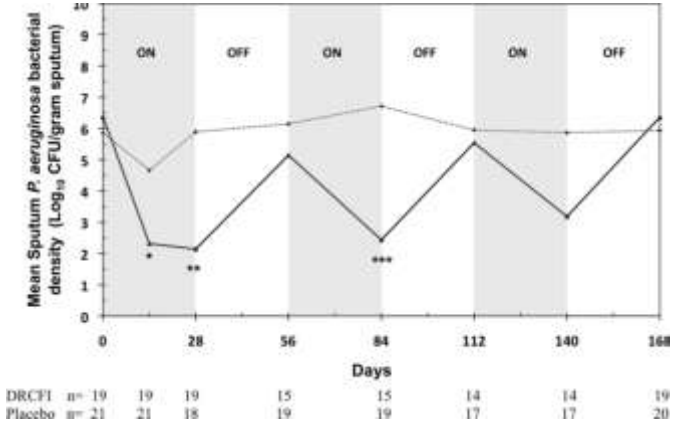
ORBIT1

- 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
- No difference in exacerbation rates



ORBIT 2: dual ciprofloxacine

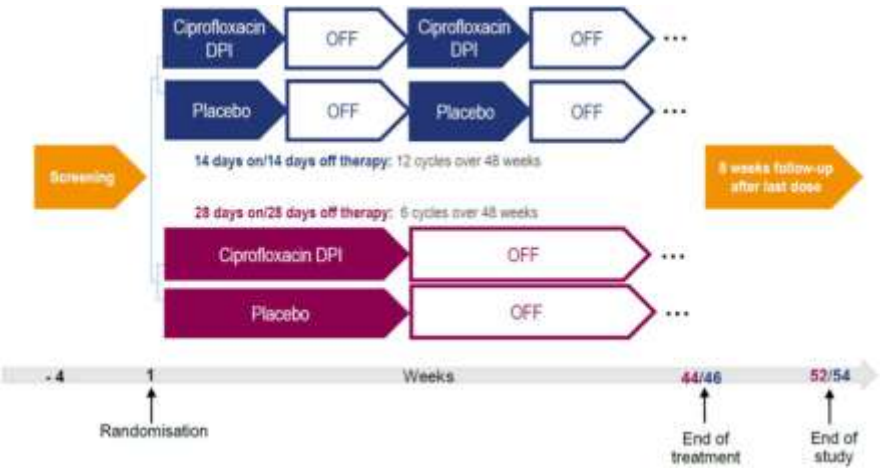
- Reduction of bacterial load
- Increase of time to first exacerbation



Wilson R et al,ERJ 2013; 41: 1107–1115

Serisier DJ, et al. Thorax 2013;68:812–817

Ciprofloxacin DPI in non-cystic fibrosis bronchiectasis



Διάρκεια : 48 εβδομάδες

- **RESPIRE I:** 416 ασθενείς
- Μείωση παροξύνσεων 39%
- ⬆ χρονου για 1η παρόξυνση
- Παρενέργειες χωρίς διαφορά

- **II: RESPIRE:** 521 ασθενείς
- Χωρίς ⬆ χρόνου για 1η παρόξυνση

Μελέτες γενταμυκίνης

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

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

Αποτελέσματα

Μείωση των παροξύνσεων (33%vs 80% pts)
Μείωση του χρόνου μέχρι την πρώτη παρόξυνση

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

Χωρίς βελτίωση πνευμονικής λειτουργίας
Παρενέργειες 21%vs 6%

Murray MP et al AJRCCM 2011; 183: 491–499

British and Spanish guidelines

Recommend

…In patients with a high infection frequency

early treatment of initial P. aeruginosa colonisation

with an inhaled antibiotic if the attempt to eradicate it with oral ciprofloxacin fails…”

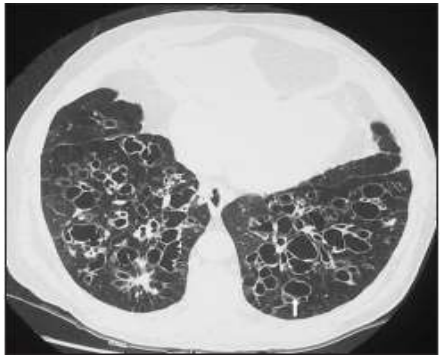
Pasteur MC et al.Thorax 2010; 65(Suppl 1): i1-58
Vendrell M, Arch Bronconeumol. 2008; 44: 629-40.

PICO question 3- Should we attempt to eradicate pathogenic microorganisms?

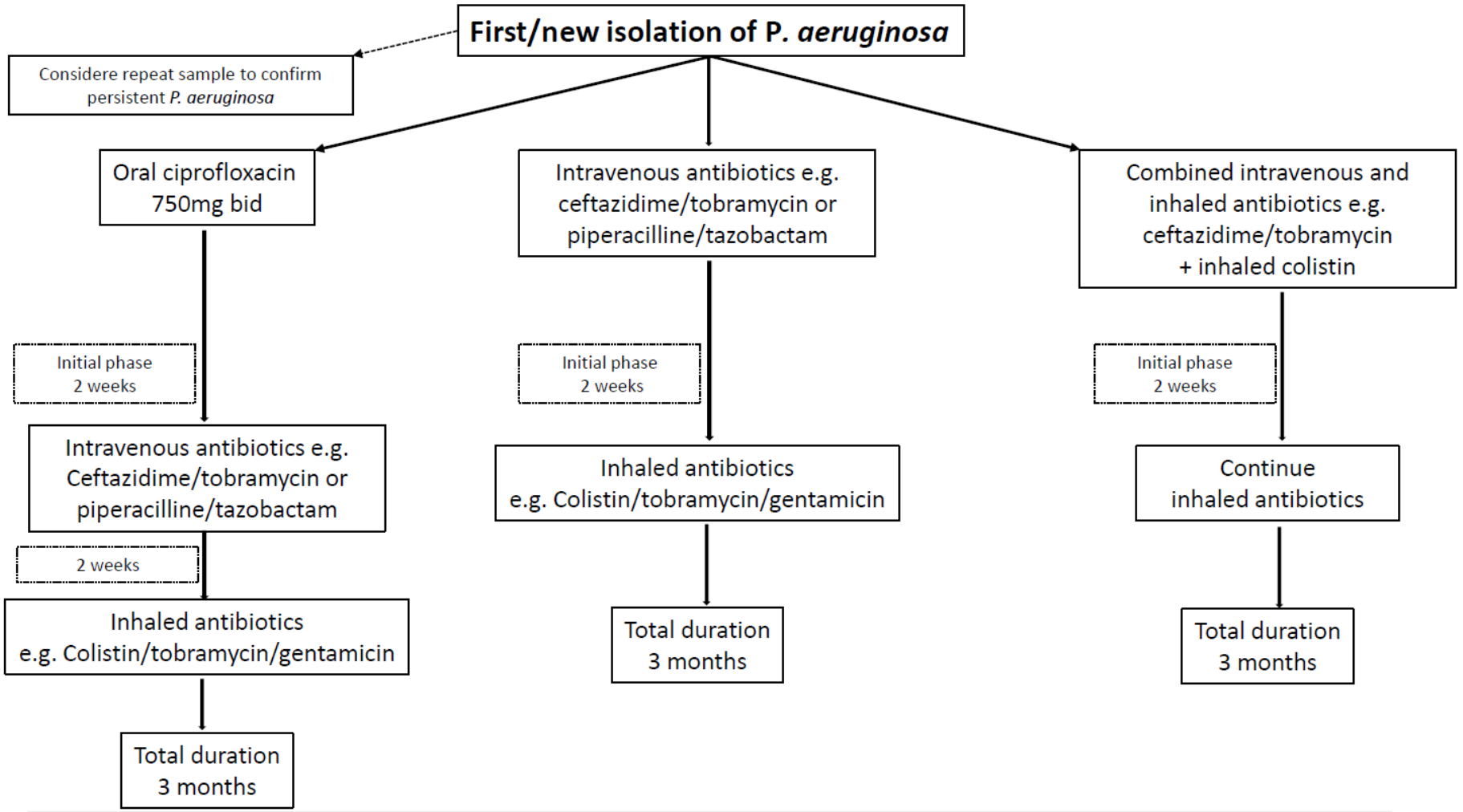
Recommendations

1. We suggest that adults with bronchiectasis with **a new isolation of P. aeruginosa** should be offered eradication antibiotic treatment (conditional recommendation, very low quality of evidence).

2. We suggest **not offering eradication antibiotic treatment** to adults with bronchiectasis following new isolation of **pathogens other than P. aeruginosa** (conditional recommendation, very low quality of evidence)



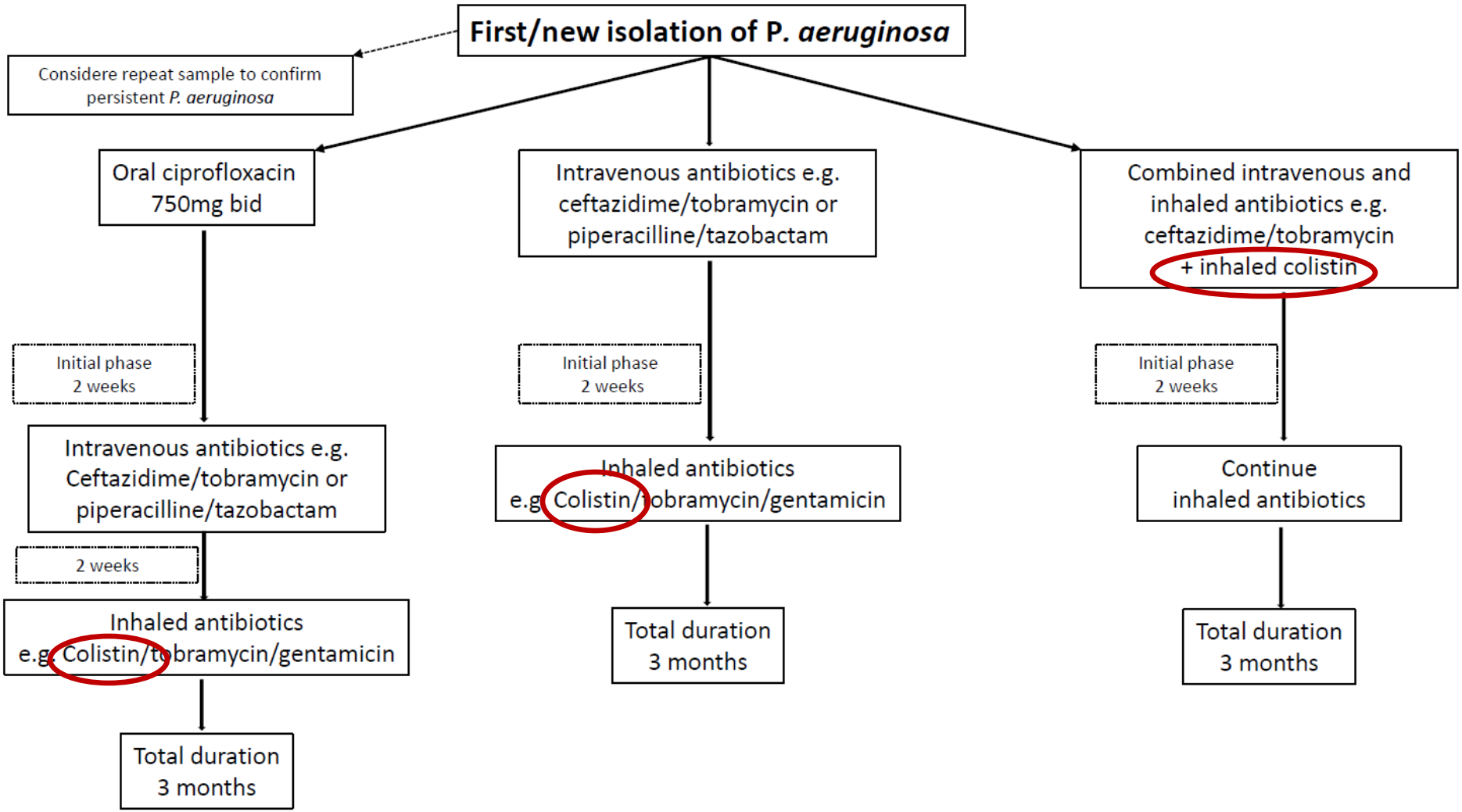
Eradication therapy



Note: the figure shows three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *P. aeruginosa* and to progress to the next step if culture remains positive.

ERS bronchiectasis guidelines

Eradication therapy



Note: the figure shows three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *P. aeruginosa* and to progress to the next step if culture remains positive.

Αντιβιοτικά για προφύλαξη (μακρά χορήγηση)

PICO question 5- Is **long-term antibiotic treatment** (⩾3 months) compared to no treatment beneficial for treating adult bronchiectasis patients?

Recommendations

We suggest long-term antibiotic treatment **for ≥3 exacerbations/year**

- conditional recommendation, moderate quality evidence.

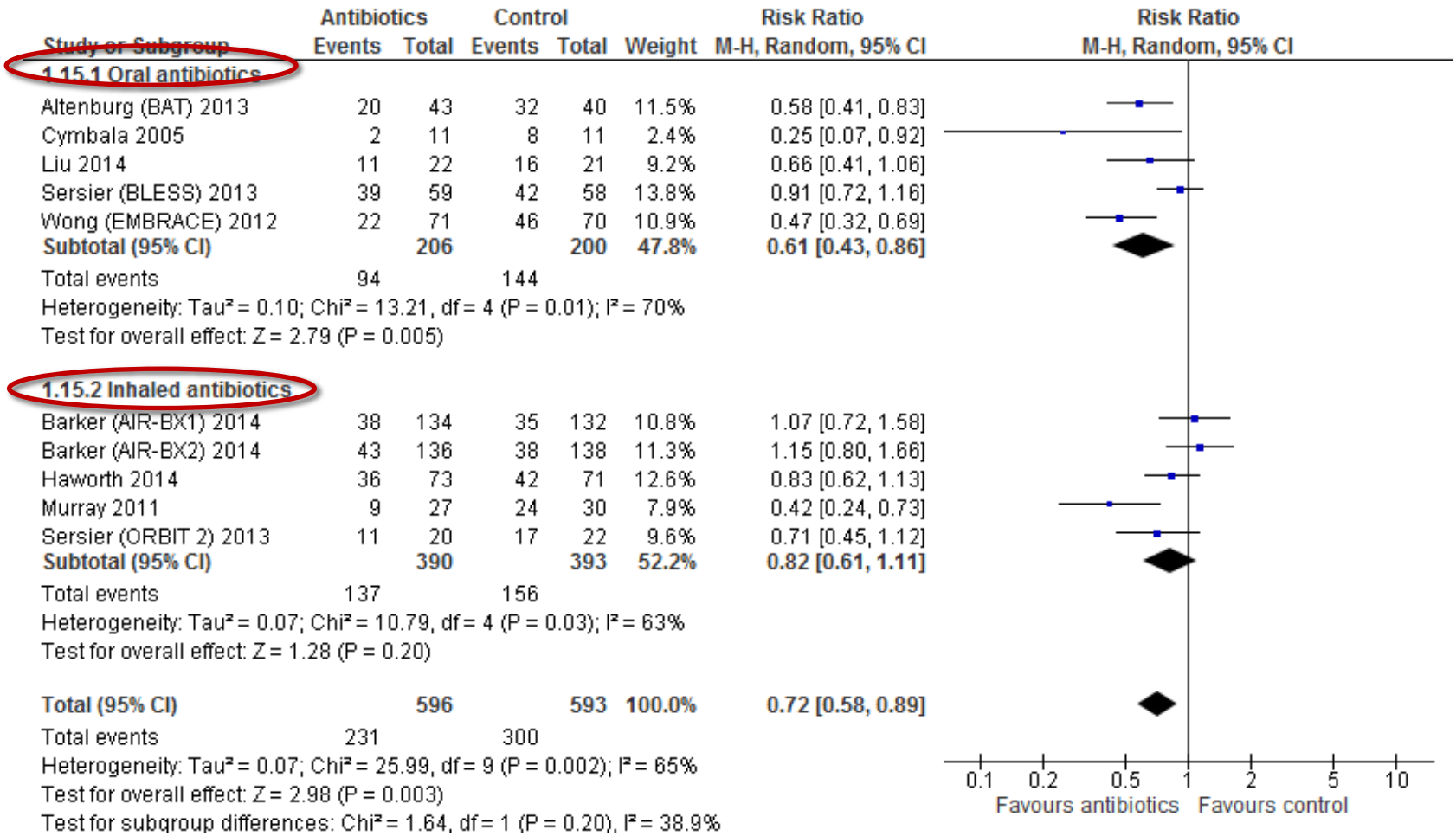
LONG TERM INHALED ANTIBIOTICS

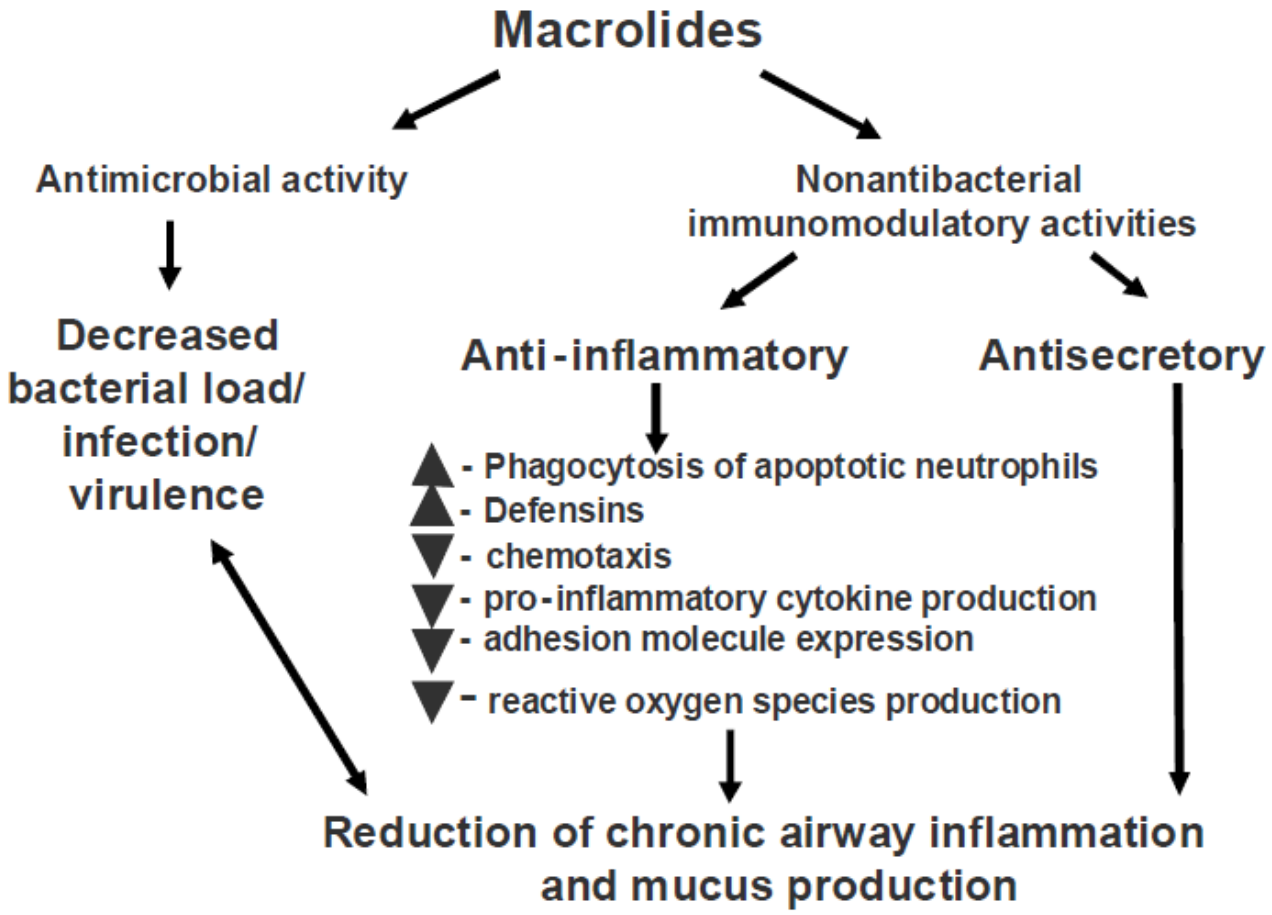
LONG TERM MACROLIDES (azithromycin, erythromycin)

High value for Patients

1. Murray MP, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 491–499.
2. Serisier DJ, et al. Thorax 2013; 68: 812–817.
3. Haworth CS, et al. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 975–982.

Long term antibiotics- exacerbations



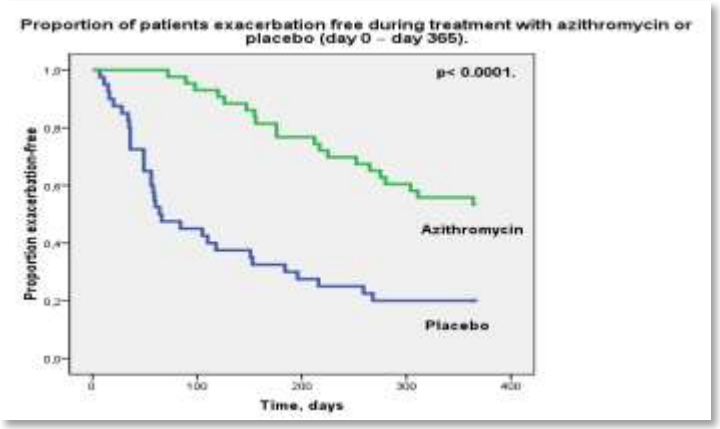


Matinez FJ.International Journal of COPD 2008:3(3) 331–350

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

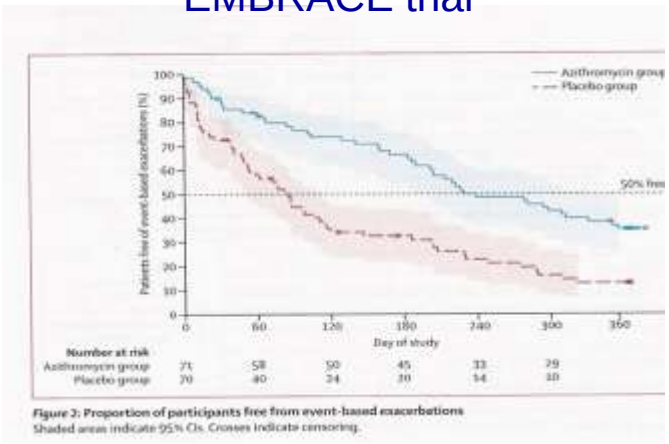


Figure 3: Proportion of participants free from event-based exacerbations
Shaded areas indicate 95% CIs. Crosses indicate censoring.

Wong C et al,The Lancet 2012;380:660-667

ERS bronchiectasis guidelines

Long-term antibiotic treatment

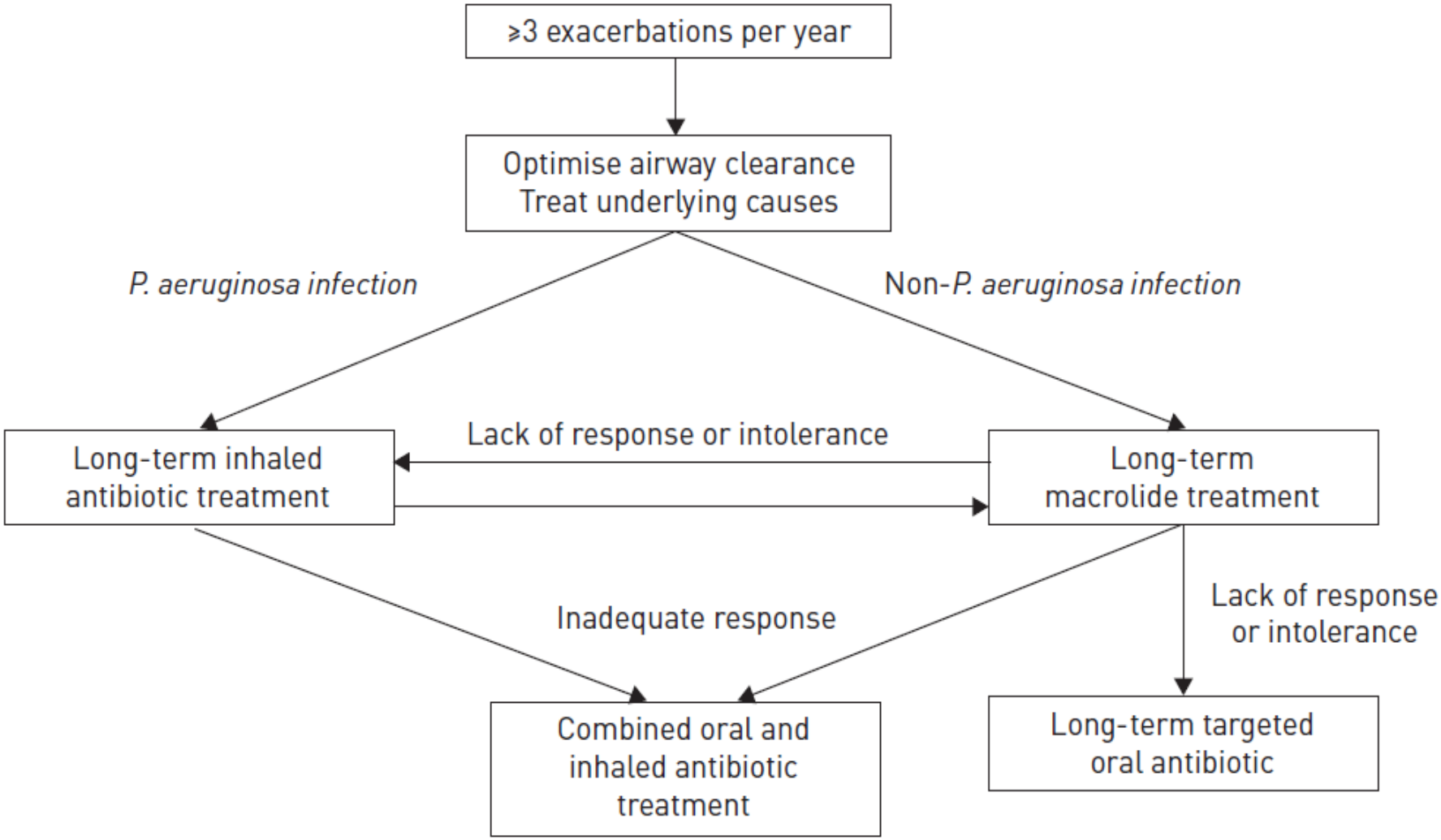
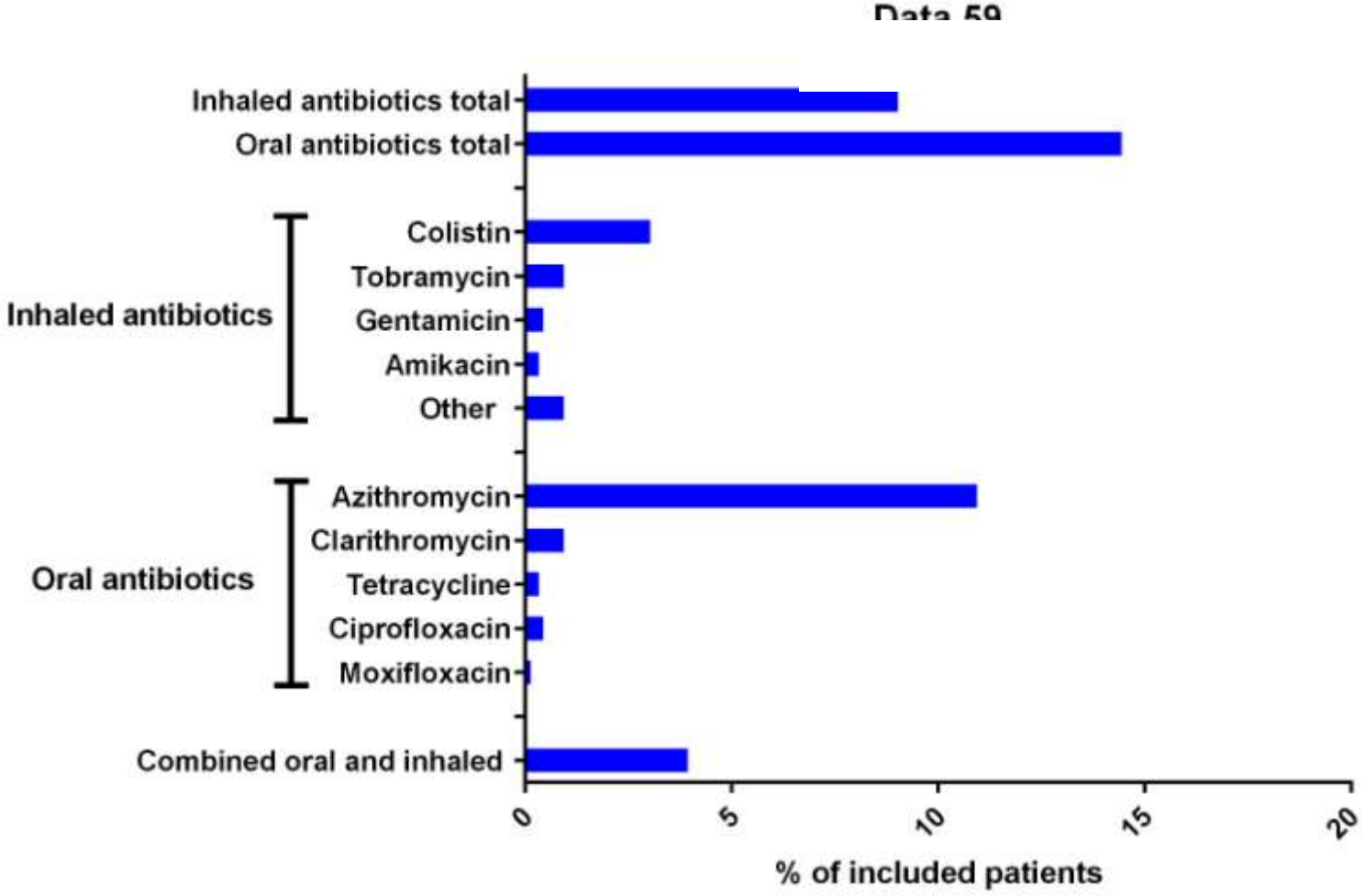


FIGURE 4 Summary of recommendations for long-term antibiotic treatment.

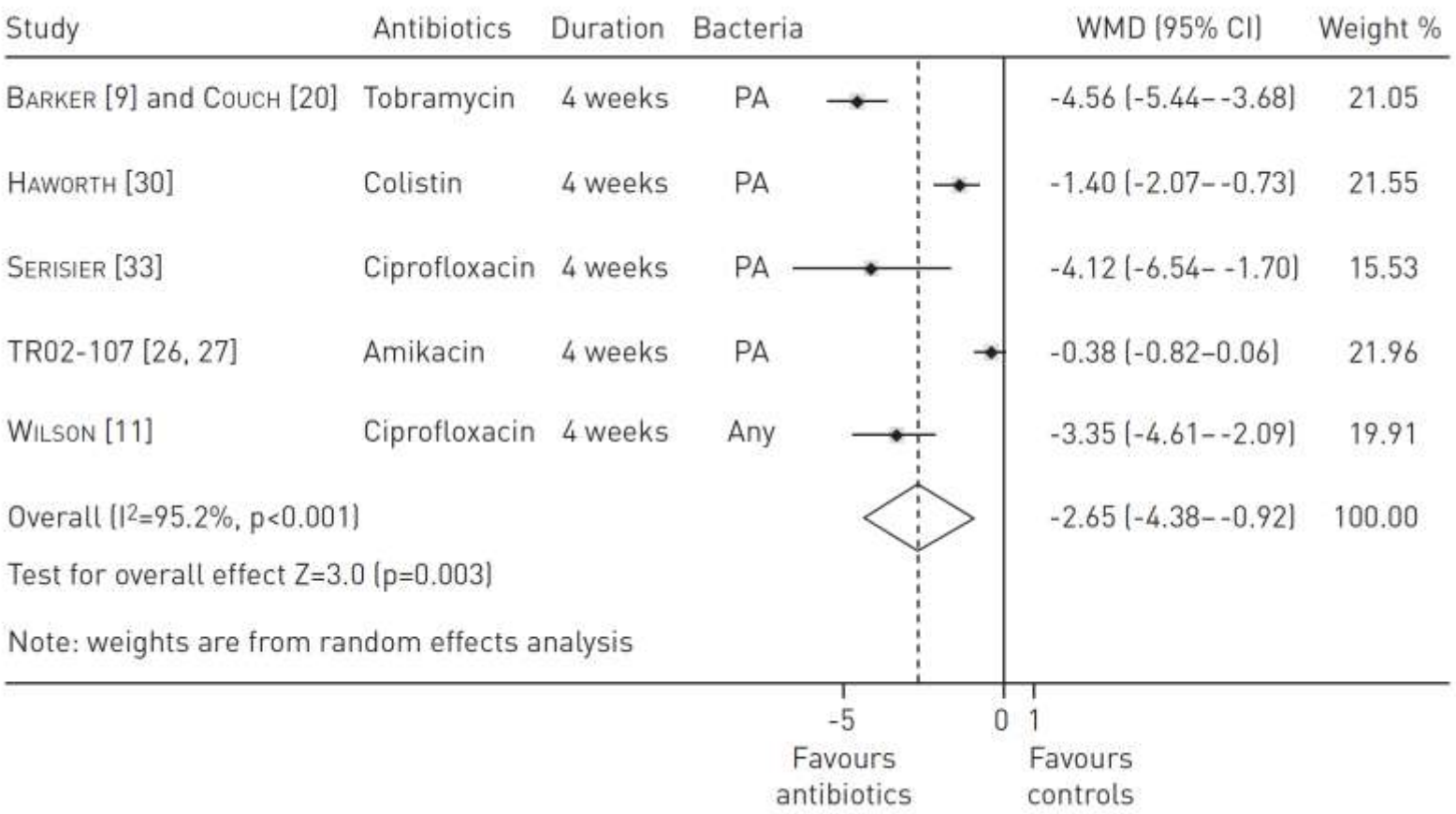
Τι έδειξε η EMBARC

Θεραπείες εκκρίζωσης και προφύλαξης με αντιβιοτικά



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

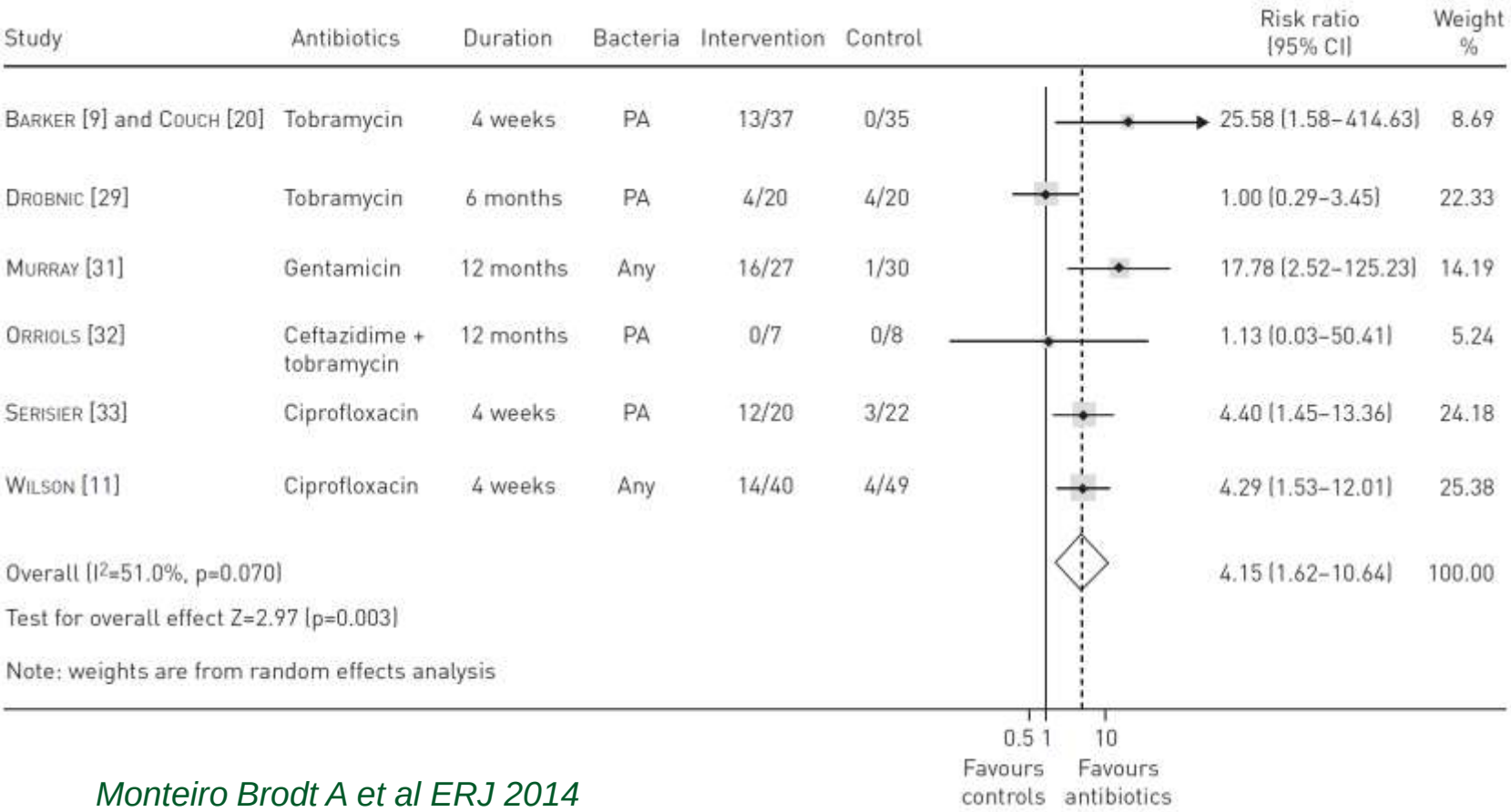
FIGURE 2 Effects of inhaled antibiotics on reduction of sputum bacterial load



Monteiro Brodt A et al ERJ 2014

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

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



Monteiro Brodt A et al ERJ 2014

Νέες φαρμακοτεχνικές μορφές εισπνεομένων αντιβιοτικών

Antibiotic class(es)	Antibiotic(s)	Inhalable formulation
Aminoglycoside	Gentamicin	Dry powder
	Tobramycin	PLGA‡ dry powder
	Tobramycin	Liposomal‡ dry powder
Macrolide	Clarithromycin	Sprayed liquid
	Clarithromycin	PLGA‡ dry powder
	Clarithromycin	Liposomal‡ suspension*
	Telithromycin	Sprayed liquid
	Azithromycin	Nebulised solution
	Azithromycin	Dry powder
Fluoroquinolone	Ciprofloxacin	Dry powder
	Ciprofloxacin	PLGA‡ dry powder
	Ciprofloxacin	Liposomal‡ suspension*
Polymyxins	Colistin (colistimethate sodium)	Liposomal‡ suspension*
	Polymyxin B	Liposomal‡ suspension*
Combination	Doxycycline and ciprofloxacin	Dry powder
	Ciprofloxacin and gatifloxacin (with ambroxol)	Dry powder
	Vancomycin and clarithromycin	Dry powder
	Tobramycin and clarithromycin	Dry powder

*Suspensions are delivered via nebulisation.

‡PLGA and liposomal formulations are sustained-release formulations.

PLGA: Poly(lactic-co-glycolic-acid); PVA: Polyvinyl alcohol.

Sugianto TD. Expert Opin. Drug Deliv.2016

Βρογχεκτασίες

- Γενικά δεδομένα
- Ταξινόμηση της βαρύτητας
- Η συμβολή των παροξύνσεων και των παθογόνων (ψευδομονάδα) στη βαρύτητα της νόσου
- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στη θεραπεία των ΒΕ
- ΧΑΠ με Βρογχεκτασίες: έχουν θέση τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά;

Συχνότητα βρογχεκτασιών στη ΧΑΠ

- Ποικίλλει: 20-69%
- Αυξημένη σε σοβαρή ΧΑΠ

ΧΑΠ χωρίς Βρογχεκτασίες VS ΧΑΠ με βρογχεκτασίες

- 14 studies

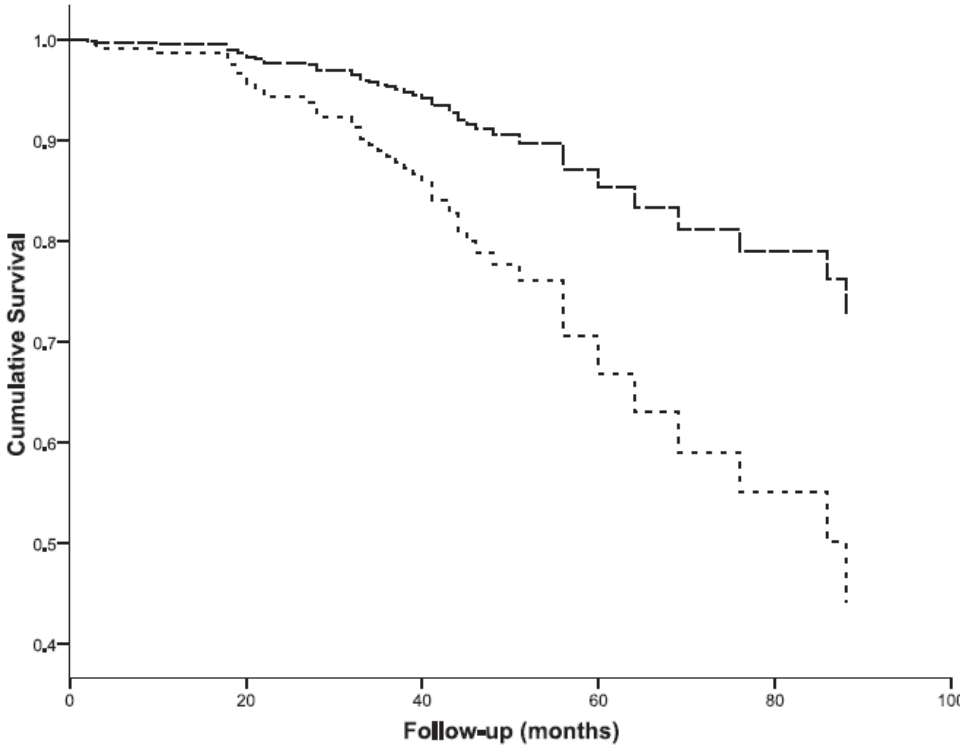
- 5329 COPD patients,
- 1572 (29.5%) patients were comorbid with bronchiectasis

- The presence of bronchiectasis in patients with COPD was associated with:
- Exacerbation frequency,
- isolation of a potentially pathogenic microorganism
- severe airway obstruction
- **mortality.**

PLOS ONE March 2016

Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Miguel-Angel Martínez-García[1,2], David de la Rosa Carrillo[3], Juan-Jose Soler-Cataluña[4], Yolanda Donat-Sanz[4], Pablo Catalán Serra[4], Marco Agramunt Lerma[5], Javier Ballestín[5], Irene Valero Sánchez[1], Maria Jose Selma Ferrer[1], Anna Roma Dalfo[6], and Montserrat Bertomeu Valdecillos[6]

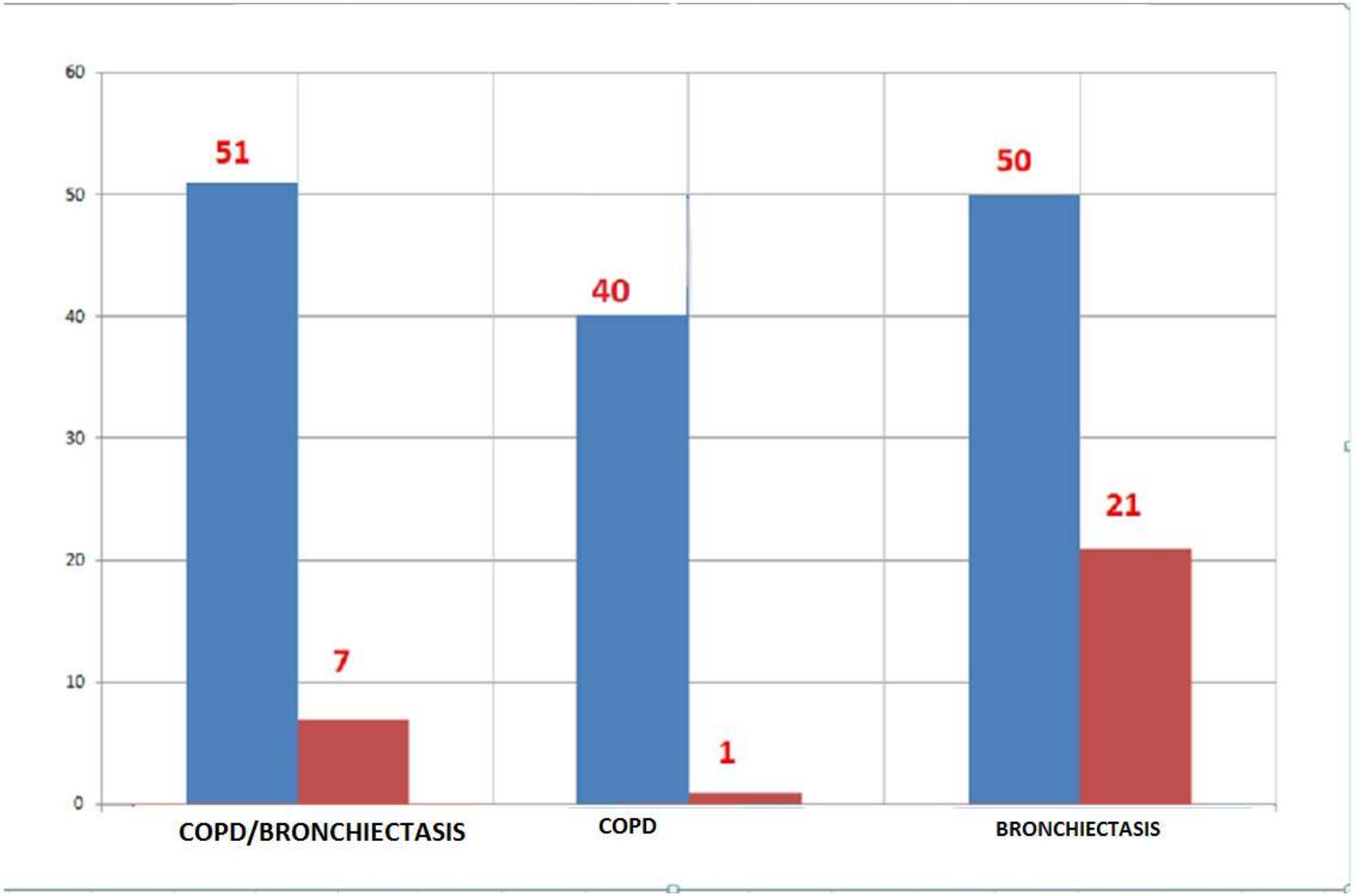


——— COPD without bronchiectasis (n=86; 8 deaths)

- - - - COPD with bronchiectasis (n=115; 43 deaths)

Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 8, pp 823–831, Apr 15, 2013

Απομόνωση ψευδομονάδας δε 3 ομάδεςασθενών : ΧΑΠ/Βρογχεκτασίες, ΧΑΠ, Βρογχεκτασίες



Kaponi et al, 3rd WBC Washington 2018

ΧΑΠ με Ψευδομονάδα : Εσπνεόμενη **κολιστίνη**

- Μείωση των εισαγωγών και της διάρκειας νοσηλείας
- Βραδύτερη έκπτωση του FEV1
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Μείωση του αριθμού των παροξύνσεων

Steinfort DP et al. *Intern Med J. 2007;37:495–498.*

Manuel MJ et al. *Arch Bronconeum 2012*

Nuria Bruguera-Av et al. *International Journal of COPD 2017:12 2909–2915*

ΧΑΠ με Ψευδομονάδα : Εσπνεόμενη **τομπραμυκίνη**

- Μείωση της τοπικής φλεγμονής και βακτηριακού φορτίου- εκρίζωση
- Μείωση των παροξύνσεων 42%

ΧΑΠ με Ψευδομονάδα : Εσπνεόμενη **λεβοφλοξασίνη**

- Χωρίς μείωση των παροξύνσεων

Dal Negro R.*Adv Ther. 2008;25:1019–1030.*
Azoicai D *Expert Opin Investig Drugs. 2013;22:*

PROMIS 1 and Promis 2 Study (….σε εξέλιξη)

- A double-blind, placebo-controlled, multi-centre, clinical trial to investigate the efficacy and safety of **12 months of therapy with inhaled colistimethate sodium in the treatment of subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa**

Μελέτη στην κλινική μας σε εξέλιξη …..

Θεραπεία εκρίζωσης με σιπροφλοξασίνη και εισπνεόμενη κολιστίνη σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και λοίμωξη από ψευδομονάδα. Αξιολόγηση κλινικής ανταπόκρισης και δεικτών φλεγμονής στον ορό και στα πτύελα.

- **Ομάδα εργασίας:**
- Α. Θερμογιάννη,Α. Νικολακάκου,Μ. Καπώνη, Γ.Χειλάς, Σ.Κουκίδου, Θ. Καραμπιτσάκος, Α.Διγαλάκη. Κ.Δημάκου.

Συμπεράσματα

Εισπνεόμενα αντιβιοτικά: συνοπτικά αποτελέσματα

Σταθερά αποτελέσματα

- Μείωση του βακτηριακού φορτίου
- Εκρίζωση (περίπου 35%)

Χωρίς επίδραση στην πνευμονική λειτουργία

Ποικίλα αποτελέσματα

- Βελτίωση QOL- SGRQ:
- Μείωση των παροξύνσεων, αύξηση του χρόνου μέχρι την 1^{η} παρόξυνση
- Μείωση των νοσηλειών
- Βελτίωση συμπτωμάτων

Profil ασφάλειας: αποδεκτό

Βρογχόσπασμος 10% vs 2.3%,

Κυρίως οι αμινογλυκοσίδες, λιγότερο η κολιστίνη και σιπροφλοξασίνη

Συμπεράσματα

- Στις Βρογχεκτασίες οι παροξύνσεις και η χρόνια λοίμωξη από ψευδομονάδα αποτελούν σημαντικά κριτήρια σοβαρής νόσου

- Τα εισπνεόμενα αντιβιοτικά στις Βρογχεκτασίες έχουν θέση στη θεραπεία εκρίζωσης παθογόνων (Pa) και στην προφύλαξη

- Ανάγκη συνέχισης των κλινικών μελετών μεγαλύτερης διάρκειας

- Συνδυασμοί ειπνεομένων και IV Pos αντιβιοτικών;
- Συνδυασμοί εισπνεομένων αντιβιοτικών;

- Υπο σκέψιν η χρήση εισπνεομένων αντιβιοτικών στη ΧΑΠ με βρογχεκτασίες και ψευδομονάδα

Ευχαριστώ!