

Individualiseret behandling af patienter med bronkiektasier

Ole Hilberg¹, Charlotte Hyldgaard², Anders Løkke², Charlotte Andersen³ & Peter Lange⁴

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
- 2) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 3) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 4) Lungemedicinsk Sektion, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V02180104

Bronkiektasier defineres klinisk som en persisterende eller progressiv tilstand, der er karakteriseret ved dilaterede, vægfortykkede bronkier, som giver symptomer – typisk i form af hoste, opspytning og recidiverende infektioner [1]. I 2010 udgav British Thoracic Society (BTS) sin seneste kliniske retningslinje om bronkiektasier [1]. Siden er data fra mange patienter, som har været udredt efter disse principper, samlet i flere databaser [2]. På baggrund af disse databaser er der udgivet publikationer, der på europæisk niveau beskriver årsagerne til bronkiektasier og opdeling i flere kliniske fænotyper, hvor patienterne bør have individualiseret behandling [3, 4].

Senest har European Respiratory Society i september 2017 udgivet retningslinjer for behandling af bronkiektasier [5]. Der fokuseres på ni picospørgsmål, hvor der for en del ikke er tilstrækkelig viden til at give et sikkert svar, og det erkendes, at mange andre relevante spørgsmål er ubesvarede. Problemet er dels manglende evidens, dels at man i tidligere studier ikke systematisk har inddelt patienterne efter sværhedsgraden af bronkiektasierne eller den bagvedliggende ætiologi. Bronkiektasier betragtes traditionelt som en obstruktiv lungesygdom, og obstruktiv lungefunktionsnedsættelse dominerer, men behøver ikke altid at være til stede. Der er heller ikke nødvendigvis sammenhæng mellem den radiologiske diagnose (sværhedsgrad set på høj-resolution (HR)-CT) og den kliniske tilstand.

Når bronkiektasier diagnosticeres, er det vigtigt, at et standardiseret udredningsprogram følges (se nedenfor), således at patienten bliver karakteriseret så godt som muligt ud fra de kendte kliniske fænotyper, hvilket kan muliggøre individualiseret behandling. Målet med bronkiektasibehandlingen er at hindre eksacerbationer, reducere symptomerne, forbedre livskvaliteten og hindre fald i lungefunktionen under samtidig afvejning af fordele og ulemper ved en given behandling [5]. Ud over mulig årsag og klinisk fænotype kan en vurdering af sværhedsgraden også være retningsgivende for behandlingen. Formålet med denne artikel er at beskrive de seneste forskningsresultater og på baggrund af dem at foreslå individualiseret behandling.

FOREKOMST

Forekomsten af bronkiektasier i Danmark er ukendt. I Storbritannien har man i et nationalt registerstudie [6] undersøgt incidens, prævalens og mortalitet af bronkiektasier i perioden 2004-2013. Studiet viser, at incidens og punktprævalens steg og i 2013 var hhv. 35/100.000 og 566/100.000 for kvinder og 27/100.000 og 485/100.000 for mænd.

Den aldersjusterede mortalitet var 1.437/100.000 for kvinder mod et gennemsnit for hele befolkningen på 635/100.000 (oddsratio (OR): 2,26) og 1.914/100.000 for mænd mod et gennemsnit på 895/100.000 (OR: 2,14).

ÅRSAGER

Inflammation, infektion og abnorm drænage af luftvejene indgår i udviklingen af bronkiektasier. Der er tale om forskellige patofysiologiske mekanismer, hvor et øget kendskab til de inflammatoriske processer forventes at få betydning for fremtidens behandling [7]. Inflammatoriske lidelser og immundefekter kan føre til udvikling af bronkiektasier. Bronkiektasier ved idiopatisk pulmonal fibrose og sarkoidose er konstitutionelle, og betydningen er ukendt. I en national opgørelse fra Storbritannien [6] var de hyppigste samtidigt forekommende diagnoser astma (42,5%), kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (36,1%), hiv (6,9%) og reumatoid arthritis (6,3%) fulgt af andre bindevævslidelser, inflammatoriske tarmsygdomme, allergisk, bronkopulmonal aspergillose (ABPA) og hypogammaglobulinæmi. På

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hyppighed af og årsager til bronkiektasier samt behandling har hidtil været dårlig beskrevet, men nye europæiske databaser har kortlagt vigtige årsager.
- ▶ Patienter med (højresolutions-CT-verificerede) bronkiektasier bør som minimum udredes for immundefekt, kronisk pulmonal infektion samt for kronisk obstruktiv lungesygdom og astma. Der bør desuden foretages grundig anamnese for inflammatoriske sygdomme, afdækning af tobaksforbrug og mulig inhalation af lungepatogener. Endvidere bør der foretages lungefunktionsmåling.
- ▶ Behandlingen rettes så vidt muligt mod tilgrundliggende årsager, komorbiditet, sekretstagnation, dekonditionering og evt. kronisk infektion/kolonisering. Bronchiectasis Severity Index kan sandsynligvis anvendes som mål for klinisk effekt af behandlingen og evt. som stratificering af, om patienterne bør følges hos en specialist eller i almen praksis.

baggrund af uddrag fra syv europæiske bronkiektasidatabaser [3] med 1.258 patienter fandt man følgende »årsager/tilstande«: postinfektion (20%), KOL (15%), bindevævssygdom (10%), immundefekt (5,8%), ABPA (4,5%), astma (3,3%) og idiopatisk bronkiektasisygdom (40%). Studiet viste også, at der var signifikant flere med svær bronkiektasisygdom blandt patienter med KOL. Ukontrolleret astma er traditionelt nævnt som årsag til bronkiektasi. Som det ses, er der forskelle i hyppigheden af ætiologier/ledsagende sygdomme i de to studier, men de repræsenterer også for forskellige populationer: en landsdækkende opgørelse og en opgørelse fra højtspecialiserede enheder. Det giver dog samlet et nogenlunde samstemmende billede af årsagerne til bronkiektasi. Som et kuriosum har en subanalyse af en af databaserne vist, at Lady Windermere-syndromet (bronkiektasier i mellemlappen hos (ældre), hvide kvinder, der er inficeret med nontuberkuløse mykobakterier) faktisk genfindes [8]. Det kan være vanskeligt at afgøre, om bronkiektasier er idiopatiske, og om de ledsagende tilstande er komorbiditeter, udløsende årsager eller blot tilfældige sammenfald pga. en fælles eksogen påvirkning.

SYMPTOMER

Symptomerne på bronkiektasier kan være ganske varierende. I retningslinjerne fra BTS [1] anbefaler man, at bronkiektasier skal overvejes ved persisterende produktiv hoste hos patienter med symptomdebut i en ung alder, ved længerevarende (år) hoste, blandt ikkerygere med kronisk hoste, ved daglig purulent ekspektoration, ved hæmoptyser eller ved kolonisering med *Pseudomonas aeruginosa* og/eller atypiske mykobakterier. Bronkiektasier skal også overvejes ved KOL, hvor der er utilstrækkeligt respons på behandling.

DIAGNOSE

Diagnosen stilles ved HRCT (typisk med en koronal snittykkelse på 1 mm), som viser dilaterede vægfortykkede bronkier, der er større end den ledsagende arterie.

Med henblik på udredning af den tilgrundliggende årsag bør patienter med bronkiektasier have målt niveauet af immunoglobulin (Ig)G, IgM, IgA og IgE samt specifikke IgE-antistoffer mod *Aspergillus* og præcipiterende antistoffer mod *Aspergillus*. Derudover skal der foretages ekspektoratundersøgelse for *P. aeruginosa*, mykobakterier og almindelig dyrkning initialt samt ved forværringer.

Lungefunktionsundersøgelse i form af spirometri bør foretages på diagnosetidspunktet og løbende i det efterfølgende kontrolforløb (mindst en gang årligt), hvis tilstanden ikke er stabil. I visse tilfælde kan der være behov for en udvidet lungefunktionsundersøgelse, specielt hos patienter med svære bronkiektasier bedømt ud fra Bronchiectasis Severity Index (BSI) [8, 9].

TABEL 1

Bronchiectasis Severity Index^a.

Domæne	Point
Alder, år	
< 50	0
50-69	2
70-79	4
≥ 80	6
BMI, kg/m²	
< 18,5	2
≥ 18,5	0
FEV1, % af forventet	
> 80	0
50-80	1
30-49	2
< 30	3
Hospitalsindlæggelse inden for de seneste 2 år	
Ja	5
Nej	0
Hyppighed af forværringer inden for de seneste 12 mdr.	
0-2	0
≥ 3	2
MRC-dyspnøscore	
1-3	0
4	2
5	3
Bakteriel kolonisering	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
Andre potentielt sygdomsfremkaldende mikroorganismer	1
Ingen	0
Radiologisk sværhedsgrad	
≥ 3 lapper involveret eller cystiske bronkiektasier	1
< 3 lapper involveret	0

FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1. s; MRC = Medical Research Council.

a) 0-4 point: lav risiko for hospitalsindlæggelse og død; 5-8 point: moderat risiko; ≥ 9 point: høj risiko.

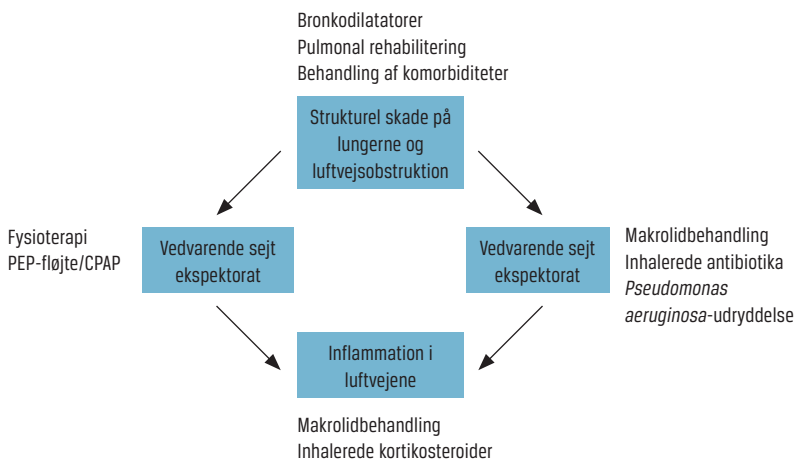
Der kan ved fortsat mistanke om immundefekt eller autoimmun sygdom være behov for yderligere udredning, ofte i samarbejde med en infektionsmediciner. Vurdering med henblik på ciliydskinesi eller cystisk fibrose er en lungemedicinsk specialisopgave. Bronkoskopi kan komme på tale ved udredning for specielle mikrobiologiske agens eller mistanke om intraluminal obstruktion. Endelig kan gastroskopi komme på tale, f.eks. ved mistanke om reflux.

FÆNOTYPER

Sværhedsgraden af sygdommen har stor betydning for behandling og opfølgning [9]. Der findes to metoder til karakteristik af sværhedsgraden af bronkiektasisygdommen, BSI- og FACED-score [10-12]. En undersøgelse af 1.612 patienter [10] viste, at en højere BSI-score (**Tabel 1**) var associeret med flere indlæggelser, exacerbationer og respiratoriske symptomer samt dår-


FIGUR 1

Behandling på baggrund af kliniske resultater og lungefunktion. (Modificeret efter [7]).



CPAP = *continuous positive airway pressure*; PEP = *positive expiratory pressure*.

ligere livskvalitet og fald i lungefunktionen end en lavere BSI-score. Selvom der endnu ikke foreligger behandlingsalgoritmer, hvor man inddrager BSI-testen, bør den anvendes i den daglige klinik. Den kan være rådgivende for, hvor aggressiv behandlingsstrategien bør være, og hvilke patienter der bør følges på specialistniveau.

I et kohortestudie [13] med 1.145 patienter har man på baggrund af tilgængelige data om epidemiologi, demografi og klinik identificeret fire forskellige *clusters* eller kliniske fænotyper. Resultatet er valideret i en kohorte bestående af 120 patienter med bronkiektasi. Disse patienter blev vurderet med hensyn til forskellige inflammationsmarkører (elastase og myeloperoxidase). De fire kliniske fænotyper er: *cluster 1* »pseudomonas«; *cluster 2* »anden kronisk infektion«; *cluster 3* »daglig ekspektoration«; *cluster 4* »tør bronkiektasi«. Med disse *clusters* in mente og sammenholdt med den kendte ætiologiske baggrund og sværhedsgraden af bronkiektasierne kan man »empirisk« individualisere behandlingen. Desværre er der endnu for få tilgængelige data til at koble disse fænotyper med de enkelte sygdomskategorier og behandlingerne i en multidimensional analyse.

Mange patienter, der har KOL med bronkiektasier, vil i sagens natur tilhøre *pseudomonas-cluster*'en sammen med patienter med sygdomme som ciliædyskinesi og cystisk fibrose. *Cluster*'en anden kronisk infektion vil specielt udgøres af patienter med ABPA og sarkoidose med nontuberkuløse mykobakterier. *Cluster*'en daglig ekspektoration vil udgøres af patienter, der har KOL med meget sekret, og den subgruppe af patienter, der har astma med hypersekretion. *Cluster*'en med tør

bronkiektasi kunne udgøres af patienter med systemiske sygdomme som reumatoid arthritis eller inflammatoriske tarmsygdomme og visse patienter med astma.

BETYDNING AF KOMORBIDITETER

Der er p.t. ca. 2.000 patienter i det europæiske bronkiektasiregister, og der foreligger enkelte større, nationale registerundersøgelser. Der er blandt andet foreslået et indeks for ætiologi og komorbiditet ved bronkiektasier på baggrund af et internationalt kohortestudie med 986 patienter [4]. Studiet viser, at væsentlige komorbiditeter som gastroøsofageal refluks, KOL, bindevævssygdomme og pulmonal hypertension medfører overdødelighed. Om der er kausal sammenhæng, eller om overdødeligheden er udtryk for komorbiditetens alvor, er ikke klart. Ligeledes har man i et andet studie påvist en overhyppighed af kardiovaskulær sygdom hos patienter med bronkiektasier [14]. Der er beskrevet særlig sameksistens af bronkiektasier og KOL [15] og af bronkiektasier og reumatoid arthritis [16]. For begge gælder, at der er større dødelighed end hos patienter med idiopatisk bronkiektasisygdom. Om der er tale om selvstændige sygdomsenheder eller samtidig forekomst af selvstændige sygdomme er uafklaret.

BEHANDLING

Generelt rettes behandlingen mod den tilgrundliggende årsag, omend evidensen for behandling er lav. I et arbejde [17] opfordres der til, at man vurderer, hvad der dominerer sygdommen hos den enkelte patient, samt hvilke træk der er behandlelige, og at man behandler derefter.

Basisbehandlingen ved bronkiektasi er lungefysioterapi, oftest også med *positive expiratory pressure*-fløjte eller *continuous positive airway pressure*-behandling (Figur 1 og Tabel 2). Lungerehabilitering har ved mange lungesygdomme vist effekt, og ved bronkiektasi bør det tilbydes ved kendt sameksisterende lungesygdom.

Dernæst rettes behandlingen mod fænotypen. Behandlingsintensiteten afhænger af sværhedsgraden (Figur 2). Middelsvær til svær bronkiektasisygdom eller specielle forhold, f.eks. immundefekter, bør følges op og behandles på en lungemedicinsk afdeling. Operation kan i sjældne, symptomgivende tilfælde være en behandlingsmulighed ved meget lokaliserede bronkiektasier, god lungefunktion og acceptabel almentilstand.

Ved obstruktiv lungefunktionsnedsættelse anvendes der bronkodilaterende midler. Behandling med inhalationssteroider anvendes kun på anden særskilt indikation, primært astma eller KOL. Ved inflammatoriske lidelser som astma eller inflammatorisk tarmsygdom anvendes der relevant antiinflammatorisk behandling. Ved tegn på lungeinfektion skal der be-

TABEL 2

Forslag til mulige behandlinger ved tilstande med bronkiektasier.

Sygdom/tilstand	Behandling					
	fysioterapi	bronkodilaterende inhalationer	inhalationssteroid	immunglobulin	forebyggende antibiotika, p.o.	inhalations-antibiotika
Astma	+	+	+	-	(+)	-
KOL	+	+	(+)	-	(+)	-
Immundefekt	+	-	-	+	(+)	-
Cystisk fibrose	+	-	-	-	(-)	(+)
Infektionsbronkiektasi	+	(+)	-	-	+	+
Systemsygdom Inflammatorisk tarmsygdom, reumatoid arthritis	+	-	+	-	-	-

(+/-) = afhænger af anden særskilt indikation.

handles med relevante antibiotika, som ud fra klinisk erfaring bør gives i højere doser og i længere tid end f.eks. ved KOL, det vil sige omkring 14 dage.

Makrolider i lav dosering har vundet tiltagende indpas i de senere år og har en plads i behandlingen. Makrolider har både antibakteriel og antiinflammatorisk effekt med flere forskellige virkningsmekanismer. Effekten af makrolid ved bronkiektasier er undersøgt i tre randomiserede studier. BLESS-studiet [18] viste begrænset effekt af et års behandling med erythromycin ved bronkiektasier, og i EMBRACE- og BAT-studierne [19, 20] påviste man effekt af azithromycin (500 mg tre gange ugentligt eller 250 mg en gang dagligt) på forekomsten af eksacerbationer. Der var en mindre effekt på antallet af eksacerbationer, men også effekt på *Pseudomonas' quorum sensing*-gener [21], der er medvirkende ved dannelse af biofilm. Dette har også medført stigende anvendelse ved pseudomonasinfektioner som tillæg til den direkte antibakterielle behandling. Den relativt ringe effekt kan skyldes, at behandlingen ikke var rettet mod de »rigtige« fænotyper (hyppige infektioner og behov for antiinflammatorika). En klinisk tilgang, som har vundet indpas er behandling med azithromycin 250 mg hver anden dag i et halvt år med efterfølgende status og vurdering af effekten på antal eksacerbationer, lungefunktion, daglige symptomer og helbredsrelateret livskvalitet. Det er foreslået, at man kan forsøge med profylaktisk behandling ved mere end tre eksacerbationer/år [5]. Der findes ikke noget enkelt svar på, hvordan man skal vurdere behandlingseffekt. Da azithromycin kan påvirke QT-intervallet bør der foretages ekg-undersøgelse før behandlingsstart.

EKSACERBATIONER

Eksacerbation skal tages alvorligt hos patienter med

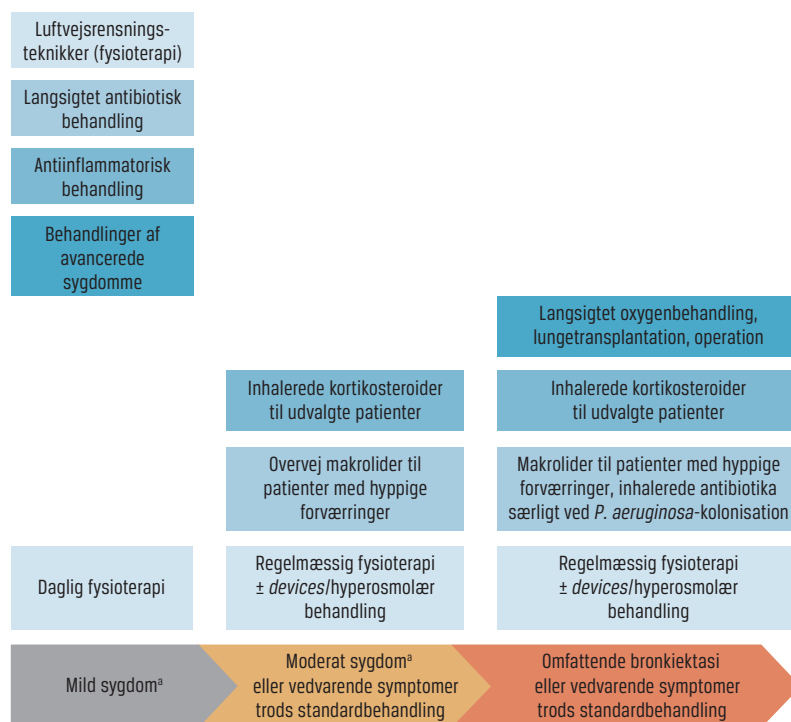
bronkiektasisygdom. Ofte må patienterne indlægges til behandling og afklaring af den udløsende årsag.

KONKLUSION

Resultaterne af flere nye studier tyder på, at man bør

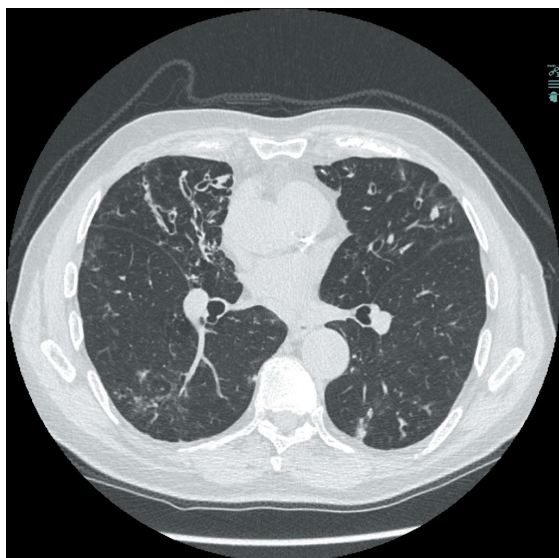
FIGUR 2

Mulige behandlingstiltag på baggrund af sygdomssværhedsgrad vurderet ved Bronchiectasis Severity Index.



a) Jf. Tabel 1.

Højresolutions-
CT-billede af
bronkiektasier.



individualisere behandlingen af bronkiektasier ud fra sværhedsgrad, bagvedliggende årsag og fænotype. Sværhedsgraden bestemt ved BSI kan være vejledende for, om patienten skal følges i almen praksis eller hos en specialist.

SUMMARY

Ole Hilberg, Charlotte Hylgaard, Anders Løkke,
Charlotte Andersen & Peter Lange:

Individualised treatment of patients with bronchoectasis
Ugeskr Læger 2018;180:Vo2180104

Bronchiectasis is characterised by chronic cough, airway inflammation, infection and bronchial dilatation. The disease may lead to impaired lung function and premature death. An underlying inflammatory disease or immunodeficiency may be present, but 40% of the cases are idiopathic. The diagnosis is based on high resolution CT scan. Treatment is aimed at reducing symptoms and risk of exacerbations, and includes antibiotics, bronchodilators and pulmonary rehabilitation. Assessment of disease severity and individual phenotypes may help to modify treatment strategies in the future.

KORRESPONDANCE: Ole Hilberg. E-mail: ole.hilberg@rsyd.dk

ANTAGET: 3. oktober 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. december 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(suppl 1):i1-i58
2. Chalmers JD, Crichton M, Goeminne PC et al. The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC): experiences from a successful ERS Clinical Research Collaboration. *Breathe (Sheff)* 2017;13:180-92.
3. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1764-70.
4. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multi-centre cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:969-79.
5. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017;50:1700629.
6. Quint JK, Millett ER, Joshi M et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:186-93.
7. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015;45:1446-62.
8. McDonnell MJ, Ahmed M, Das J et al. Patterns of disease in patients with middle-lobe predominant bronchiectasis. *Respiration* 2017;93:406-14.
9. Poppelwell L, Chalmers JD. Defining severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:249-62.
10. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC et al. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax* 2016;71:1110-8.
11. Saleh AD, Hurst JR. How to assess the severity of bronchiectasis. *Eur Respir J* 2014;43:1217-9.
12. Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014;43:1357-67.
13. Aliberti S, Lonni S, Dore S et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:1113-22.
14. Navaratnam V, Millett ER, Hurst JR et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax* 2017;72:161-6.
15. Hurst JR, Elborn JS, de Soyza A, BRONCH-UK Consortium. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;45:310-3.
16. de Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC et al. Bronchiectasis rheumatoid overlap syndrome (BROS) is an independent risk factor for mortality in patients with bronchiectasis: a multicentre cohort study. *Chest* 2017;151:1247-54.
17. Agusti A, Bel E, Thomas M et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9.
18. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1260-7.
19. Wong C, Jayaram L, Karalus N et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660-7.
20. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251-9.
21. Burr LD, Rogers GB, Chen AC et al. Macrolide treatment inhibits *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1697-703.