

Βρογχεκτασίες:

Νεώτερα δεδομένα για την Διάγνωση και Αντιμετώπιση

Κατερίνα Δημάκου

Πνευμονολόγος, MD, PhD, FCCP

Συντονίστρια Διευθύντρια

5^{ης} Κλινικής ΝΝΘΑ

Αθήνα, 12/10/2018

Conflict of interest disclosure

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

Βρογχεκτασίες



Ασθενείς με διάγνωση και αντιμετώπιση



Ασθενείς με βρογχεκτασίες ή πιας ή μέτριας βαρύτητας (δεν ζητούν ιατρική βοήθεια)



Ασθενείς με συμπτώματα και σημεία χωρίς
ακτινολογική διάγνωση
(COPD)



Ασυμπτωματικοί ασθενείς
με ακτινολογική διάγνωση

Περίπτωση 1

- Γυναίκα 60 ετών, μή καπνίστρια
- **Βρογχικό άσθμα από 10ετίας**
- 1-2 παροξύνσεις ανα έτος, μη ελεγχόμενο άσθμα

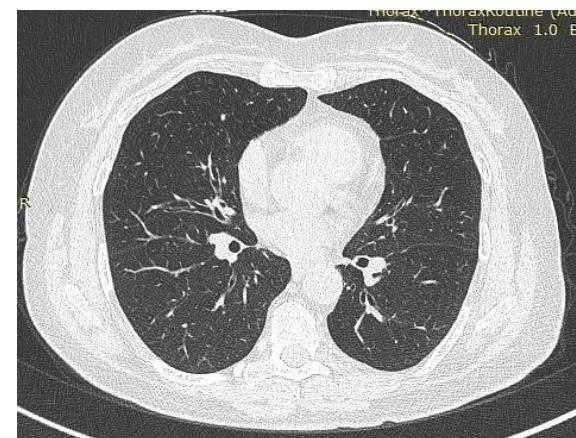
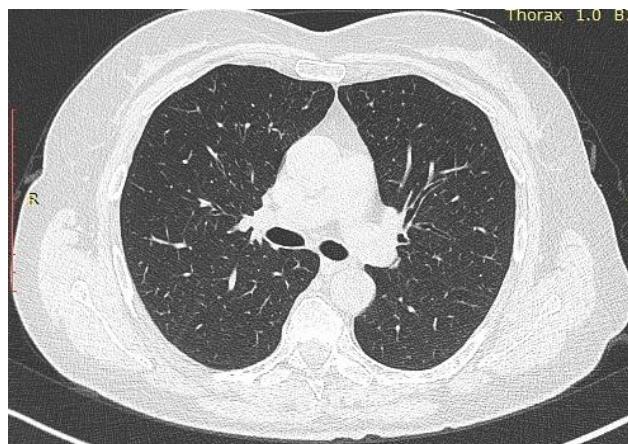
Συν νοσηρότητες: Αλλεργική ρινίτιδα, Παραρινοκολπίδα,
Διαφραγματοκήλη

- ACT score: **13**, IgE: 127 IU/ml
- Σπιρομέτρηση: FVC:1.99L (85%), μεταβολή 8%,
FEV1:1.03L (53%), Μεταβολή 24%, FEV1/FVC: 52
- Αγωγή : ICS- LABA, τιοτρόπιο, μοντελουκάστη
λήψη Pos στεροειδών στις παροξύνσεις
- OMALIZUMAB - Βελτίωση

- Επιδείνωση κατά την τελευταία διετία
- Επιδείνωση συμπτωμάτων, αύξηση ποσότητας πτυέλων και αλλαγή σύστασης (βλεννοπυώδη)
- 6 παροξύνσεις/έτος, μία νοσηλεία
- 6 κύκλοι θεραπείας (10ημερών) με Pos κορτικοειδή ($30 \rightarrow 5$ mg prednizolon)
- 2-4 κύκλοι με αντιβιοτικά (συνήθως κλαριθρομυκίνη)
-

Διερεύνηση

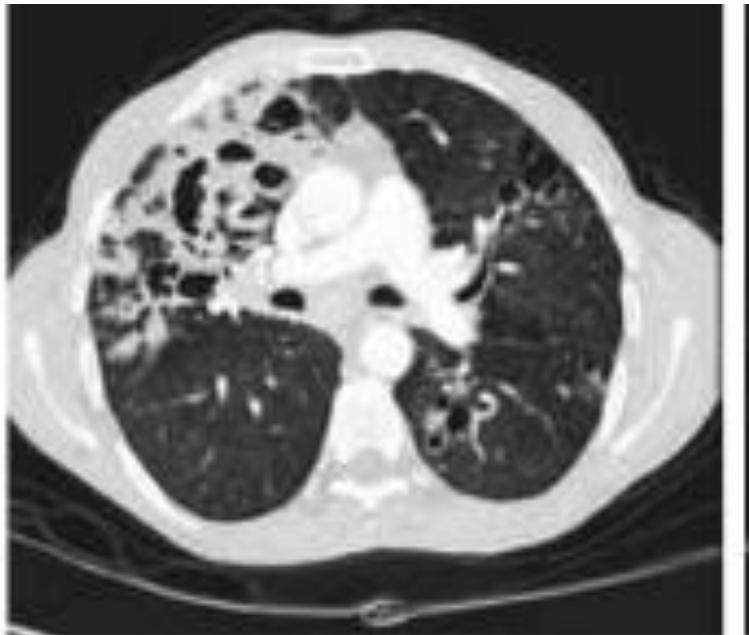
- HRCT
- Καλλιέργεια πτυέλων: *Haemophilus influenzae*
- Διερεύνηση αιτίου βρογχεκτασιών



Περίπτωση 2

- Γυναίκα 38 ετών
- Συμπτώματα από την παιδική ηλικία
- Συχνές παροξύνσεις (4/ έτος, μία νοσηλεία)
- Διάγνωση Βρογχεκτασιών προ 10ετίας
- Καλλιέργειες πτυέλων:**Pseudomonas aeruginosa**
- Αυθαίρετη λήψη αντιβιοτικών. Ενίοτε στεροειδή Pos
- **Δεν είχε απευθυνθεί σε Πνευμονολόγο τα τελευταία 10 χρόνια!**

Περίπτωση 2

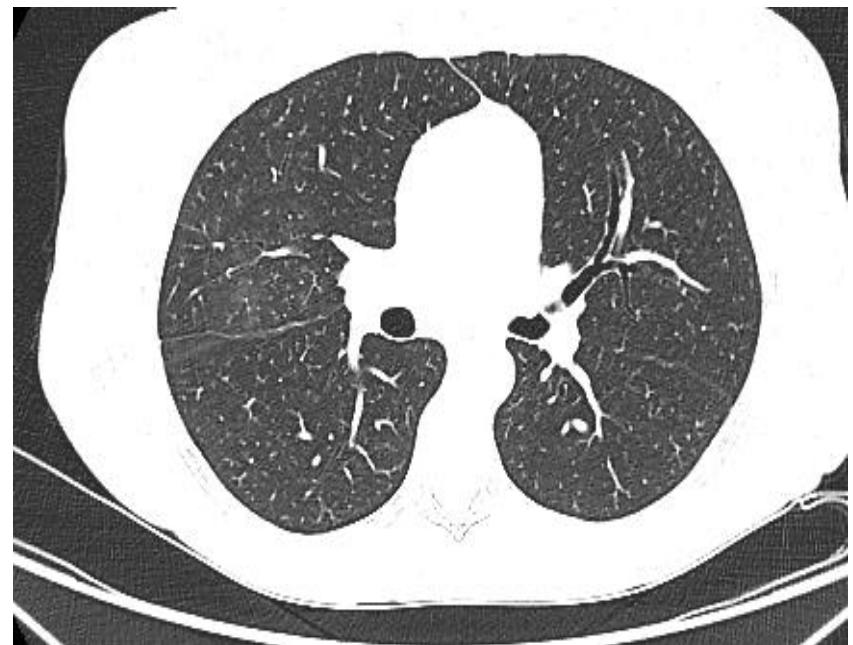


Περίπτωση 3

- Γυναίκα 55 ετών, μη καπνίστρια
- Ca εντέρου
- CT Θώρακος, BE τυχαίο εύρημα
- Χωρίς συμπτώματα

- Θεραπεία με ciprofloxacin
- Στη συνέχεια αζιθρομυκίνη x 6 μήνες

- Προσήλθε για εκτίμηση συνέχισης της θεραπείας



Βρογχεκτασίες

Οι βρογχεκτασίες αποτελούν μια χρόνια παθολογική κατάσταση την πνευμόνων που χαρακτηρίζεται **παθολογοανατομικά και ακτινολογικά** από μόνιμη διάταση των βρόγχων και **κλινικά** εκφράζεται με βήχα, απόχρεμψη και υποτροπιάζουσες λοιμώδεις παροξύνσεις

Ορισμός 2018

- Bronchiectasis is a chronic and heterogeneous respiratory disease that may be caused by multiple etiologies and/or associated with different conditions, although in some patients an etiology cannot be identified (idiopathic).
- The diagnosis of **clinically significant bronchiectasis** as a disease requires both clinical and radiological criteria.

Ετερογένεια στις βρογχεκτασίες

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

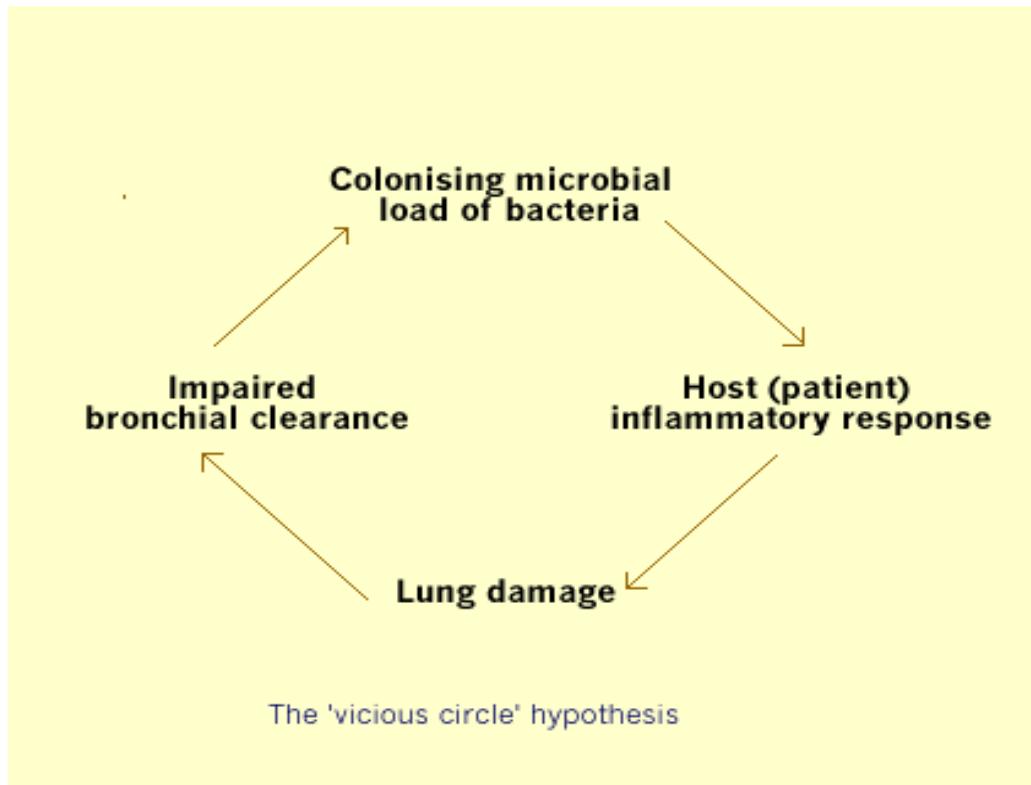
European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

Eva Polverino¹, Pieter C. Goeminne^{2,3}, Melissa J. McDonnell^{4,5,6},
Stefano Aliberti ⁷, Sara E. Marshall⁸, Michael R. Loebinger⁹,
Marlene Murris¹⁰, Rafael Cantón¹¹, Antoni Torres¹², Katerina Dimakou¹³,
Anthony De Soyza^{14,15}, Adam T. Hill¹⁶, Charles S. Haworth¹⁷,
Montserrat Vendrell¹⁸, Felix C. Ringshausen¹⁹, Dragan Subotic²⁰,
Robert Wilson⁹, Jordi Vilaró²¹, Bjorn Stallberg²², Tobias Welte¹⁹,
Gernot Rohde²³, Francesco Blasi⁷, Stuart Elborn^{9,24}, Marta Almagro²⁵,
Alan Timothy²⁵, Thomas Ruddy²⁵, Thomy Tonia²⁶, David Rigau²⁷ and
James D. Chalmers²⁸

Eur Respir J 2017; 50: 1700629

•EMBARC European Bronchiectasis Registry (12.000 cases)

«Φαύλος κύκλος» στις βρογχεκτασίες



P. Cole 1986

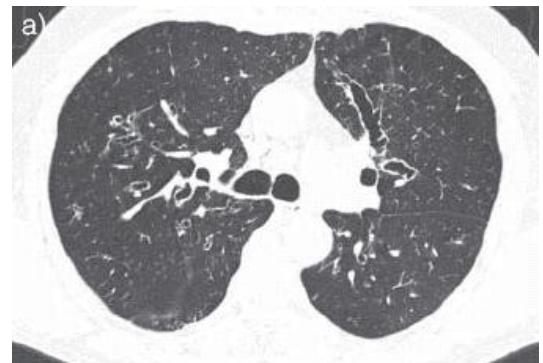
Διερεύνηση του υπόκειμένου αιτίου

Category	Condition
Infectious	Postinfectious: Severe pneumonia, pertussis, TB Chronic NTM infection Viral Bacterial Fungal
Anatomic (focal bronchiectasis)	Foreign body Right middle lobe syndrome (extrinsic compression from postinfectious adenopathy) Postsurgical displacement
Postinflammatory pneumonitis	Chronic aspiration/gastroesophageal reflux disorder Chronic sinusitis Inhalational injury
Genetic	Cystic fibrosis Primary ciliary dyskinesia α_1 -Antitrypsin deficiency
Connective tissue disease	Rheumatoid arthritis Sjögren syndrome
Pulmonary disease	COPD Bronchomalacia Diffuse panbronchiolitis Asthma Idiopathic pulmonary fibrosis (traction bronchiectasis)
Altered immune response	Allergic bronchopulmonary aspergillosis Hypersensitivity pneumonitis
Immunodeficiency	Hypogammaglobulinemia Chronic granulomatous disease
Congenital	Mounier-Kuhn syndrome
Other	Inflammatory bowel disease
Idiopathic	

Διάγνωση

- **HRCT**

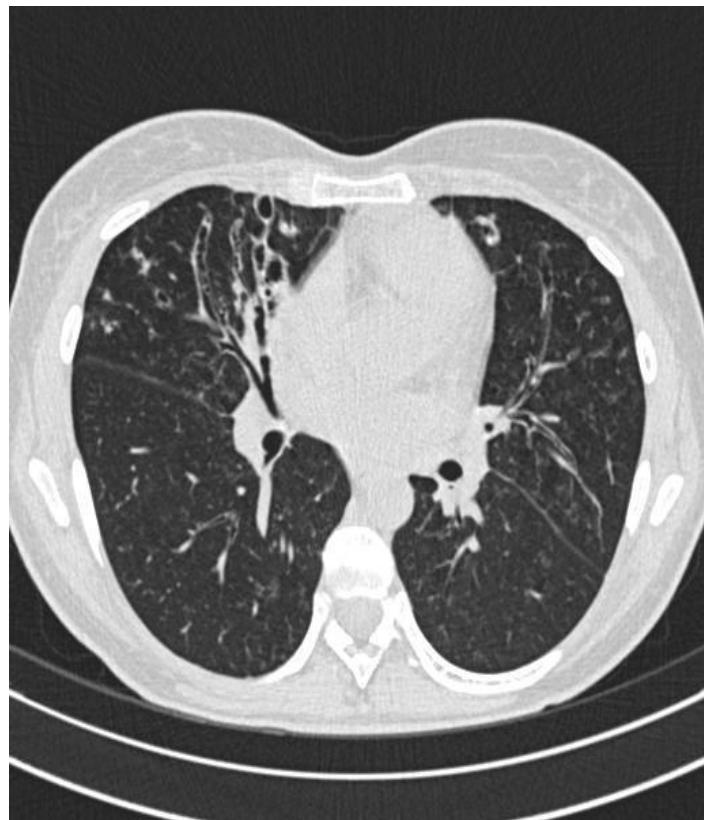
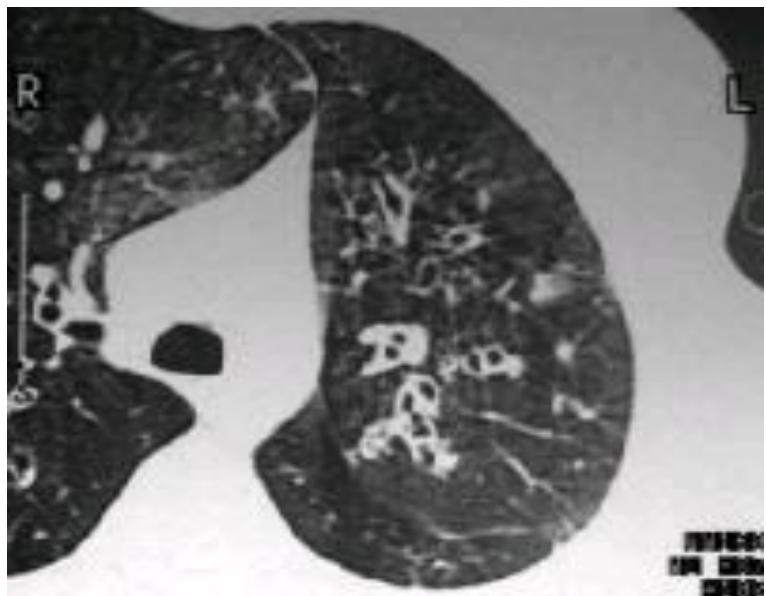
- Κατεύθυνση στο πιθανό αίτιο
- Βαθμολόγηση της βαρύτητας



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 $<1\text{cm}$ από τον υπεζωκότα
- Πρότυπο «μωσαϊκού»
- Κιρσοειδής ή Κυστική διαμόρφωση βρόγχων

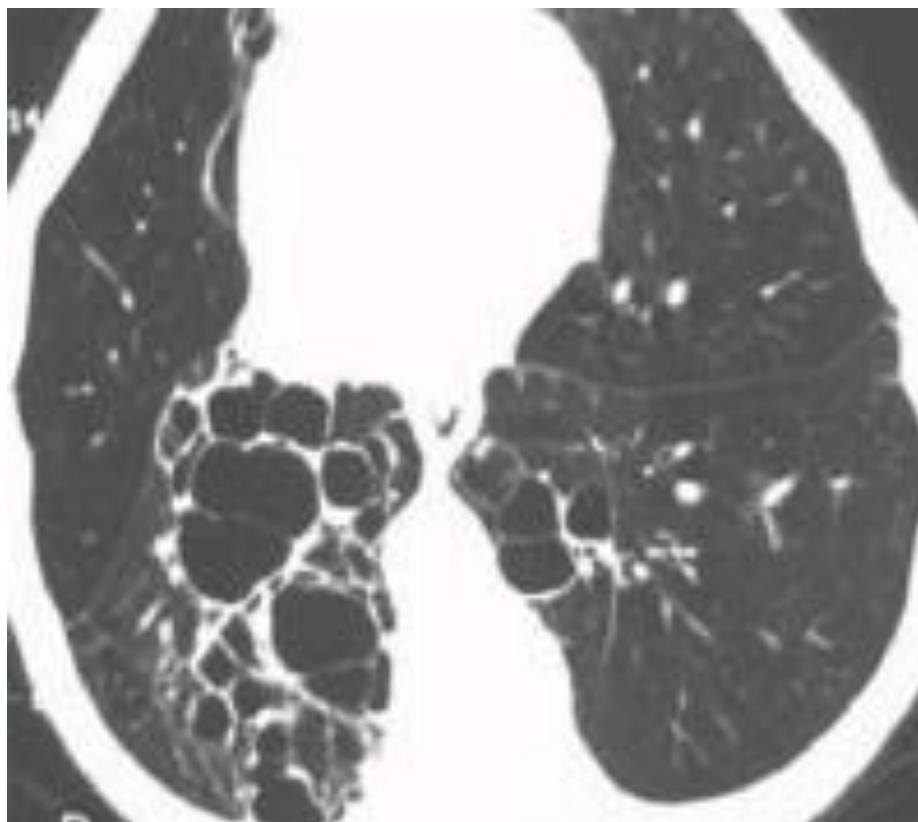
Κυλινδρικές βρογχεκτασίες



Πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων



Κυστικές



Πλήρωση των βρόγχων με εκκρίσεις



Οι Βρογχεκτασίες ως Ακτινολογική Διάγωση



Οι Βρογχεκτασίες ως νόσος

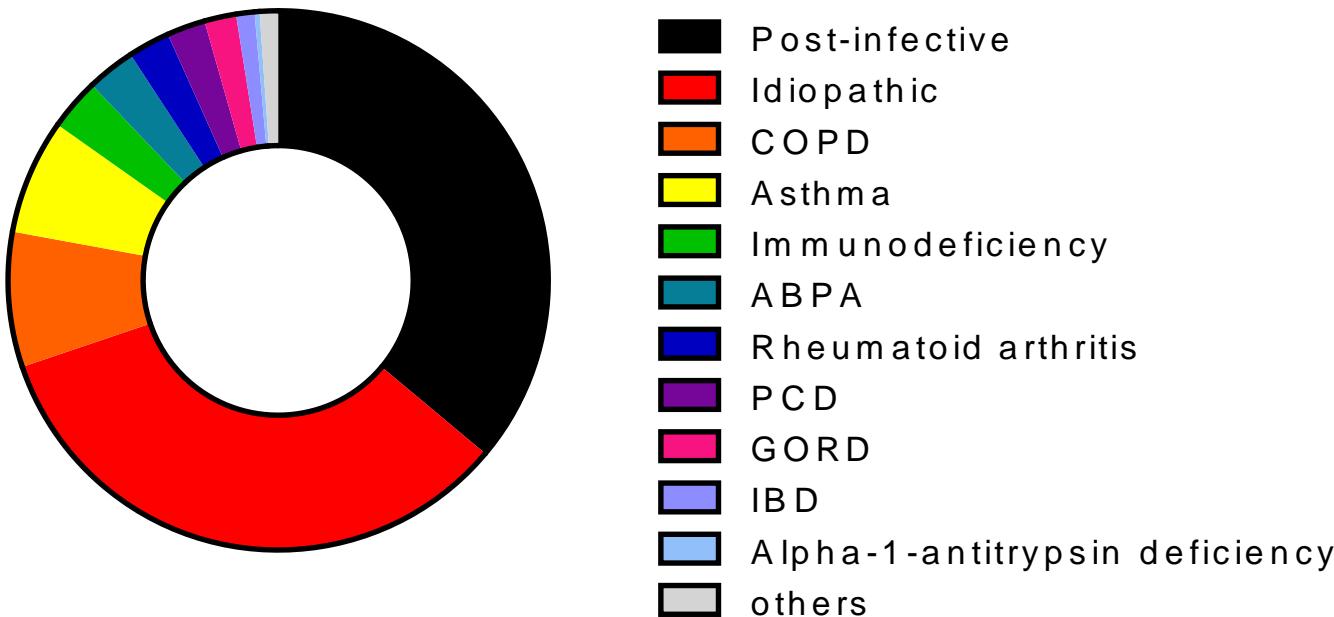


**Χρόνιος βήχας
Αιμόπτυση**

**Πυώδη πτύελα
Συριγμός**

**Υποτροπιάζουσες LRTI
Κόπωση**

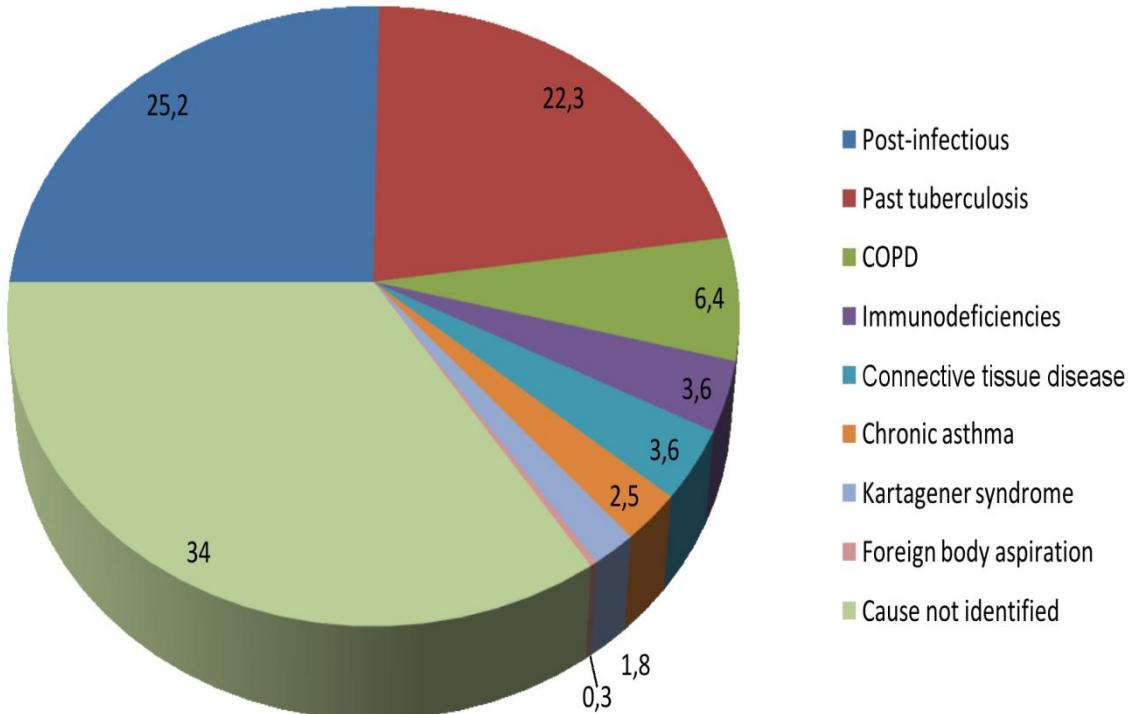
EMBARC αίτια



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

Katerina Dimakou ^a, Christina Triantafillidou ^{b,*}, Michail Toumbis ^b, Kyriaki Tsikritsaki ^b,
Katerina Malagari ^c, Petros Bakakos ^d

Αίτια βρογχεκτασιών



Είναι απαραίτητη η διερεύνηση του υποκειμένου αιτίου; (7- 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

Causes of Bronchiectasis With Specific Treatment.

Etiology	Specific Treatment
Defective antibody production ABPA AAT deficiency	i.v. or s.c. immunoglobulins Oral corticosteroids. Anti-fungal agents Avoid exposure to tobacco smoke or other pollutants i.v. AAT in: PIZZ phenotypes, rare deficiency variants and some SZ+serum AAT <57 mg/dL+emphysema and FEV ₁ <80% in non-smokers or former smokers Gastric acid secretion inhibitors Consider surgery
Gastroesophageal reflux	
NTM infection	According to clinical guidelines and type of mycobacteria
Associated diseases (COPD, asthma, systemic diseases, inflammatory bowel disease, etc.)	Treatment of the underlying disease
Bronchial obstruction Diffuse panbronchiolitis Primary ciliary dyskinesia Cystic fibrosis	Consider surgery or bronchial dilation Macrolides Mucociliary clearance techniques CFTR modulators. DNase

Τα υποκείμενα νοσήματα παιζουν 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.*

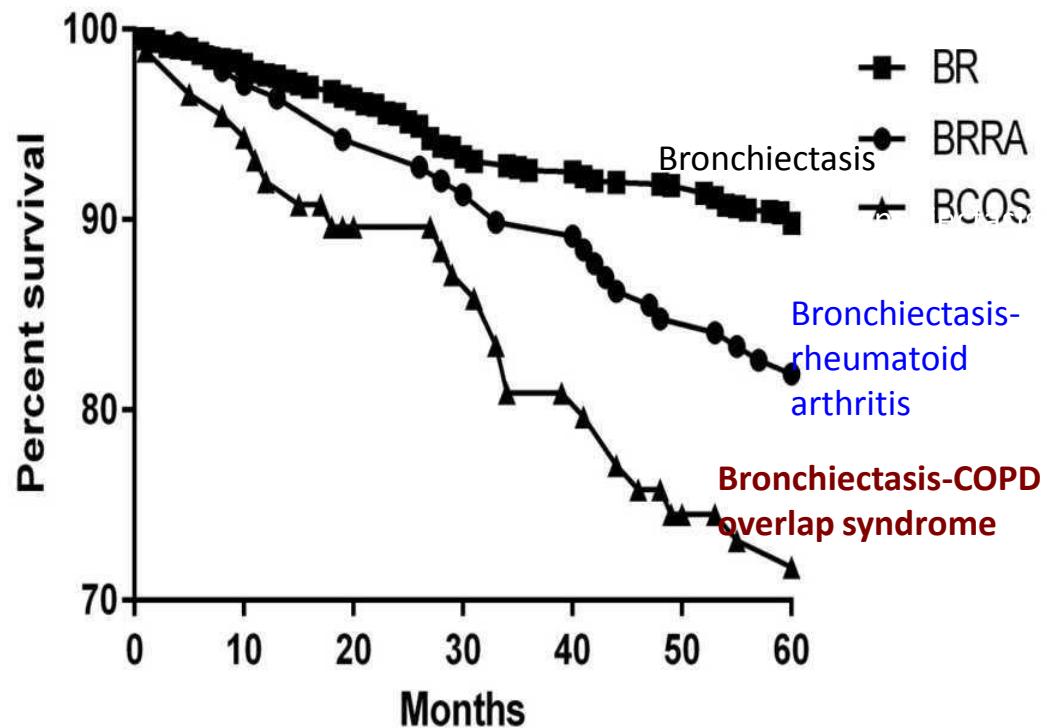
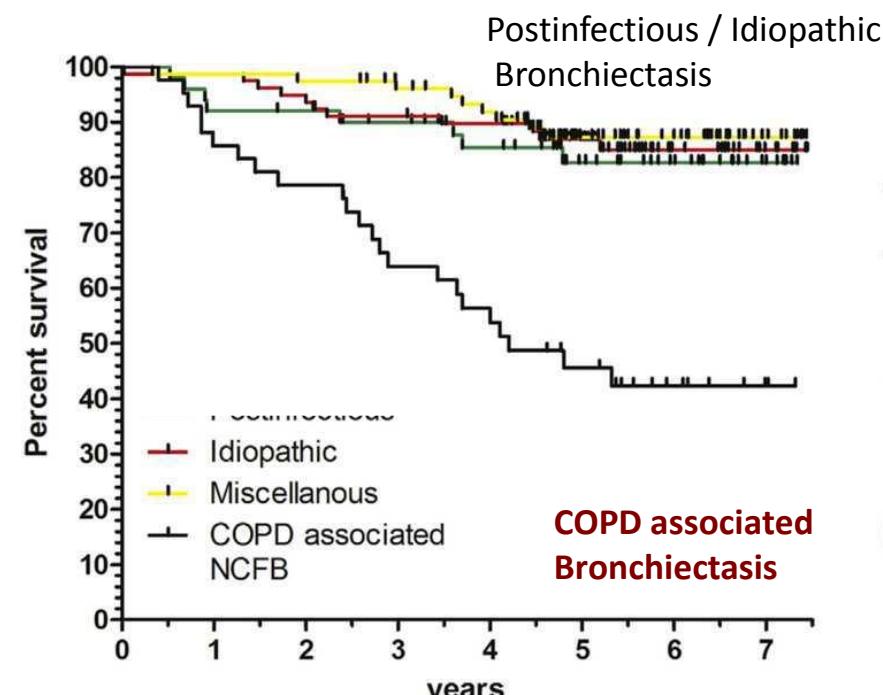
Etiology of bronchiectasis among the entire study population and according to the severity of the disease

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-antitrypsin 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;

Τα υποκείμενα νοσήματα παιζουν ρόλο στην έκβαση;

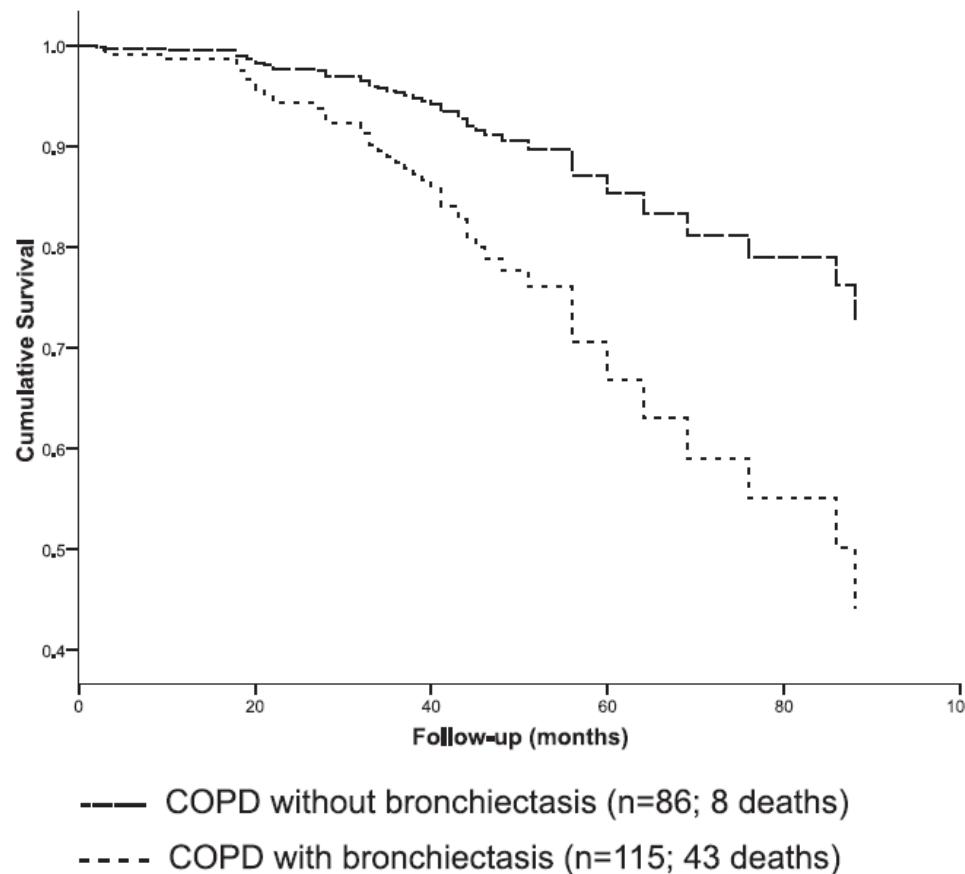


Goeminne PC et al. Respir Med 2014;108:287

De Soyza A et al Submitted

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

Miguel-Angel Martínez-García^{1,2}, David de la Rosa Carrillo³, Juan-Jose Soler-Cataluña⁴, Yolanda Donat-Sanz⁴, Pablo Catalán Serra⁴, Marco Agramunt Lerma⁵, Javier Ballestín⁵, Irene Valero Sánchez¹, María Jose Selma Ferrer¹, Anna Roma Dalfo⁶, and Montserrat Bertomeu Valdecillos⁶

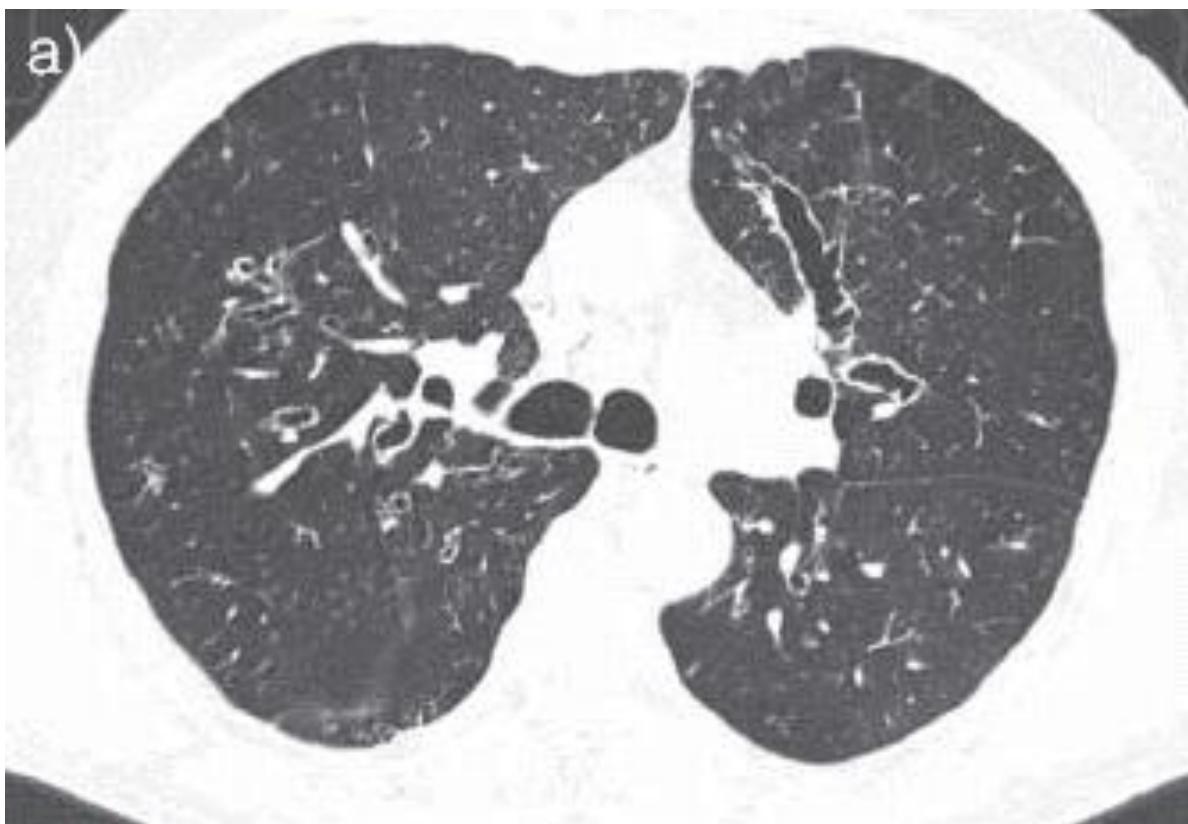


ΗΡCT

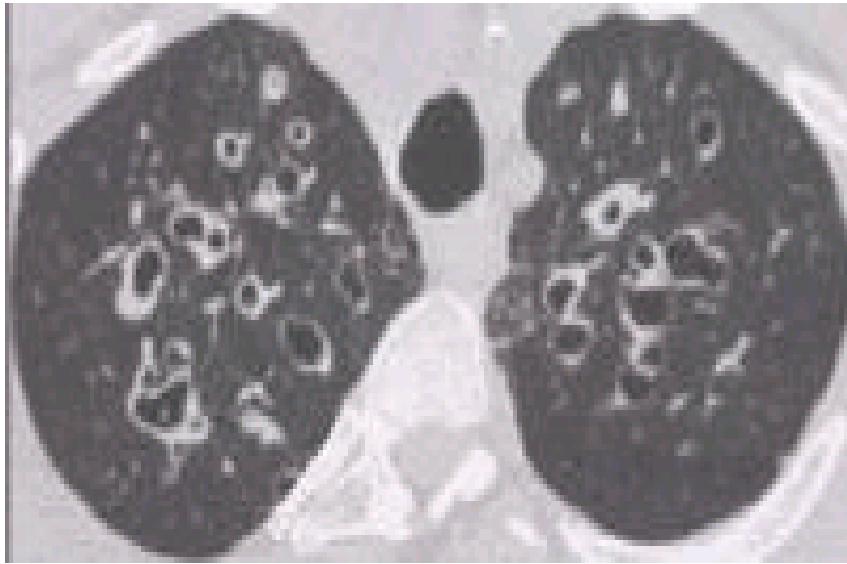
Η εντόπιση- κατανομή – έκταση των βρογχεκτασιών

- Κατεύθυνση στο πιθανό αίτιο
- Βαθμολόγηση της βαρύτητας

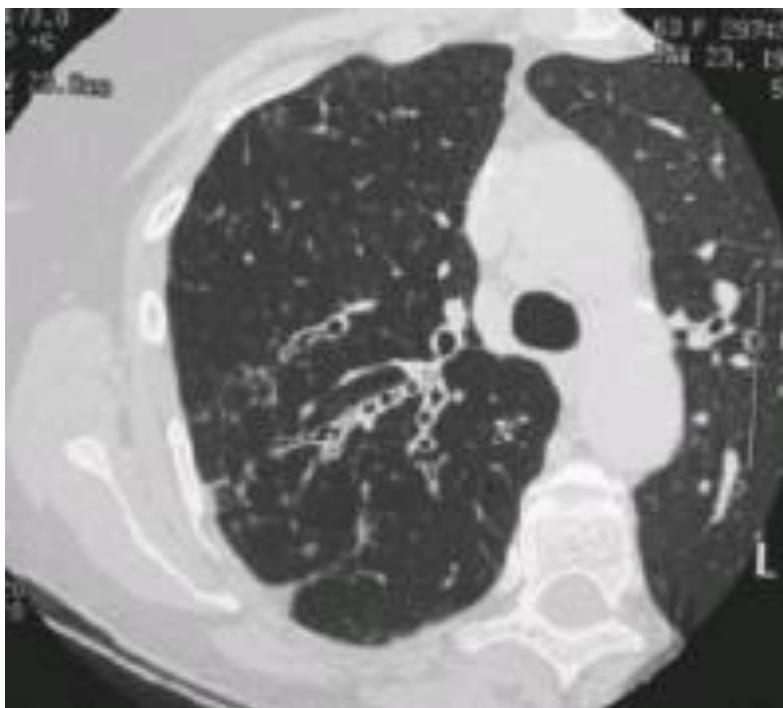
ABPA



Κυστική ίνωση



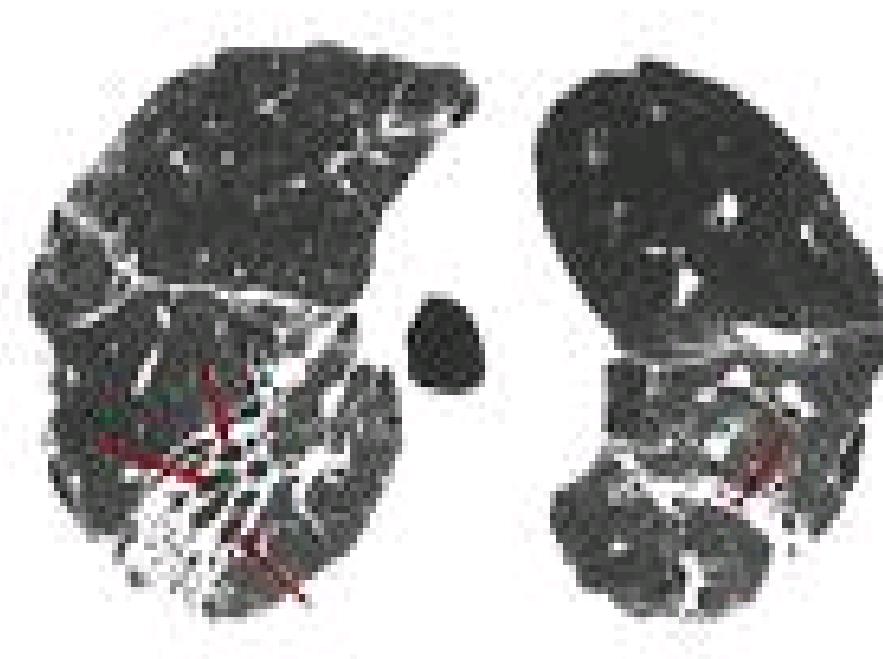
NTM



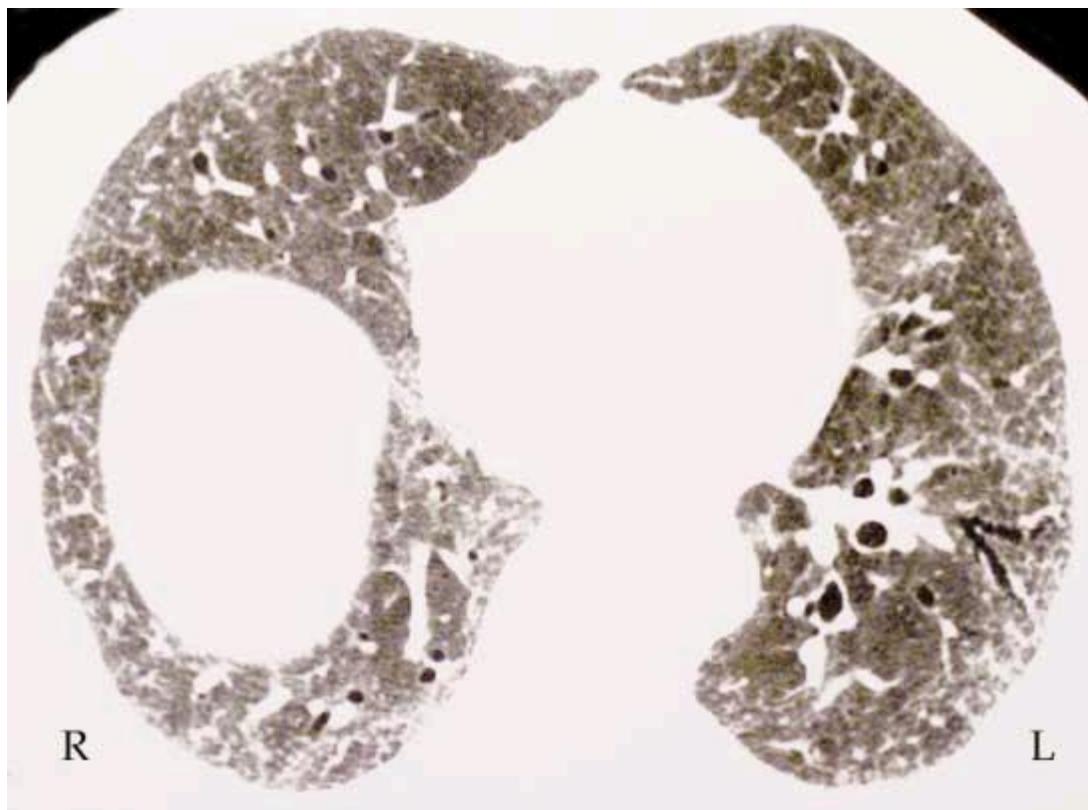
Μεταλοιμώδεις



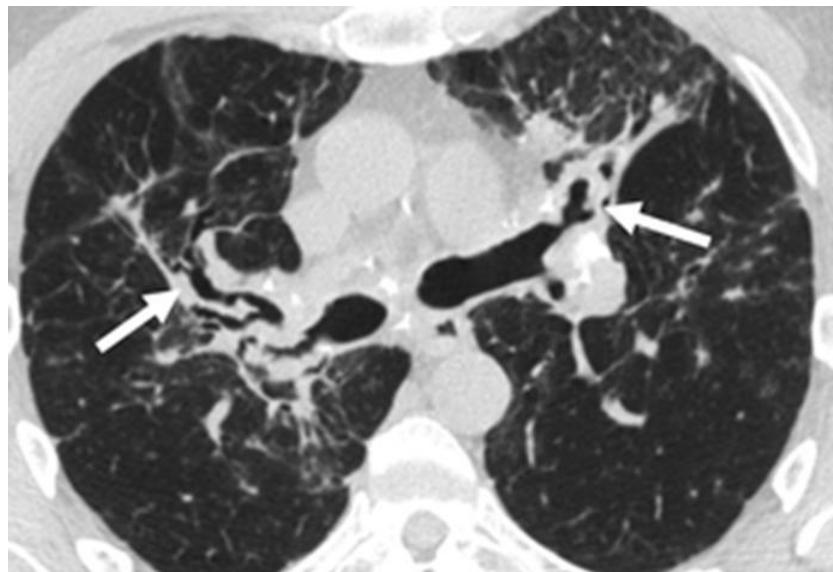
Past tuberculosis



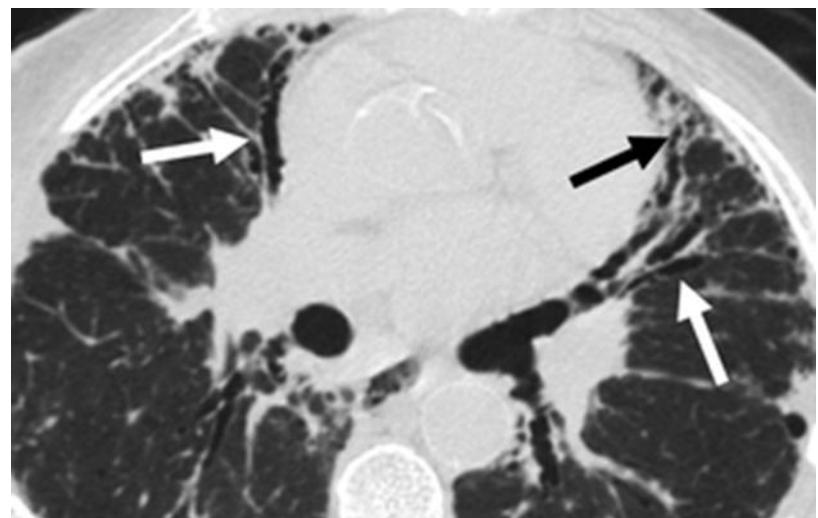
NSIP (traction bronchiectasis)



Σαρκοείδωση



IPF



Συμπτώματα- σημεία

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

Μικροβιολογικό προφίλ

Συνήθη παθογόνα στις βρογχεκτασίες

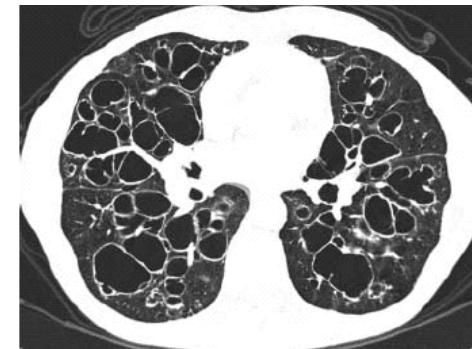
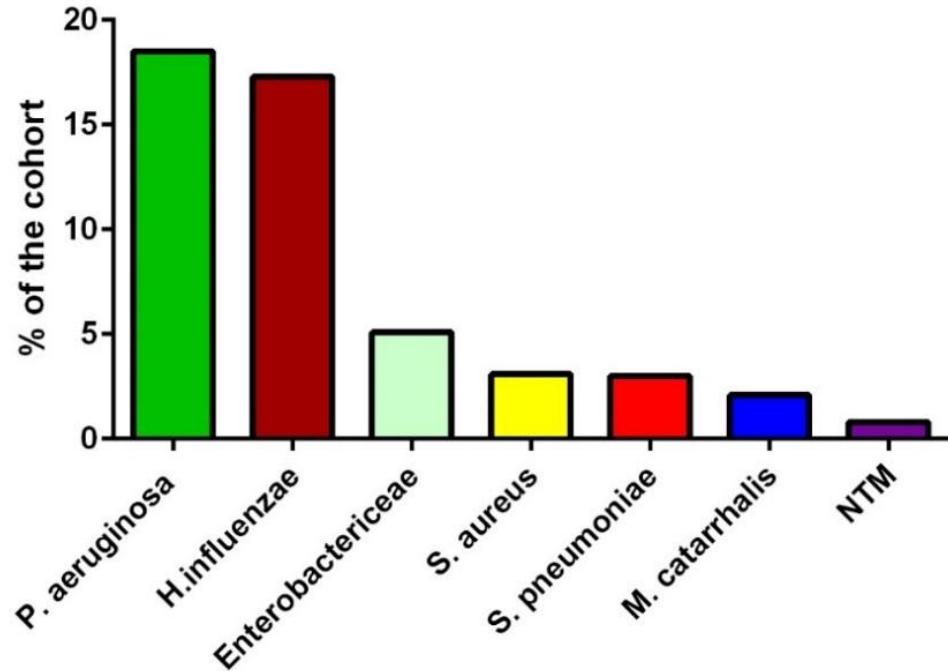
- **Haemophilus influenzae:** 14-52%
- **Pseudomonas aeruginosa (Pa):** 24-43%
- **Streptococcus pneumoniae:** 4-24%
- **Moraxella catarrhalis:** 4-20%
- **Staphylococcus aureus:** 4-6%
- **Κανένα παθογόνο:** 17-35%

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

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



Παθογόνα EMBARC



Microorganisms isolated in sputum cultures (n=277)

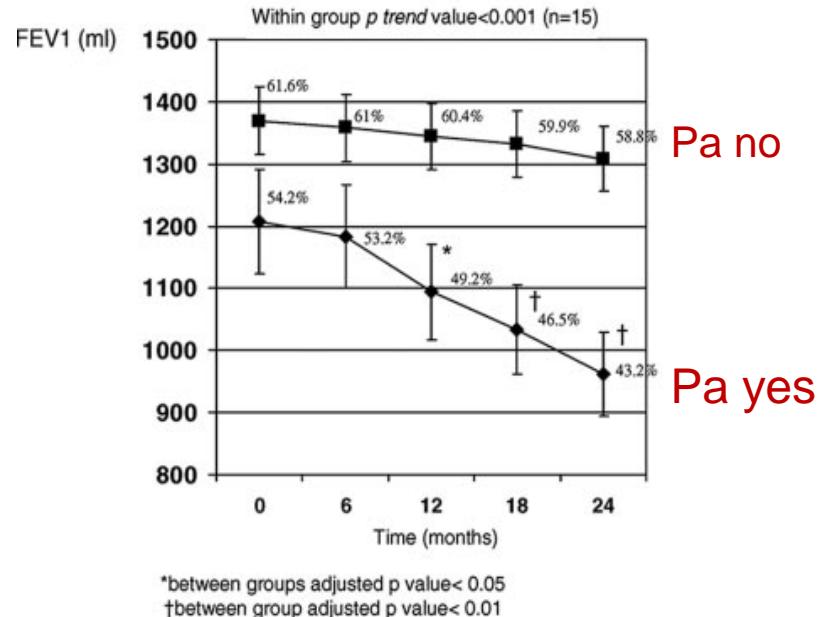
Microorganisms	Number of patients (%)
Pseudomonas aeruginosa	88 (43%)
P. aeruginosa (as a sole pathogen)	72 (35%)
P. aeruginosa. + another pathogen	6 (7.8%)
Haemophilus influenzae	26 (12.6%)
Streptococcus pneumoniae	17 (8.2%)
E.Coli	6 (2.9%)
Haemophilus parainfluenzae	1 (0.4%)
Acinetobacter sp.	4 (1.9%)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

P. Aeruginosa - Αυξημένη βαρύτητα



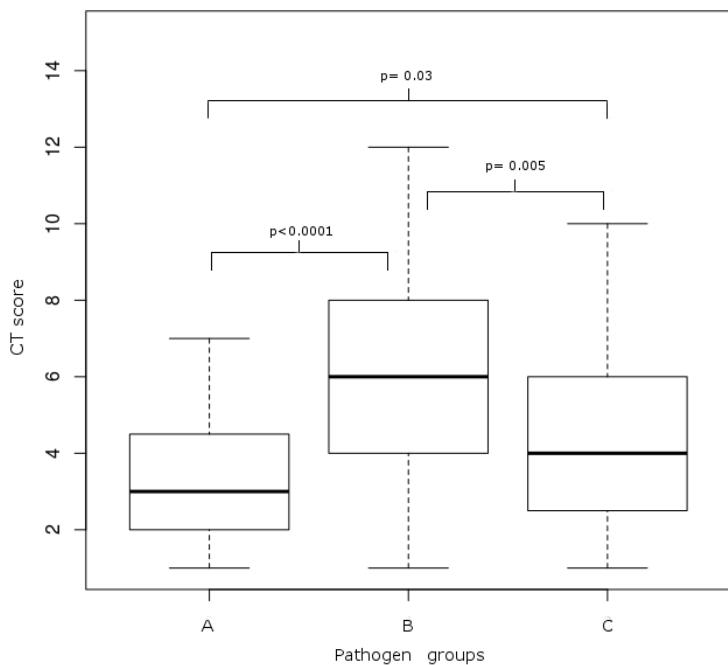
- Αυξημένη παραγωγή πτυέλων
- Εκτεταμένες βρογχεκτασίες
- Εντονώτερη φλεγμονώδης αντίδραση
- Ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας (15%)
- Συχνότερες παροξύνσεις (+1) και νοσηλείες (7x)
- Επιδείνωση της ποιότητας ζωής (18μ)
- Αύξηση θνητότητας (3x)

FEV₁ decline



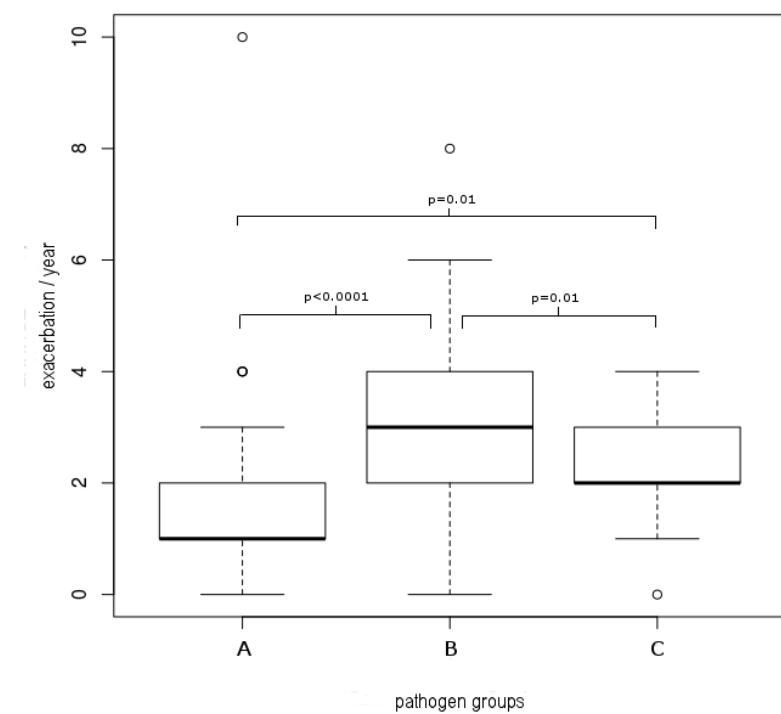
Pseudomonas- Bronchiectasis severity (277cases)

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



Ταξινόμηση βαρύτητας

Bronchiectasis severity index (BSI)

<u>Age</u>	<u>Points</u>
<50	0
50-69	2
70-79	4
80+	6

<u>BMI</u>	<u>Points</u>
<18.5	2
>18.5	0

<u>FEV₁% pred.</u>	<u>Points</u>
>80%	0
50-80%	1
30-49%	2
<30%	3

<u>Hospital adm.</u>	<u>Points</u>
Yes	5
No	0

<u>Exacerbation frequency</u>	<u>Points</u>
3 or more per year	2
<3 per year	0

<u>MRC dyspnoea score</u>	<u>Points</u>
1-3	0
4	2
5	3

<u>Colonisation status</u>	<u>Points</u>
No	0
Colonised	1
<i>P. aeruginosa</i>	3

<u>Radiology</u>	<u>Points</u>
3 or more lobes or cystic changes	1
<3 lobes involved	0

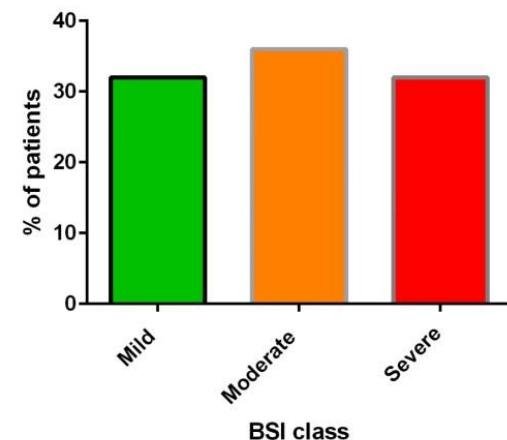
Classification of the BSI

Mild = 0-4

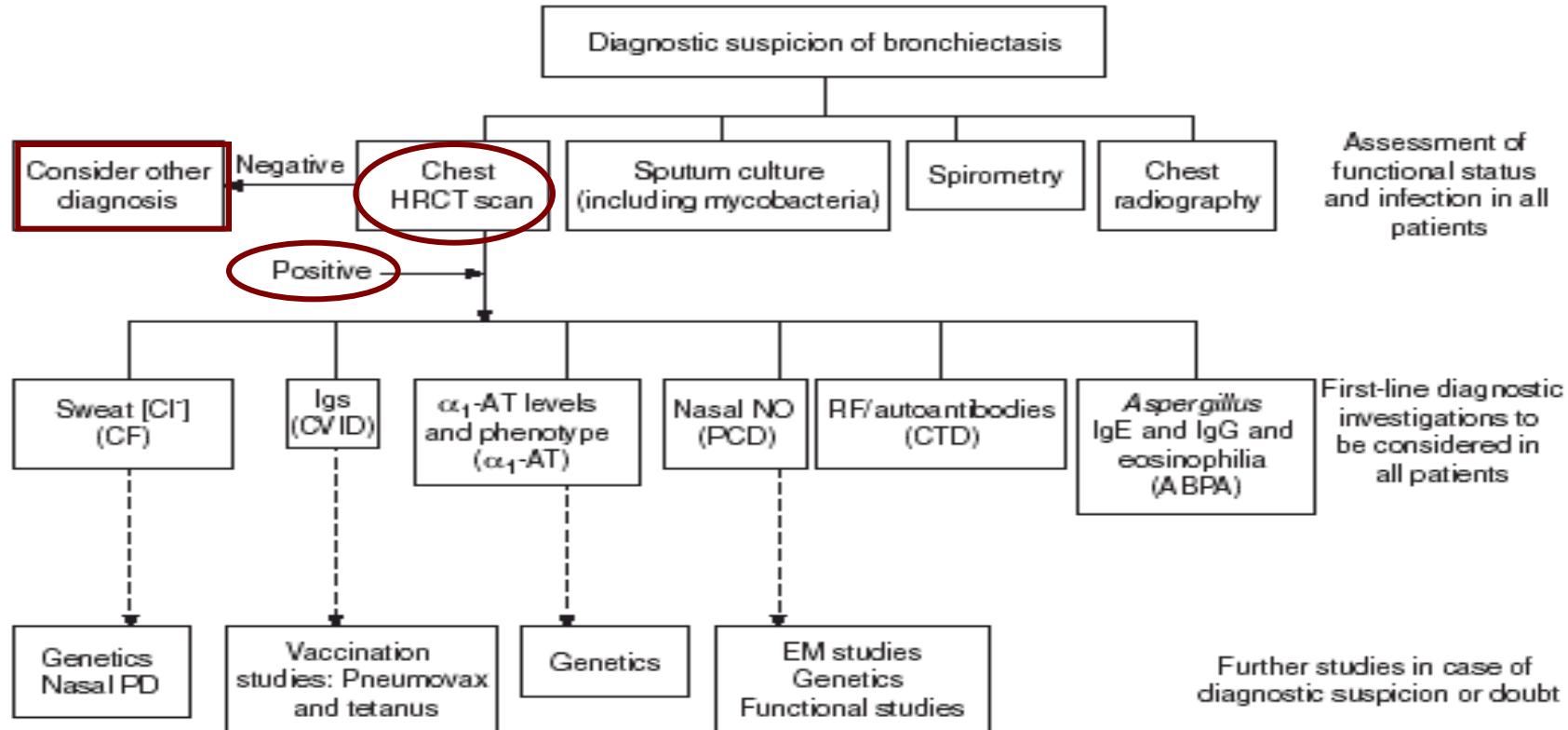
Moderate = 4-8

Severe = 9+

EMBARC



Αλγόριθμος διαγνωστικής διερεύνησης



Question 1: Is the application of current SEPAR/BTS recommendations about aetiological testing panel of bronchiectasis beneficial for their clinical management in comparison with no standardised aetiological testing?

Recommendation

- We suggest the minimum bundle of aetiological tests is:
 - 1) differential blood count;
 - 2) serum immunoglobulins (total IgG, IgA and IgM);
 - 3) testing ABPA.
- [conditional recommendation, very low quality of evidence]

Note:

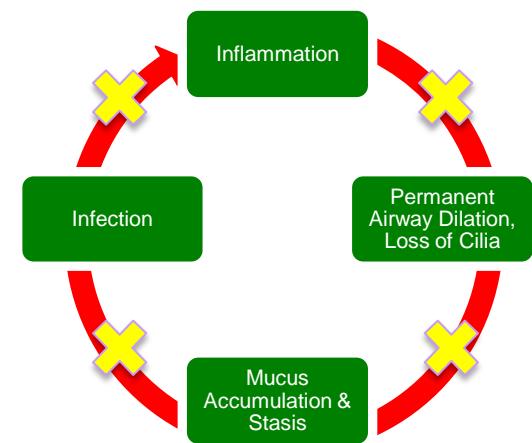
- *sputum culture* (microbiological monitoring)
- *Additional tests* if specific clinical features (*NTM, CF, immunological disorders, PCD, α1-AT*) or severe/progressive disease.

No literature! Only 4 observational studies describing 7–37% change in management

ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΕΣ- ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σκοπός θεραπευτικής αντιμετώπισης

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



European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

Eva Polverino¹, Pieter C. Goeminne^{2,3}, Melissa J. McDonnell^{4,5,6},
Stefano Aliberti ⁷, Sara E. Marshall⁸, Michael R. Loebinger⁹,
Marlene Murris¹⁰, Rafael Cantón¹¹, Antoni Torres¹², Katerina Dimakou¹³,
Anthony De Soyza^{14,15}, Adam T. Hill¹⁶, Charles S. Haworth¹⁷,
Montserrat Vendrell¹⁸, Felix C. Ringshausen¹⁹, Dragan Subotic²⁰,
Robert Wilson⁹, Jordi Vilaró²¹, Bjorn Stallberg²², Tobias Welte¹⁹,
Gernot Rohde²³, Francesco Blasi⁷, Stuart Elborn^{9,24}, Marta Almagro²⁵,
Alan Timothy²⁵, Thomas Ruddy²⁵, Thomy Tonia²⁶, David Rigau²⁷ and
James D. Chalmers²⁸

Eur Respir J 2017; 50: 1700629

•EMBARC European Bronchiectasis Registry (12.000 cases)

PANEL COMPOSITION

Chairs: Eva Polverino (Spain), James Chalmers (UK)

Alberti Stefano	Pulmonologist (Italia)	McDonnell Melissa	Junior Pulmonologist (UK)
Almagro Marta	Patient-ELF (Spain)	Murris Marlene	Pulmonologist (France)
Blasi Francesco	Pulmonologist (Italia)	Rigau David	Methodologist (ERS)
Boyd Jeanette	ELF (ERS)	Ringshausen Felix	Pulmonologist (Germany)
Canton Rafael	Microbiologist (Spain)	Rohde Gernot	Pulmonologist (Germany)
De Soyza Anthony	Pulmonologist (UK)	Ruddy Thomas	Patient-ELF (UK)
Dimakou Katerina	Pulmonologist (Greece)	Subotic Dragan	Thoracic Surgeon (Serbia)
Elborn Stuart	Pulmonologist (UK)	Thomy Tonia	Methodologist (ERS)
Goemmine Pieter	Pulmonologist (Belgium)	Timothy Alan	Patient-ELF (UK)
Haworth Charles	Pulmonologist (UK)	Torres Toni	Pulmonologist (Spain)
Hill Adam	Pulmonologist (UK)	Vendrell Montserrat	Pulmonologist (Spain)
Loebinger Michael	Pulmonologist (UK)	Vilaro Jordi	Physiotherapist (Spain)
Marshall Sara	Immunologist (UK)	Welte Tobias	Pulmonologist (Germany)
		Wilson Rob	Pulmonologist (UK)

PICO QUESTIONS

Αιτιολογία

Παροξύνσεις

Εκρίζωση

Μακρά χορήγηση
αντφλεγμονώδών

Μακρά χορήγηση
αντιβιοτικών

Μακρά χορήγηση
βλεννορυθμιστικών

Μακρά χορήγηση
βρογχοδιασταλτικών

Χειρουργική
θεραπεία

Φυσικοθεραπεία-
Αποκατάσταση

Θεραπευτικά μέτρα

- Αντιβιοτικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Βρογχοδιασταλτικά
- Βλεννολυτικά
- Εμβόλια
- Φυσικοθεραπεία
- Αποκατάσταση
- Χειρουργική θεραπεία
- Θεραπεία υποκειμένης νόσου

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
-

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

Adam T. Hill^{1,26}, Charles S. Haworth^{2,26}, Stefano Aliberti ³, Alan Barker⁴, Francesco Blasi³, Wim Boersma⁵, James D. Chalmers⁶, Anthony De Soyza⁷, Katerina Dimakou⁸, J. Stuart Elborn⁹, Charles Feldman¹⁰, Patrick Flume¹¹, Pieter C. Goeminne^{12,13}, Michael R. Loebinger¹⁴, Rosario Menendez¹⁵, Lucy Morgan¹⁶, Marlene Murris¹⁷, Eva Polverino¹⁸, Alexandra Quittner¹⁹, Felix C. Ringshausen²⁰, Gregory Tino²¹, Antoni Torres¹⁸, Montserrat Vendrell²², Tobias Welte²⁰, Rob Wilson¹⁴, Conroy Wong²³, Anne O'Donnell^{24,27} and Timothy Aksamit^{25,27} for the EMBARC/BRR definitions working group

Ορισμός παρόξυνσης βρογχεκτασιών

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#

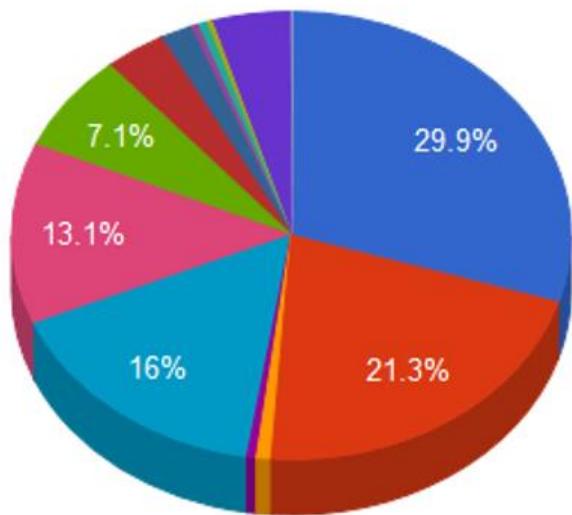
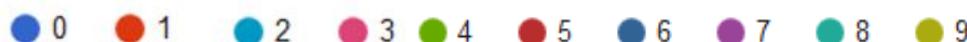
FIGURE 2 Results of the exacerbation definition. #: other potential causes of clinical deterioration have been discounted.



Παροξύνσεις

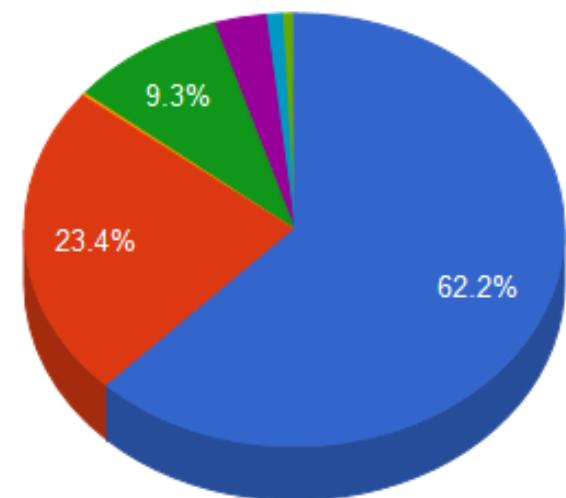
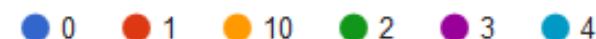
Παροξύνσεις ως εξωτερικοί ασθενείς

Nb of exacerbations breakdown



Σοβαρές παροξύνσεις

Nb of hospital admissions breakdown



12000 patients

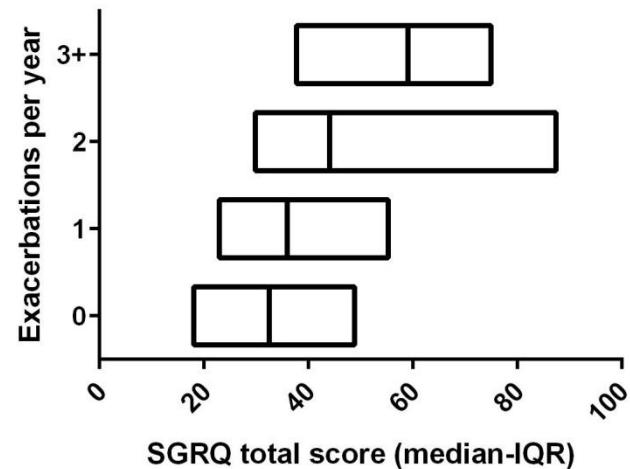
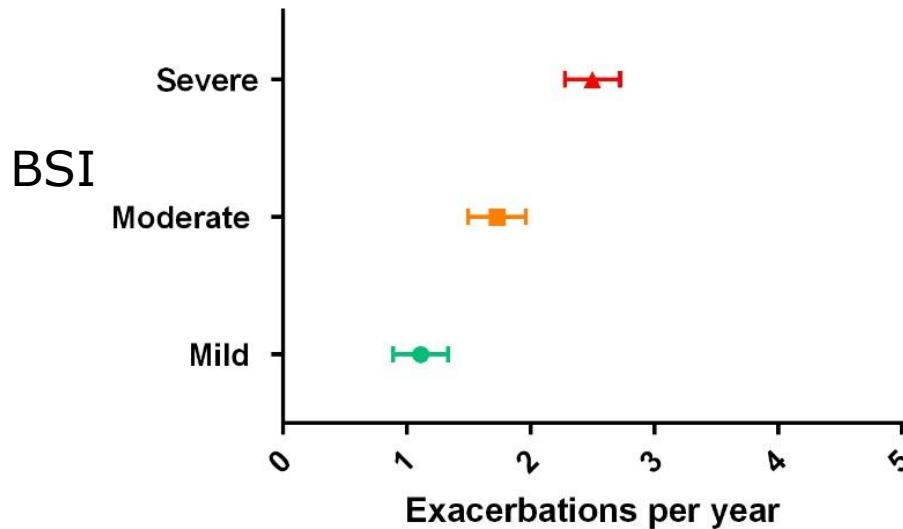


EMBARC

The European Bronchiectasis Registry

ERS
EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY

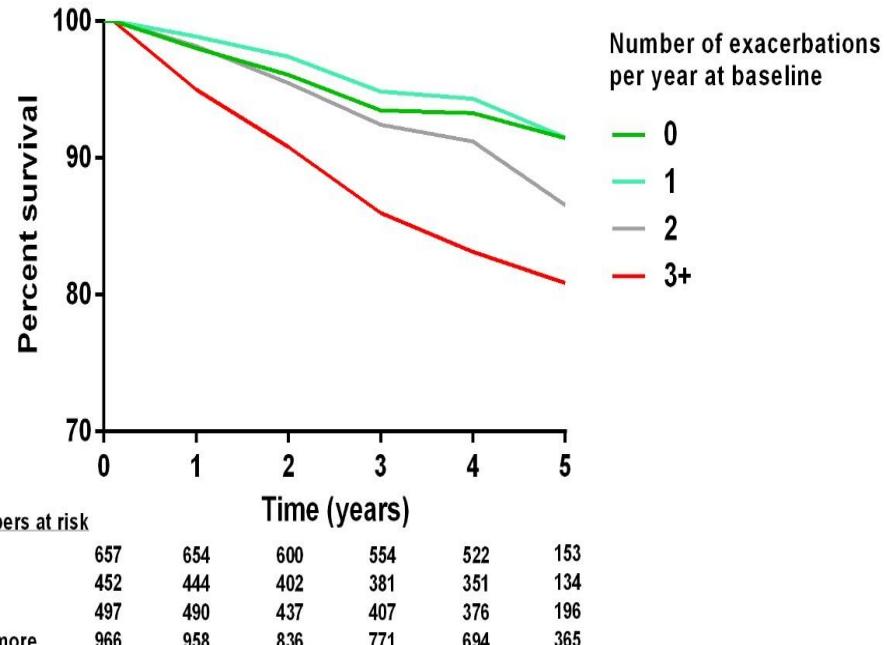
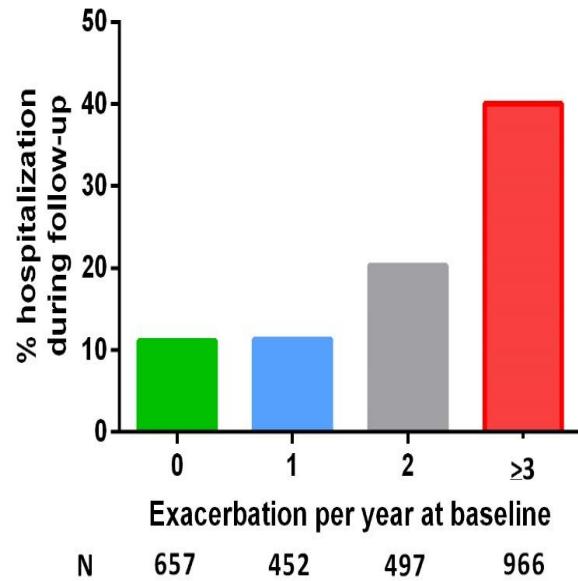
Βαρύτητα σε σχέση με τις Παροξύνσεις



Characterisation of the "Frequent Exacerbator Phenotype" in Bronchiectasis.

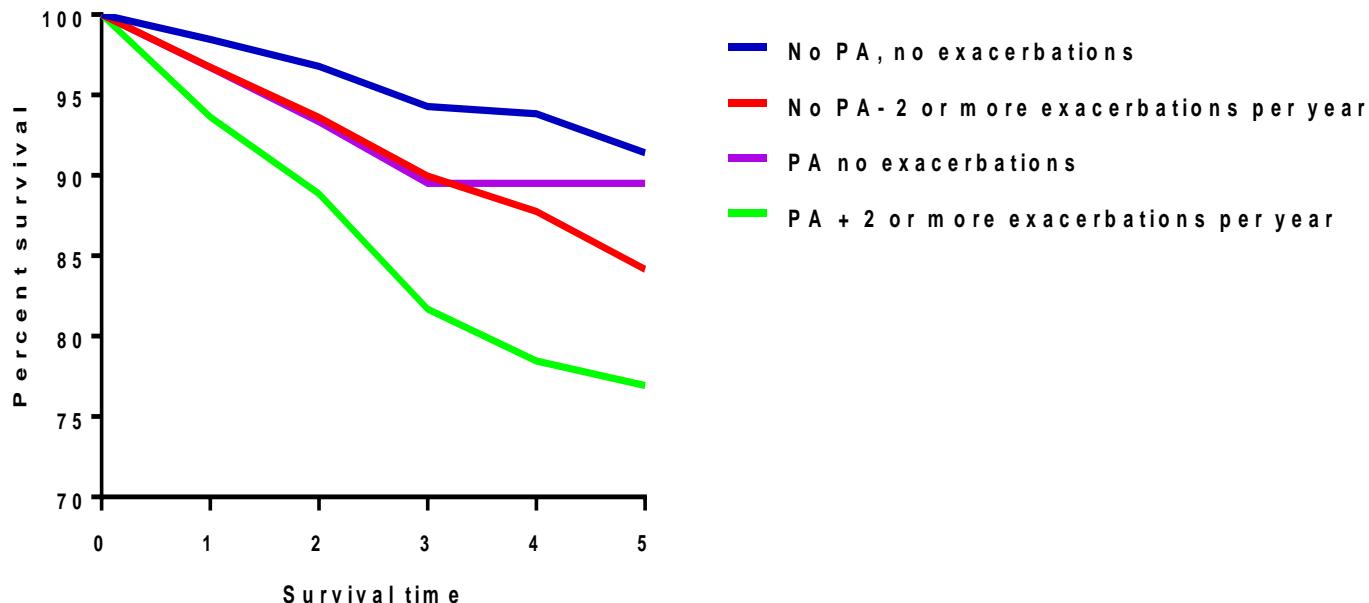
[Chalmers JD¹](#), [Aliberti S²](#), [Filonenko A³](#), [Shtenberg M⁴](#), [Goeminne PC^{5,6}](#), [Hill AT⁷](#), [Fardon TC⁸](#), [Obradovic D⁹](#), [Gerlinger C³](#),
[Sotgiu G¹⁰](#), [Opershall E¹¹](#), [Rutherford RM¹²](#), [Dimakou K¹³](#), [Polverino E¹⁴](#), [De Soya A¹⁵](#), [McDonnell MJ¹²](#).

Exacerbation history is a strong predictor of future outcome



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

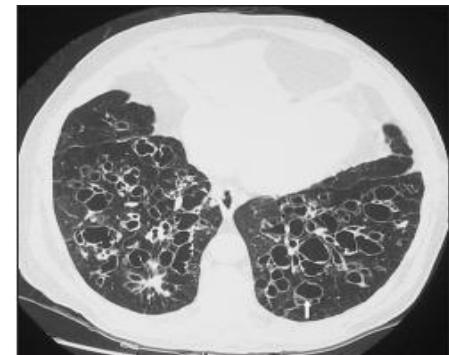
ERS bronchiectasis guidelines

PICO question 2- How long should we treat with antibiotics for an acute exacerbation of bronchiectasis?

Recommendations

We suggest that acute exacerbations of bronchiectasis should be treated with **14 days of antibiotics** (conditional recommendation, very low quality of evidence)

We suggest continuing the usual practice 14 days of antibiotics on the basis of the patient's prior **microbiology** testing and the **severity of the exacerbation**



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> (β -lactamase negative)	Amoxicillin 500 mg tds	14 days
	Amoxicillin 1 g tds	14 days
	Amoxicillin 3 g bd	14 days
	Co-amoxiclav 625 mg tds	14 days
<i>Haemophilus influenzae</i> (β -lactamase positive)		
<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): oral preparations	<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): intravenous preparations	Vancomycin 1 g bd* (monitor serum levels and adjust dose accordingly) or teicoplanin 400 mg od	14 days
<i>Coliforms</i> (eg, <i>Klebsiella</i> , <i>enterobacter</i>)	Oral ciprofloxacin 500 mg bd	14 days
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Oral ciprofloxacin 500 mg bd (<u>750 mg bd</u> in more severe infections)	14 days

Συνήθη παθογόνα σε παροξύνσεις βρογχεκτασιών και προτεινόμενα αντιβιοτικά

Organism	Recommended second-line treatment
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Clarithromycin 500 mg bd
<i>Haemophilus influenzae</i> (β -lactamase negative)	Clarithromycin 500 mg bd or ciprofloxacin 500 mg bd or ceftriaxone 2 g od (IV)
<i>Haemophilus influenzae</i> (β -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> (MRSA): oral preparations	Clarithromycin 500 mg bd <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> Linezolid 600 mg bd
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): intravenous preparations	Intravenous ceftriaxone 2 g od
Coliforms (eg, <i>Klebsiella</i> , <i>enterobacter</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
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<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)

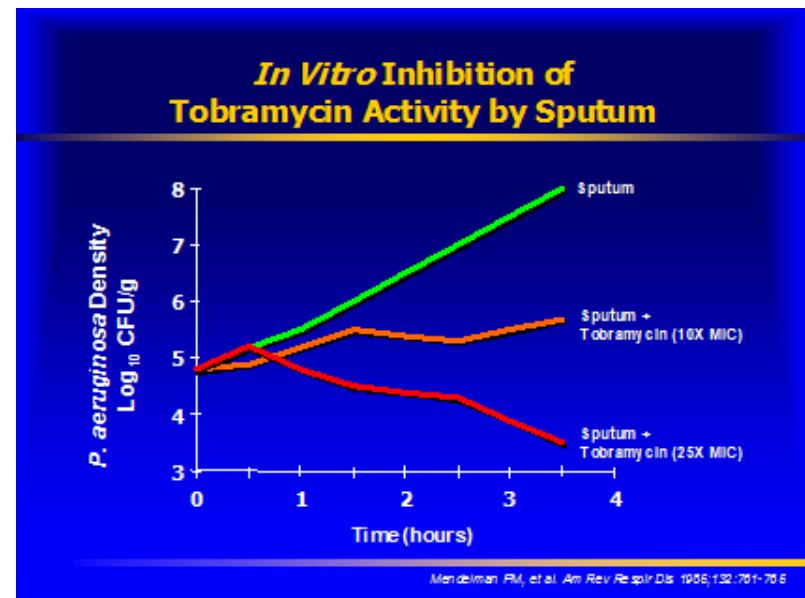
Αντιβιοτικά για εκρίζωση

Ειοπνεόμενα αντιβιοτικά - Πλεονεκτήματα

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

Μειονεκτήματα

- Κόστος
- παρενέργειες

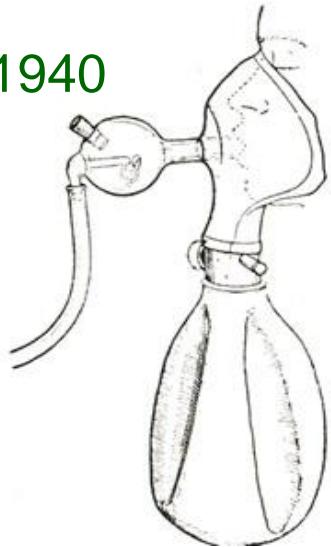


Συγκέντρωση τομπραμυκίνης

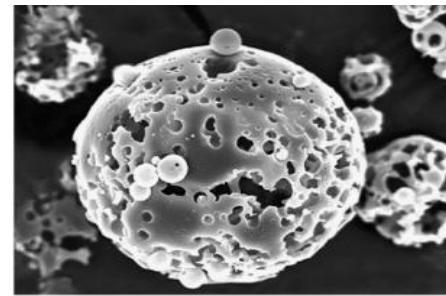
	IV	Nebulized
Serum	10-12 µg/ml	1 µg/ml
Sputum	8,5 µg/g	1200 µg/g

Νεφελοποιητές και συσκευές DPI εισπνεομένων αντιβιοτικών

1940



Σήμερα



Είσπνεόμενα αντιβιοτικά σε ασθενείς με βρογχεκτασίες και αποικισμό με Pseudomonas aeruginosa

Drug and formulation [#]	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 ⁻¹	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.

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

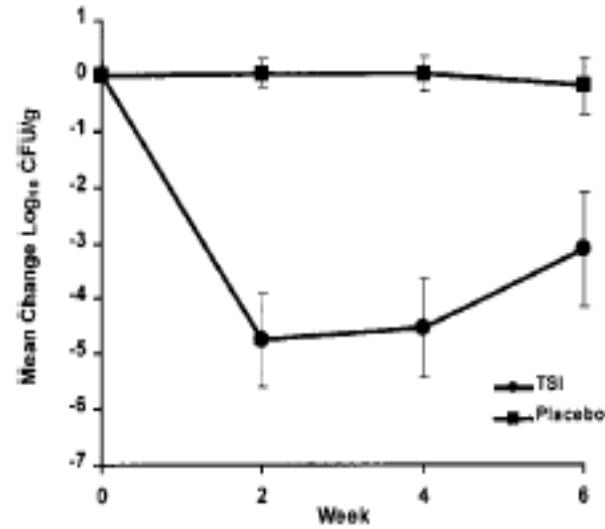
Barker A et al, AJRCCM 2000;162:481-85

Scheinberg P et al CHEST 2005; 127:1420-1426

Drobnic M. Ann. Pharm. 2005;39

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

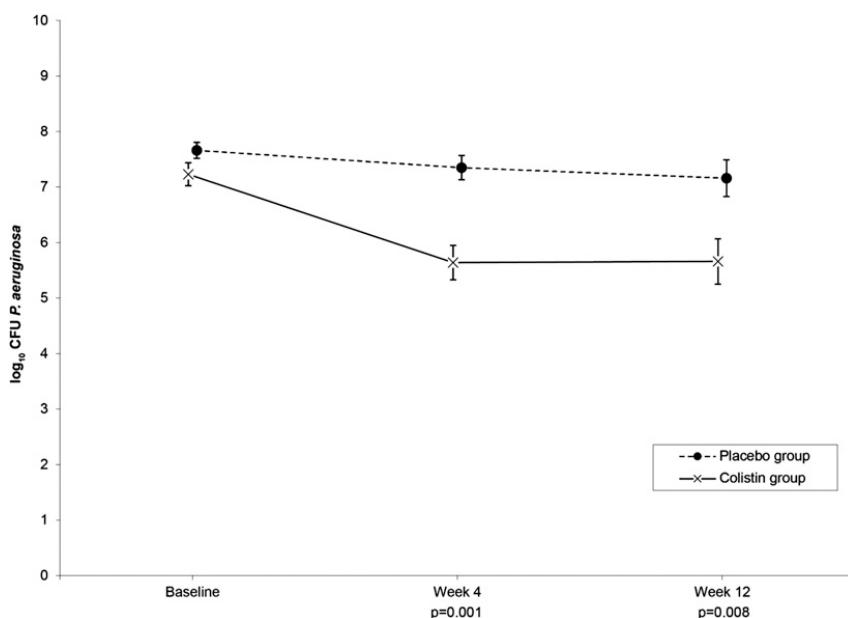
- 74 ασθενείς
- Ψευδομονάδα στα πτύελα
 $>10^4$ CFU/g
- Έλαβαν: -TOBI 300mg X 2 με νεφελοποιητή
 - placebo
- Διάρκεια θεραπείας : 4 εβδομάδες
- Εκτίμηση μετά 4 και 6 εβδομάδες



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

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

Charles S. Haworth¹, Juliet E. Foweraker², Peter Wilkinson³, Robert F. Kenyon⁴, and Diana Bilton⁵



- Μείωση βακτηριακού φορτίου
- Μείωση του χρόνου μέχρι την 1^η παρόξυνση
- Βελτίωση ποιότητας ζωής

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

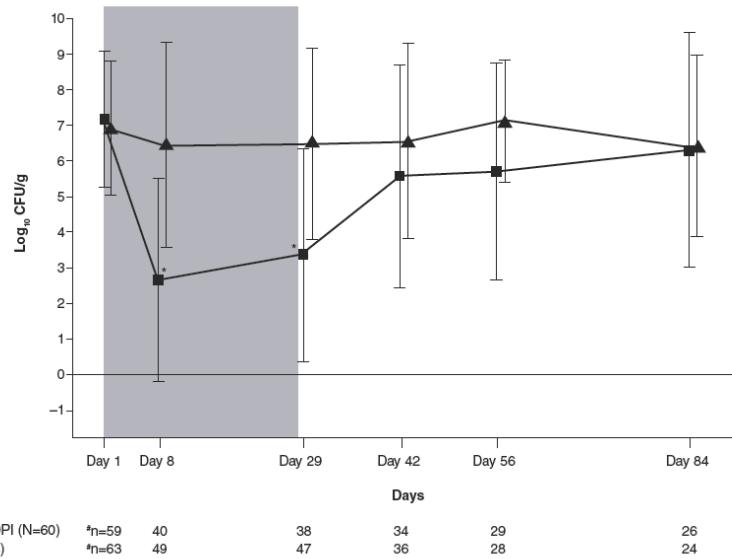
- 65 ασθενείς αποικισμένοι με ψευδομονάδα
ή αλλα παθογόνα
- Τυχαιοποίηση: gentamycin 80mgx2 ή N/S 0,9%
- Διάρκεια : 12 μήνες

Αποτελέσματα

- Μείωση 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 Katerina¹, Kaponi Maria¹, Karampitsakos Theodoros¹,
**Tzouvelekis Argyris² ,Chrysikos Serafeim¹,Gousiou Anna³, Bouros
Demosthenes²,Triantafillidou Christina¹**

¹5th Pulmonary Department, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece.

²1st 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

Patients - Methods

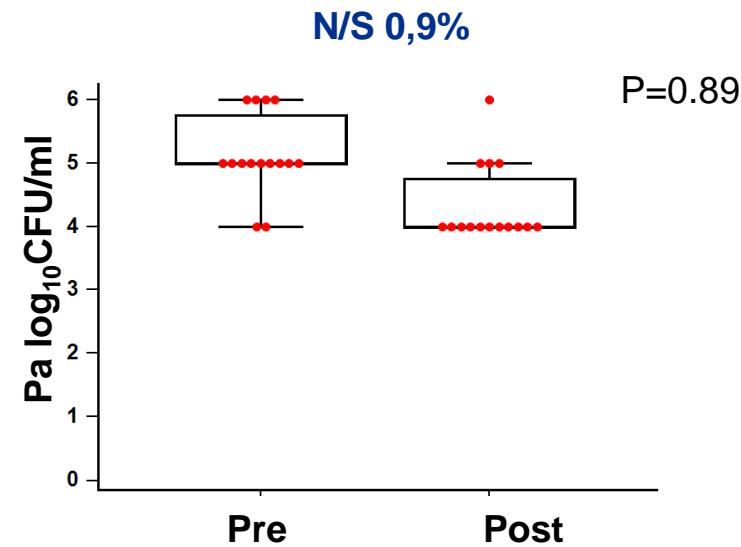
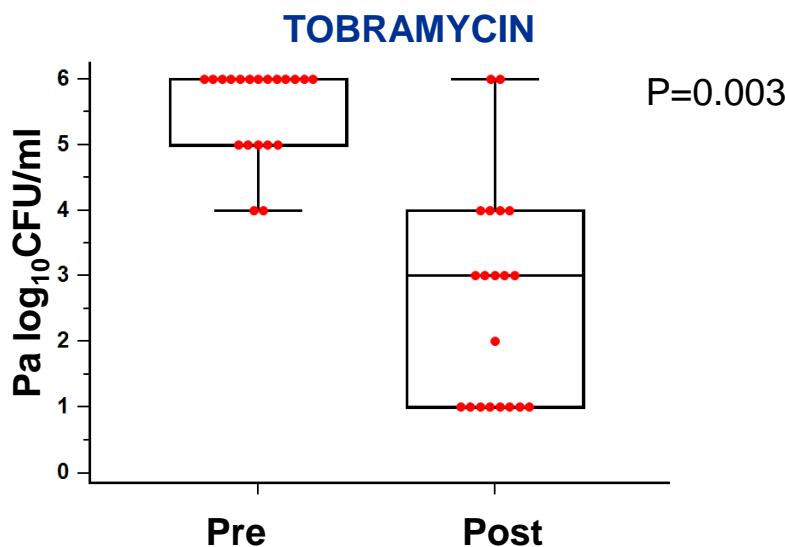
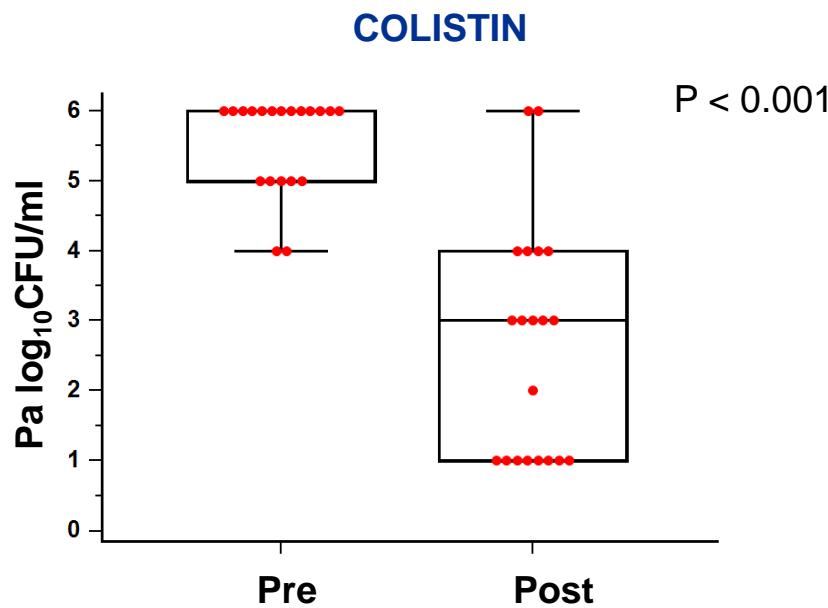
- **Pseudomonas eradication protocol**
- 52 patients
- All patients received **oral ciprofloxacin 750 mg bid for 14 days.**
- They were then randomized (single masked) in 3 groups and received:
 - **Colistimethate sodium** (Colistin, Norma) 1MUx2 (group A, n=18)
 - **Tobramycin** (Tobi, Novartis) 300mgx2 (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

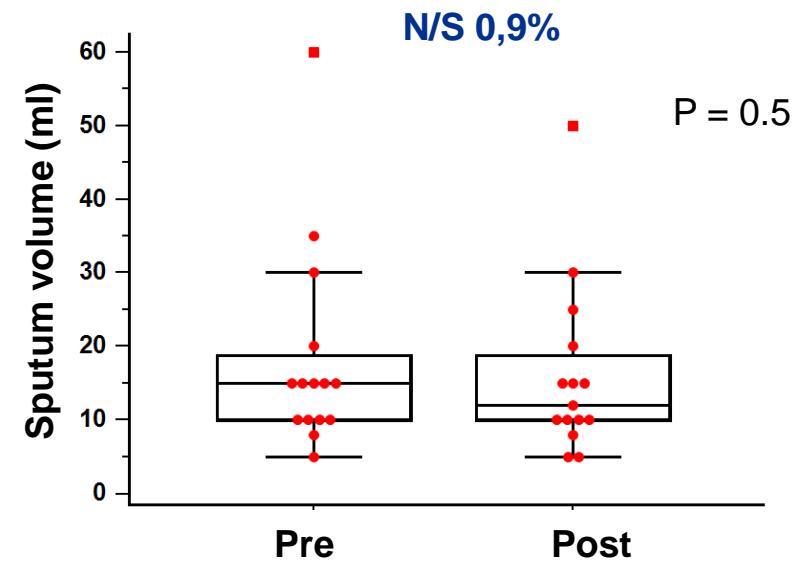
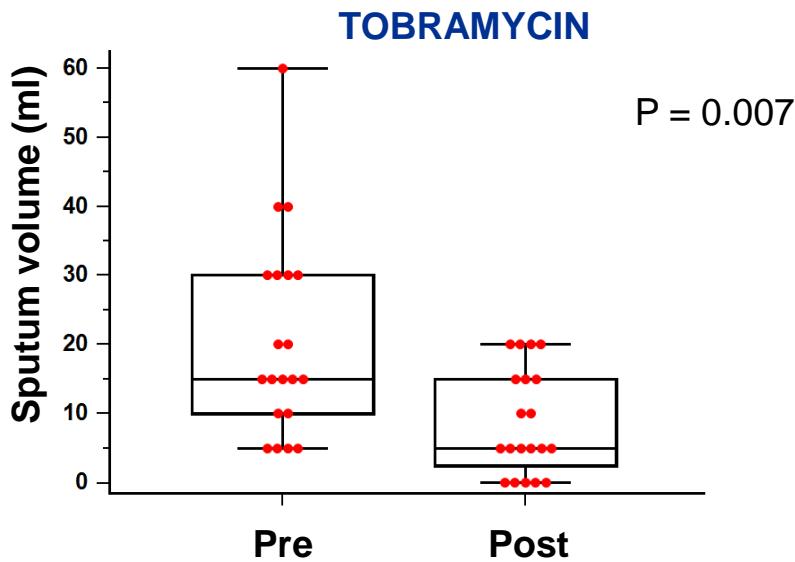
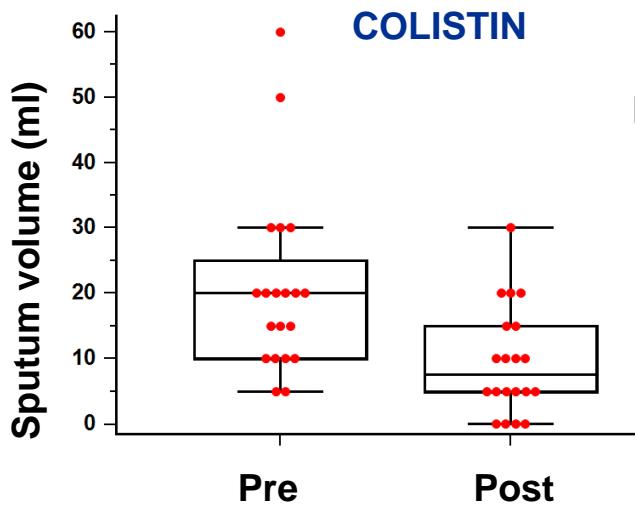
Eradication was observed in:

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

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



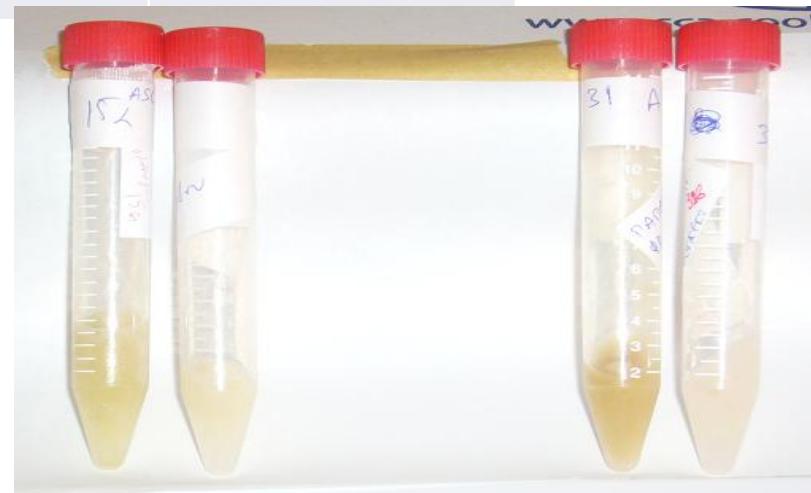
Sputum volume before and after treatment in each group



Improvement in sputum quality

(purulent- mucopurulent- mucoid)

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

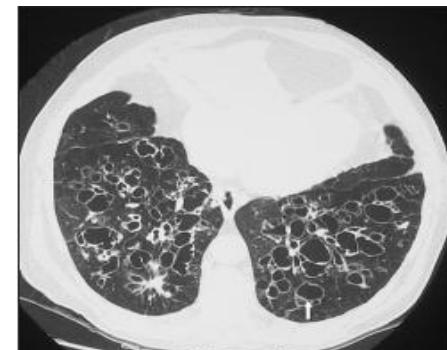


PICO question 3- Should we attempt to eradicate pathogenic microorganisms?

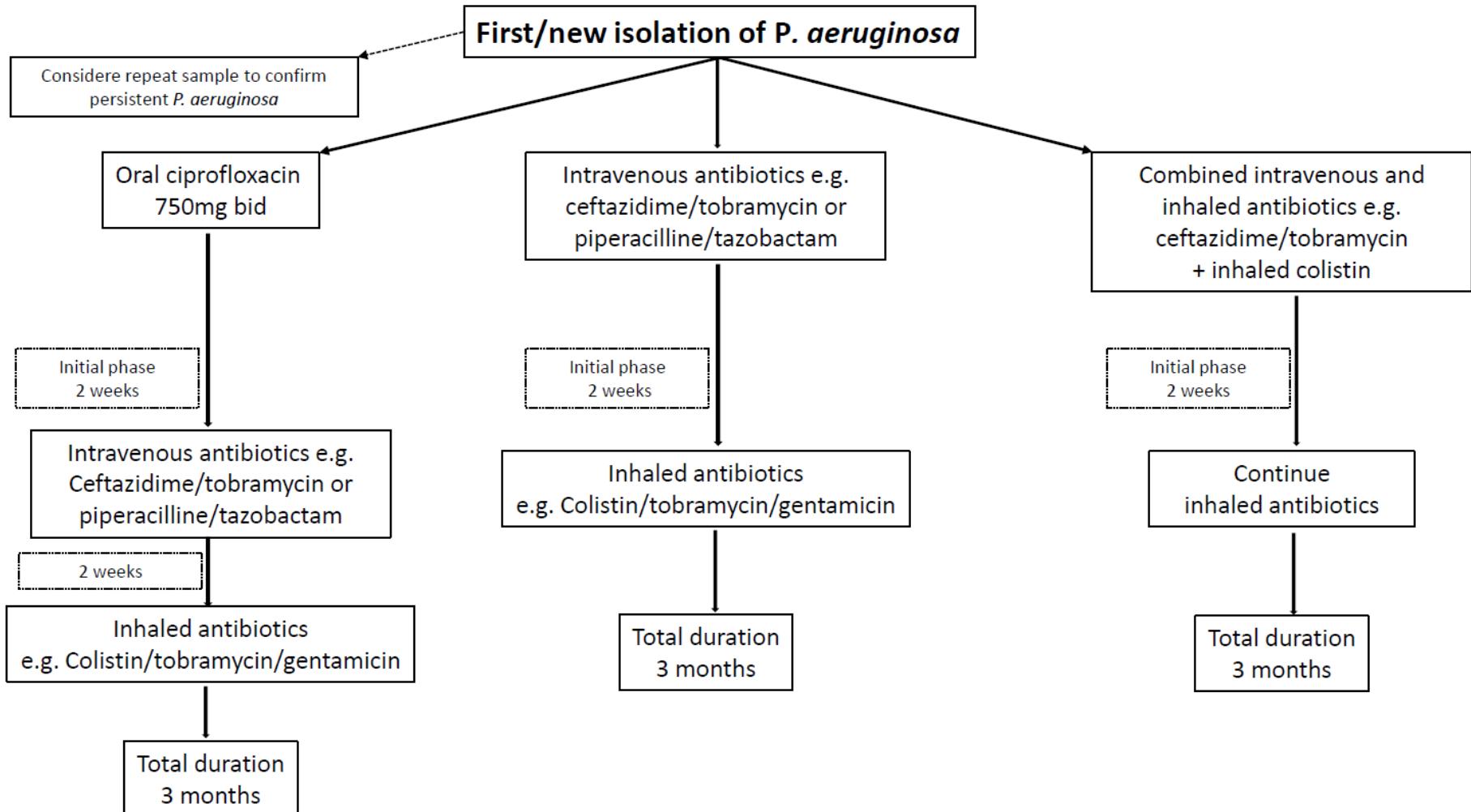
Recommendations

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)

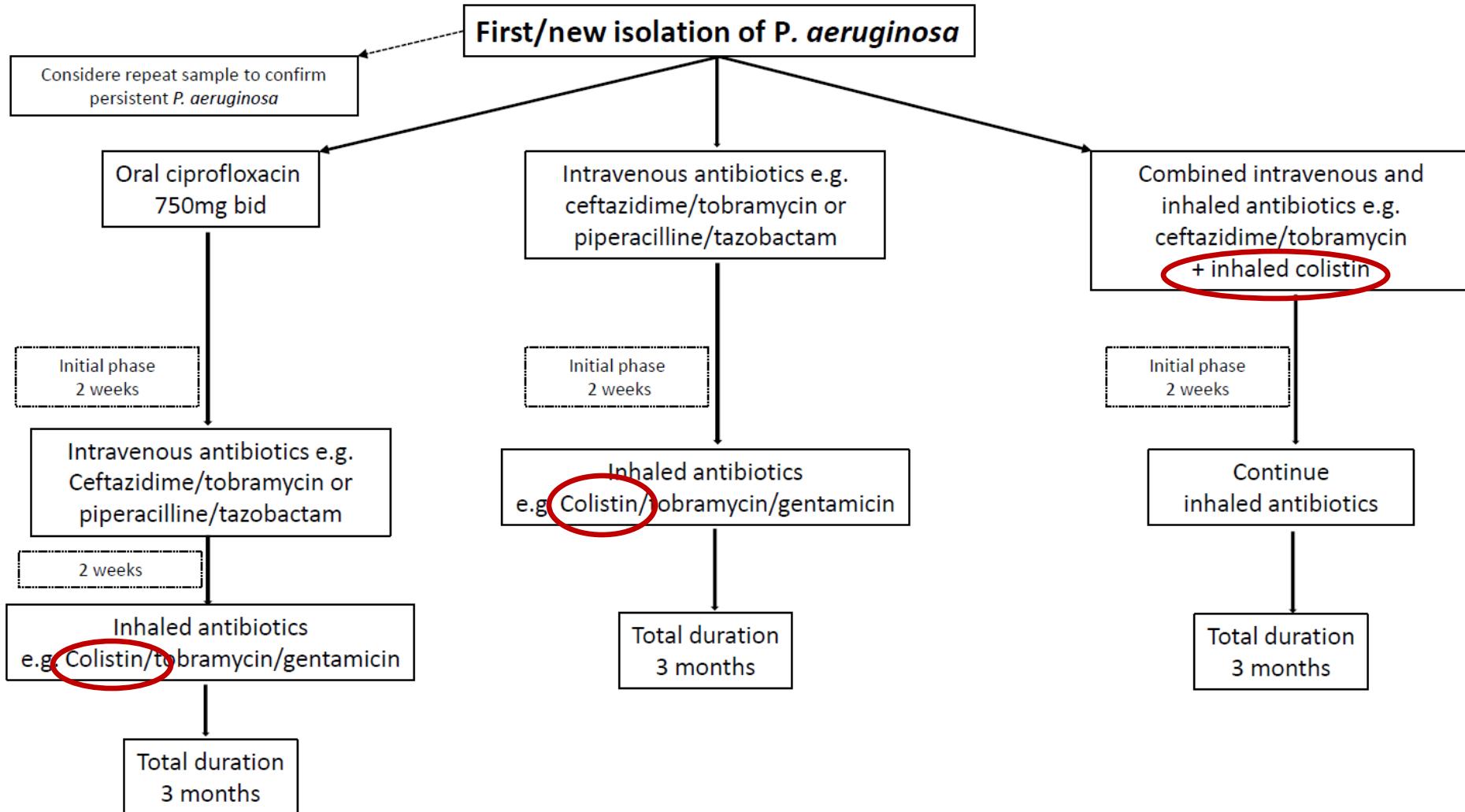


Eradication therapy



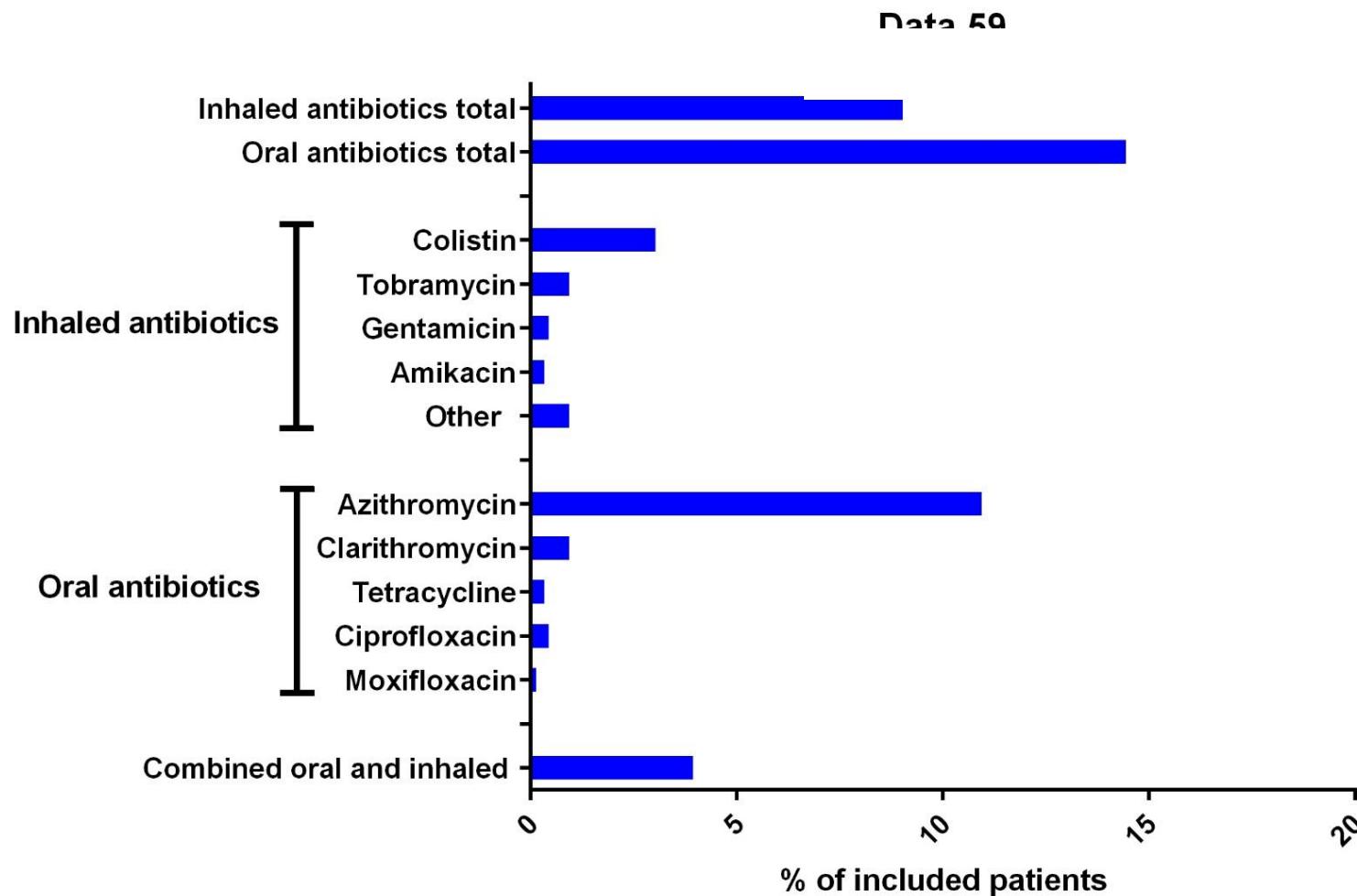
Note: the figure shows three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *P. aeruginosa* and to progress to the next step if culture remains positive.

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.

Θεραπείες εκκρίζωσης με αντιβιοτικά (EMBARC)



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.

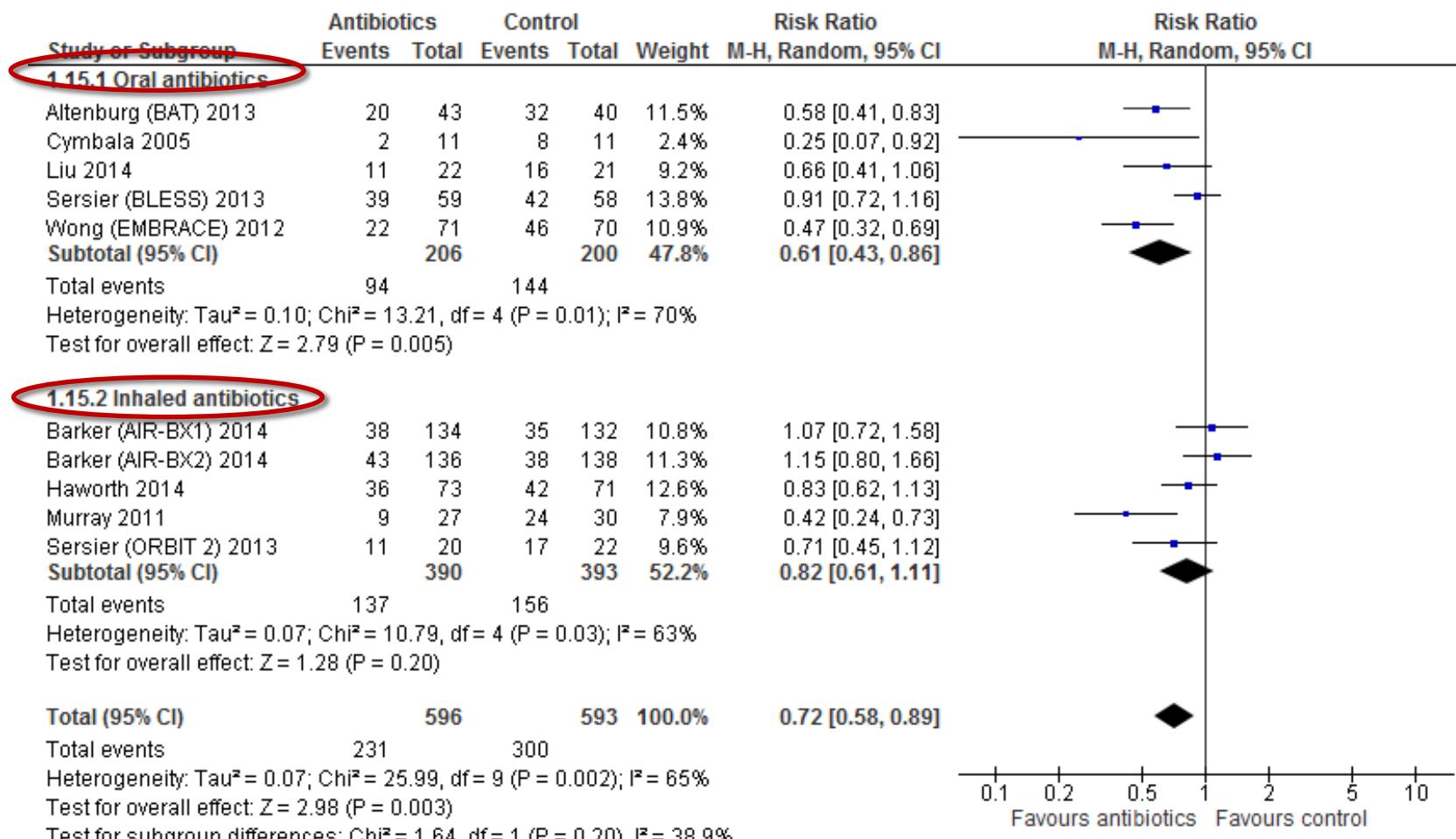
LONG TERM INHALED ANTIBIOTICS

LONG TERM MACROLIDES (azithromycin, erythromycin)



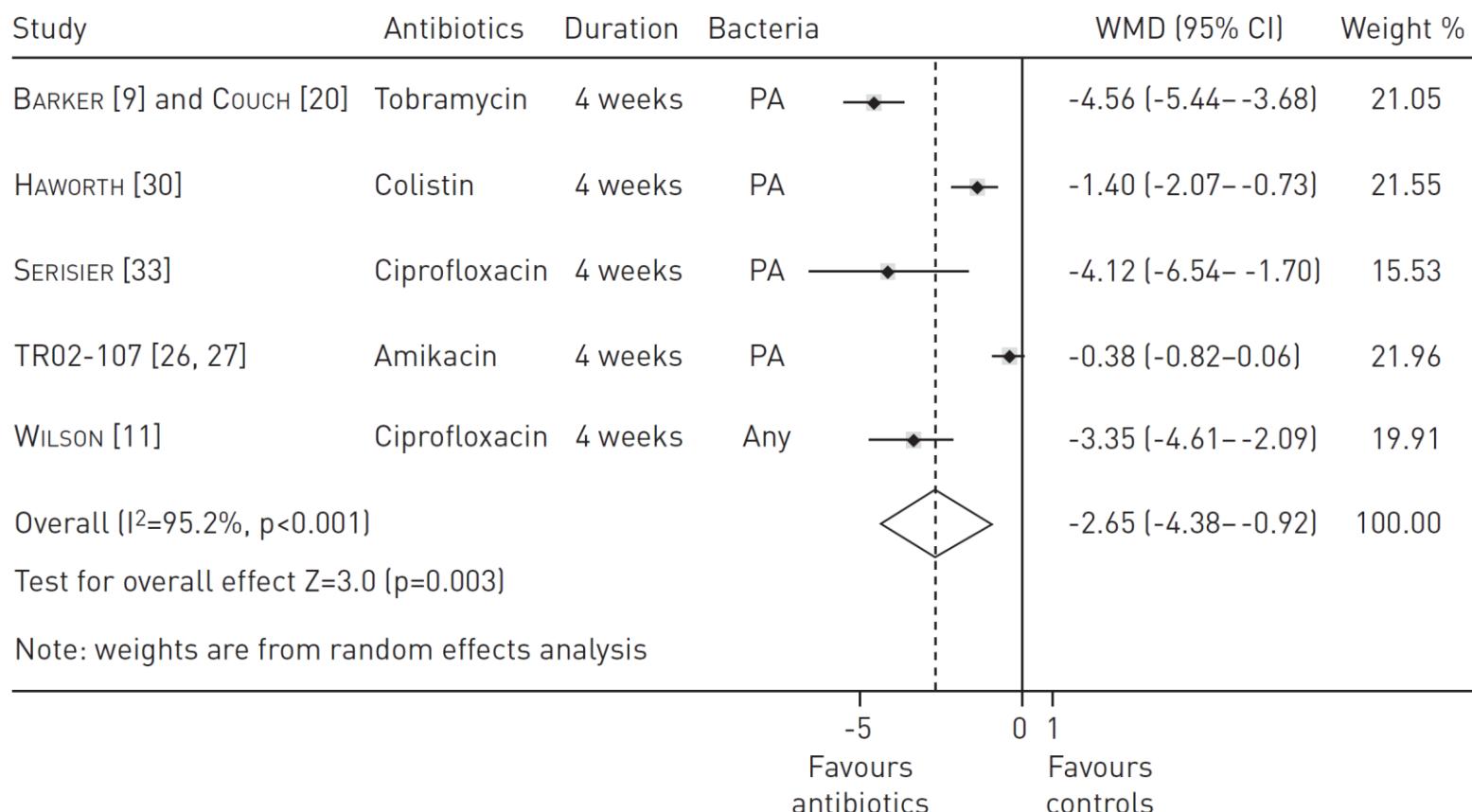
1. Murray MP, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 491–499.
2. Serisier DJ, et al. Thorax 2013; 68: 812–817.
3. Haworth CS, et al. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 975–982.

Long term antibiotics- exacerbations



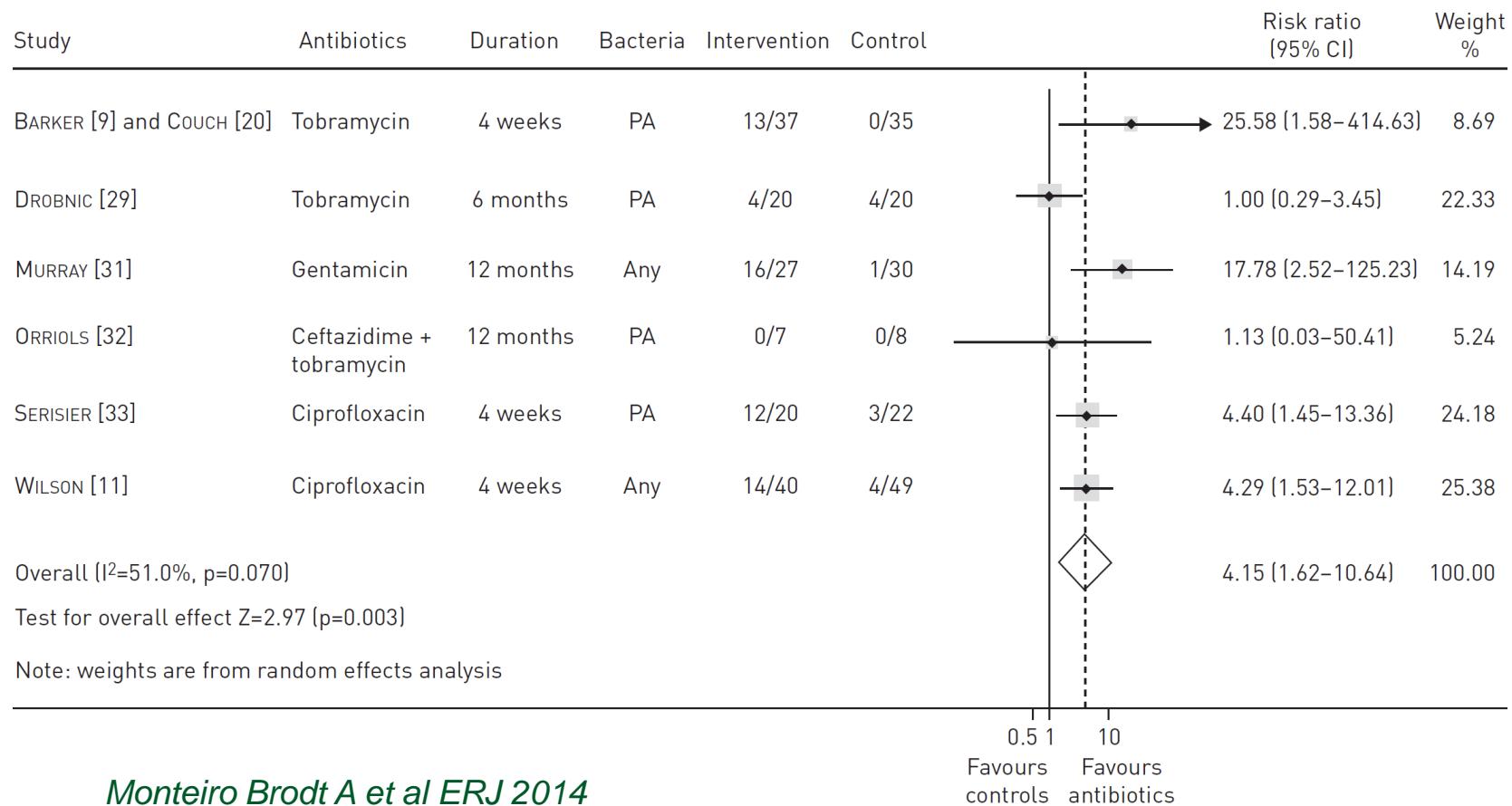
Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

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



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

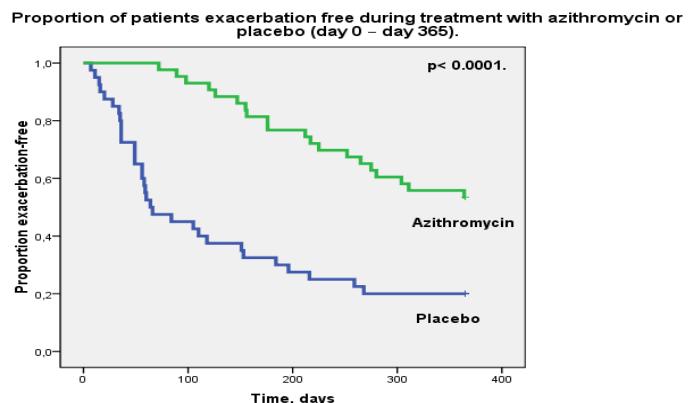
FIGURE 3 Effects of inhaled antibiotics on bacterial eradication from sputum.



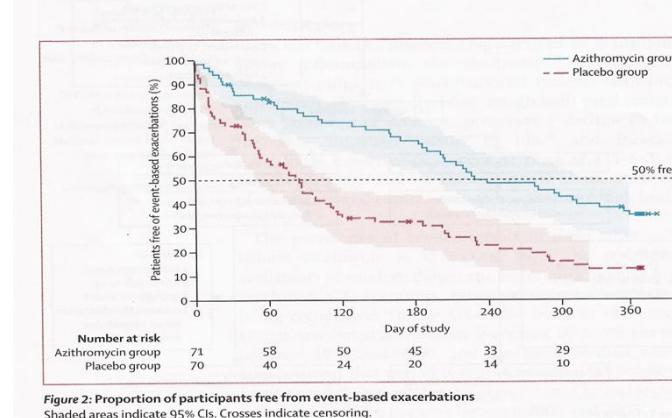
Μακρολίδες - Μελέτες

- 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

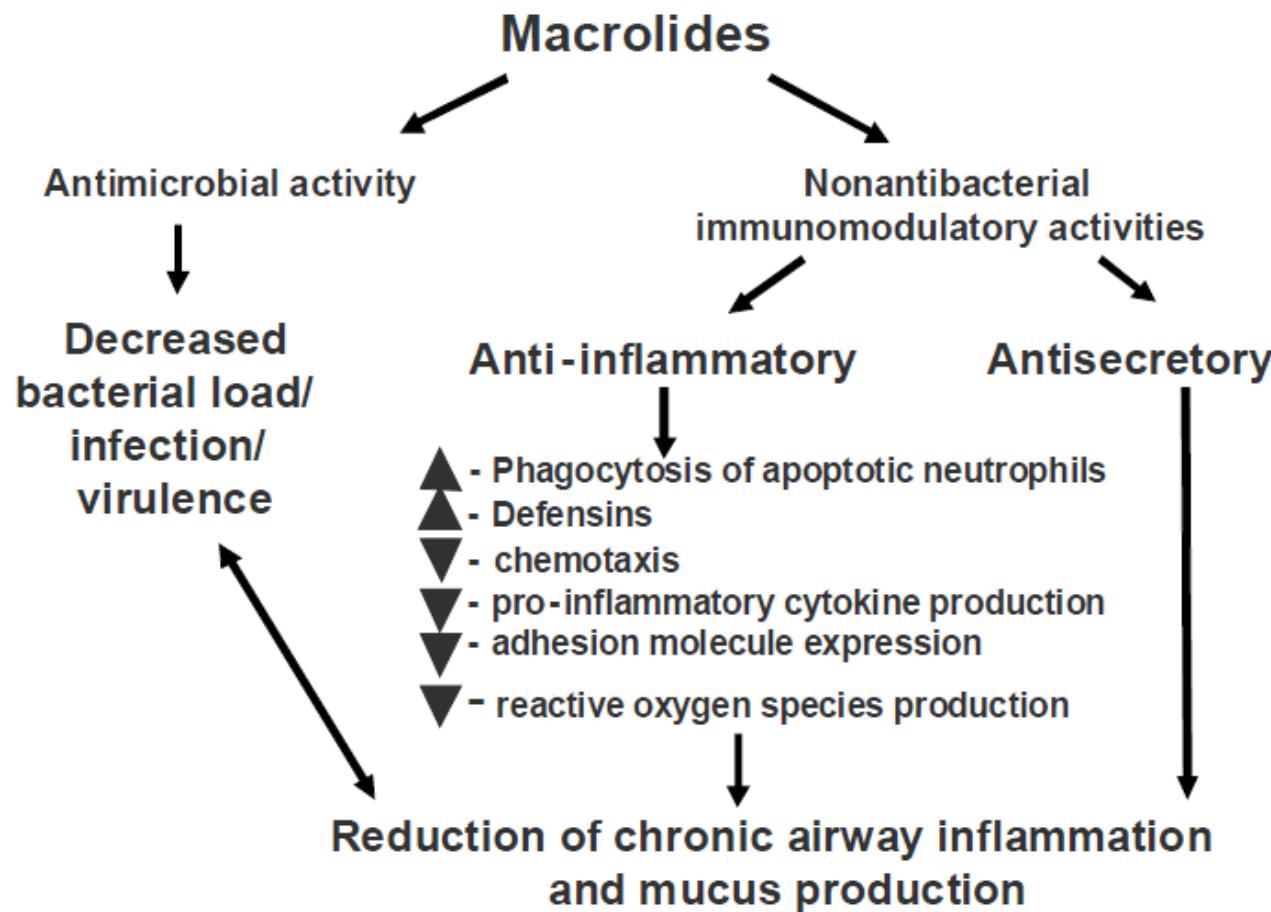
BAT trial



EMBRACE trial



Ο ρόλος των μακρολιδών στη θεραπεία της ΧΑΠ



Long-term antibiotic treatment

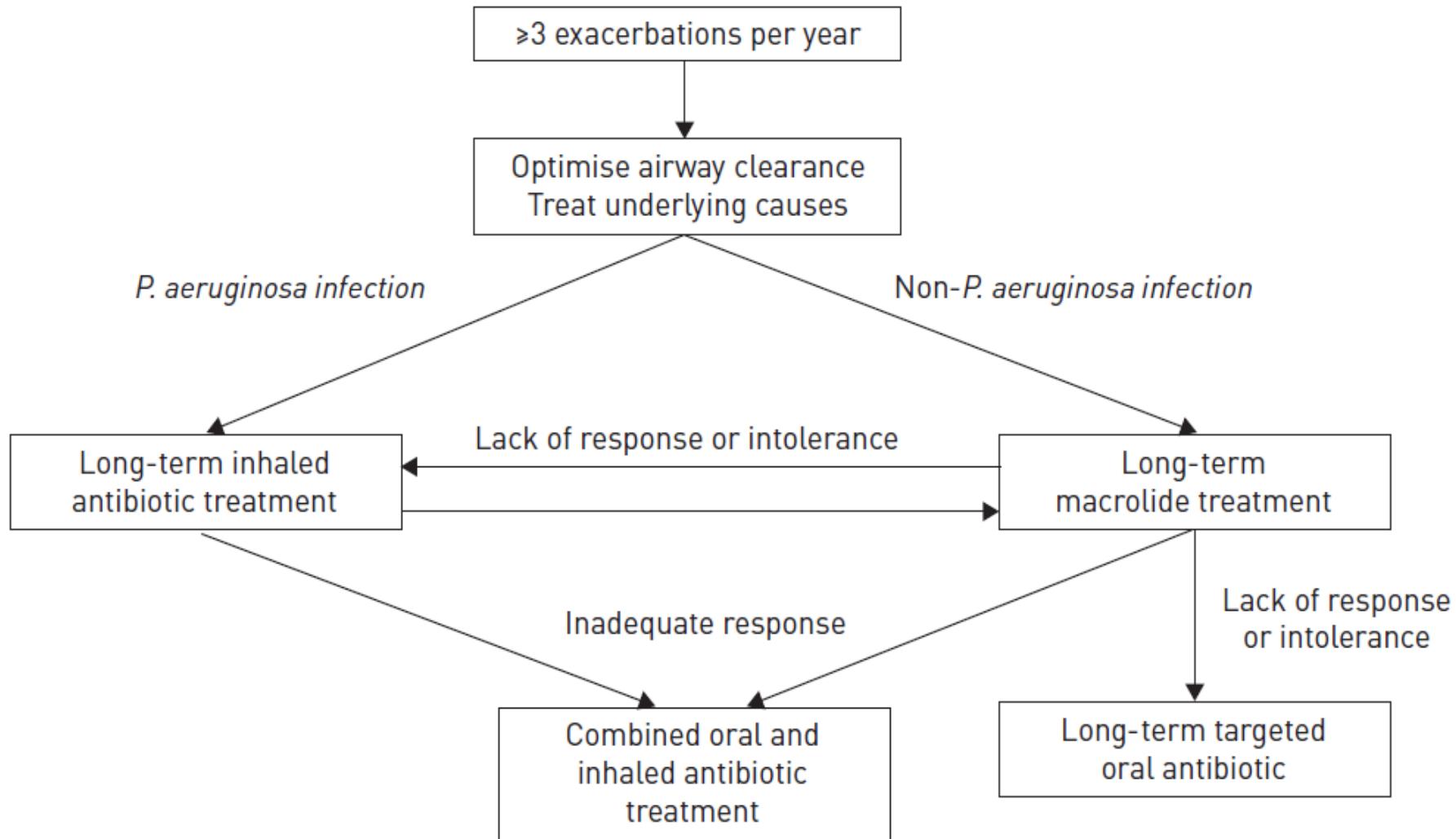


FIGURE 4 Summary of recommendations for long-term antibiotic treatment.

Αντιφλεγμονώδη

PICO question 4- Should long term anti-inflammatory treatments be used for patients with bronchiectasis?

Recommendation:

- We suggest **not offering inhaled corticosteroids routinely**
 - conditional recommendation, low quality of evidence.
- We recommend **not offering statins for the treatment of bronchiectasis**
 - strong recommendation, low quality of evidence.
- *We suggest that the diagnosis of bronchiectasis should not affect the use of inhaled corticosteroids in patients with comorbid asthma or COPD*
 - *best practice advice, indirect evidence.*

1. Hernando R, et al.. Int J Clin Pharm. 2012 Aug;34(4):644-50.
2. Tsang KW, et al. Thorax. 2005 Mar;60(3):239-43.
3. Mandal P, et al. Lancet Respir Med. 2014 Jun;2(6):455-63.

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
 - β- agonist use
 - inflammatory cells
 - QOL

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

ERS 2017. We suggest not offering inhaled corticosteroids

Βρογχοδιασταλτικά

PICO question 7- Is long-term bronchodilator treatment (≥ 3 months) compared to no treatment beneficial for adult bronchiectasis patients?

Recommendations

- We suggest **not routinely offering long-acting bronchodilators**
 - conditional recommendation, very low quality of evidence
- Except for:
 - patients with significant **breathlessness** on an individual basis
 - weak recommendation, very low quality of evidence.
 - **before physiotherapy, inhaled antibiotics** (\uparrow tolerability and pulmonary deposition)
 - good practice point, indirect evidence.
 - **comorbid asthma or COPD**
 - good practice point, indirect evidence

***Insufficient
evidence!***

- Βλεννοδραστικά φάρμακα

PICO question 6- Is long-term mucoactive treatment (≥ 3 months) compared to no treatment beneficial for treating adult bronchiectasis patients?

Recommendation

- We suggest long-term mucoactive (≥ 3 months) in patients who **have difficulty in expectorating sputum and poor quality of life** and where standard airway clearance techniques have failed to control symptoms
 - weak recommendation, low quality evidence
- We recommend not to offer recombinant human DNase to adult patients with bronchiectasis
 - strong recommendation, moderate quality evidence
 - 1. Cysteine derivates
 - 2. Hypertonic saline
 - 3. Mannitol
 - 4. Isotonic saline
 - 5. DNase

Χειρουργική θεραπεία

PICO question 8- Are surgical interventions more beneficial compared to standard (non-surgical) treatment for adult bronchiectasis patients?

Recommendation

- We suggest **not offering surgical treatments** except for:
 - patients with localised disease and a high exacerbation frequency despite optimisation of all other aspects of their bronchiectasis management (weak recommendation, very low quality of evidence).

Note:

- No randomised controlled trials of surgical treatment versus standard care.
- One meta-analysis with 38 observational studies and 5541 patients

Φυσικοθεραπεία και αποκατάσταση

PICO question 9- Is regular physiotherapy (airway clearance and/or pulmonary rehabilitation) beneficial in adult bronchiectasis patients?

Recommendations

- We suggest that patients with **chronic productive cough or difficulty to expectorate sputum** should be taught an airway clearance technique (ACT) by a trained respiratory physiotherapist to perform once or twice daily
 - **weak recommendation, low quality of evidence**
- We recommend that adult patients with bronchiectasis and **impaired exercise capacity** should participate in a pulmonary rehabilitation programme and take regular exercise.
 - **strong recommendation, high quality of evidence.**

Note: the overall balance of 1) positive effects of exercise capacity 2) limited or none undesired side effects and 3) patients values favours the intervention 4) moderate costs

Bradley J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002166.

Lee AL et al. Arch Phys Med Rehabil 2016; 774–782.e1.

Lee AL et al. Cochrane database Syst Rev 2015; 11: CD008351

Οφέλη

- Φυσικοθεραπεία:

- Expectoration, cough, QoL
- Peripheral airways obstruction, sputum inflammation, exercise capacity (?)

- Αποκατάσταση:

- Exercise capacity
- QoL
- Frequency of exacerbations

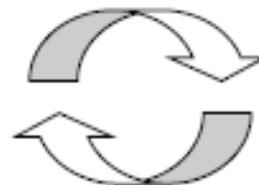
Treatments for bronchiectasis considered in this guideline according to the vicious cycle concept of bronchiectasis

Chronic bronchial infection

Long-term inhaled or oral antibiotic therapy
Eradication of new pathogenic microorganisms
Antibiotic treatment of exacerbations

Structural lung disease

Long-term bronchodilator therapy
Surgery
Pulmonary Rehabilitation



Inflammation

Long-term anti-inflammatory therapies

Impaired mucociliary clearance

Long-term mucoactive treatments
Airways clearance

Πότε θα στείλετε τον ασθενή στο Νοσοκομείο

- Σε σοβαρή παρόξυνση
- Για διερεύνηση του αιτίου
- Βρογχοσκόπηση
- IV αγωγή
- Έναρξη εισπνεομένων αντιβιοτικών

Παρακολούθηση

- Συμπτώματα- παροξύνσεις
- Καλλιέργειες πτυέλων
- Σπιρομέτρηση
- Συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες
- Αλλαγές θεραπείας

Περίπτωση 1

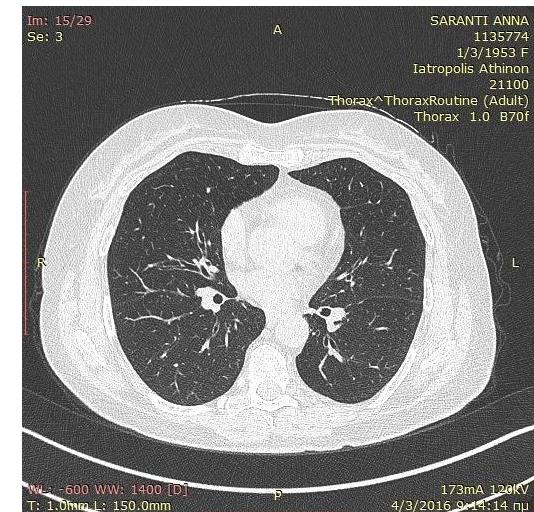
Χωρίς διάγνωση και αντιμετώπιση

Δ: **Σοβαρό άσθμα και Βρογχεκτασίες**: συν-νοσηρότητα

- Πρόσθετα θεραπευτικά μέτρα:
 - Σε παρόξυνση: Σο αμοξυκιλίνη-κλαβουλανικό για 14 ημέρες
 - Αζιθρομυκίνη επι μακρόν
 - Φυσικοθεραπεία

Έκβαση

Βελτίωση συμπτωμάτων
Μείωση παροξύνσεων



Περίπτωση 2.

Γνωστή διάγνωση, ελλιπής αντιμετώπιση

- Πρόσθετα θεραπευτικά μέτρα:

- Θεραπεία εκρίζωσης της ψευδομονάδας
- Χρόνια αγωγή με εισπνεόμενη κολιστίνη/ αζιθρομυκίνη
- Φυσικοθεραπεία
- Εμβόλια
- Αποκατάσταση

Έκβαση

Βελτίωση συμπτωμάτων

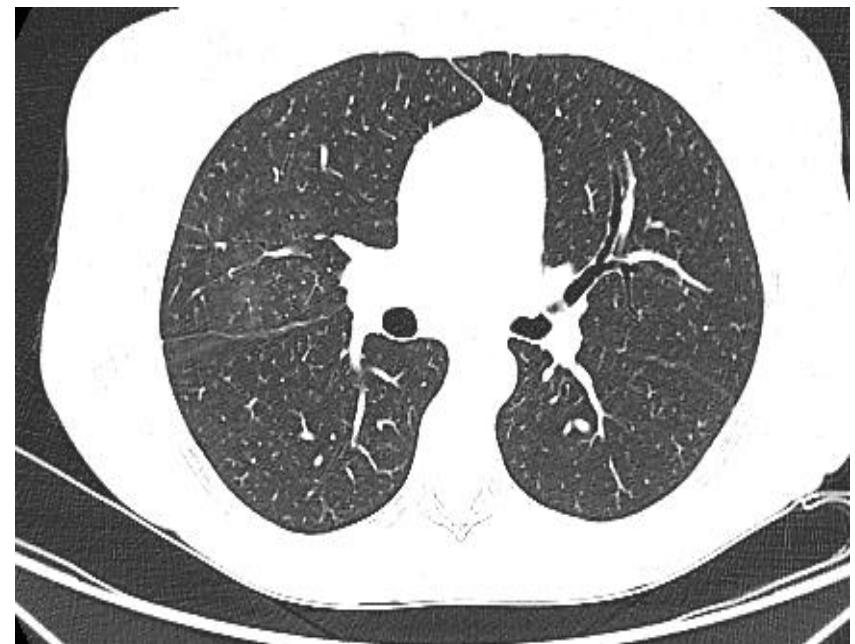
Μείωση παροξύνσεων



Περίπτωση 3

Ακτινολογική διάγνωση χωρίς κλινική σημασία- Υπερθεραπεία

- Ουδεμία αγωγή
- Παρακολούθηση



Κύρια μηνύματα για την αντιμετώπιση Βρογχεκτασιών

- **Ιδιαίτερη προσοχή:** Παροξύνσεις, Ψευδομονάδα, ΧΑΠ
- **Αντιβιοτικά**
 - Σε παροξύνσεις: 14 ημέρες
 - Για εκρίζωση: σε ψευδομονάδα, αντιψευδομοναδικά IV Pos, εισπνεόμενα
 - Για προφύλαξη: εισπνεόμενα αντιβιοτικά, μακρολίδες
- Βρογχοδιασταλτικά, ICS βάσει ενδείξεων
- Βλεννορυθμιστικά: ναι
- Φυσικοθεραπεία- αποκατάσταση: ναι
- Χειρουργική θεραπεία: όχι
- **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ**