

Emne: <b>Non-cystisk fibrose bronkiektasier</b>	Dato: 1.9.2017	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Barbara Bonnesen Bertelsen, Tina Nørregaard Gissel, Andrea Browatzki, Ulla Møller Weinreich.	Dato for revision: 1.12.2019	Sider: 5

### 1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Bronkiektasier er en irreversibel tilstand af abnorm dilatation af luftvejene, sædvanligvis associeret med fortykkelse af mukosa, slimpropper og varierende grader af inflammation. Tilstanden kan være lokal eller udbredt.

Der findes ikke sikre tal for forekomsten af bronkiektasier. Med den forbedrede diagnostik i form af HRCT af thorax stilles diagnosen tidligere i forløbet og hyppigere. Antallet af svære kliniske tilfælde er aftagende, grundet behandling med antibiotika og forbedring i befolkningens sundhedstilstand. I Danmark var under 2 ud af 100.000 alders standardiserede hospitalsindlæggelser i 2011-2012 på grund af bronkiektasier.

### 1.2. ÆTIOLOGI

#### 1.2.1. Patologi

Bronkiektasier opstår som følge af en inflammatorisk kaskade. Udviklingen er endnu ikke helt klarlagt, men den er tilsyneladende forårsaget af en neutrofil inflammatorisk kædereaktion med en høj grad af cytokin- og elastaseaktivitet. Dette medfører destruktion af cilier og bronkievæg, nedsat mukociliær drænage og øget mukusproduktion, samt efterfølgende strukturel skade. Lungeparenkymet peribronkialt og distalt for forandringerne kan blive destrueret sekundært til bronkiektasier. Det neutrofile bakteriedrab er kompromitteret, hvilket øger risikoen for kronisk bakteriel kolonisation. Traktionsbronkiektasier opstår på baggrund af mekanisk forvriddning af luftvejene som følge af fibrose, som medfører dilaterede luftveje. Immunologien er således ikke afficeret på samme vis som ovenfor beskrevet, men på grund af rigiditeten i det omkringliggende lungevæv bliver mukusdrængen også her kompromitteret.

#### 1.2.2. Patogenese

Bronkiektasier kan udvikles sideløbende med mange forskellige tilstande eller være idiopatiske. Forandringerne ses hyppigt ved cystisk fibrose (CF) og derfor opdeles bronkiektasier ofte i CF- og non CF bronkiektasier. CF-bronkiektasier adresseres ikke i denne instruks. De hyppigste årsager til non-CF bronkiektasier gennemgås nedenfor.

- **Arvelige:**

Primær ciliær dyskinesi er en autosomal recessiv lidelse, som afficerer dynein og medfører defekt ciliefunktion med nedsat mukociliær drænage til følge. Her fører langvarig og underbehandlet infektion fører til udvikling af bronkiektasier.

Alfa-1-antitrypsin mangel er associeret med en overhyppighed af bronkiektasier. Patogenesen er ukendt.

Polycystisk nyresygdom er associeret med en overhyppighed af bronkiektasier. Patienterne har ofte samtidig ciliedefekt.

- **Ved kongenite malformationer:**

Williams-Campbell syndrom. Manglende brusk i luftvejene medfører mekanisk obstruktion og behandlingsresistente infektioner, med udvikling af bronkiektasier til følge.

Yellow-nail syndrome er associeret med en overhyppighed af bronkiektasier. Sammenhængen er ikke kendt, men patienterne har stort set altid samtidig kronisk sinusitis.

Marfans syndrom er associeret med en overhyppighed af bronkiektasier. Bronkiektasier opstår med baggrund i patienternes bindevævsdefekt.

- **Efter primær infektion med bakterier/virus:**

*Klebsiella species*

*Staphylococcus aureus*

*Mycobacterium tuberculosis kompleks*

*Mycobacterium spp.*

*Mycoplasma pneumonia*

*Bordetella pertussis*

Morbillivirus

Influenzavirus

Herpesvirus

Humant immundefekt virus (HIV)

Respiratorisk syncytialvirus

Adenovirus.

- **Ved allergisk bronkopulmonal aspergillose**

Patogenesen er muligvis betinget af den immunologiske reaktion i kombination med luftvejsobstruktion på grund af svampehyfer.

- **Efter bronkial obstruktion:**

Endobronkiale tumorer

Stenose

Tryk fra hilære lymfeknuder

Fremmedlegemeaspiration

Mellemlapssyndromet, som følge af en abnorm vinkling af højre mellemlaps segmentbronkus

førende til obstruktion.

- **Ved immundefekt-tilstande:**  
Common variable immune deficiency  
IgG subklasse defekter

- **Med relation til autoimmune sygdomme:**

Rheumatoid arthritis (Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome, BROS)  
Sjögrens syndrom  
Ankyloserende spondylitis  
Inflammatorisk tarmsygdom  
Mikroskopisk polyangitis

- **Med relation til andre lungesygdomme.**

Astma  
Kronisk obstruktiv lungesygdom  
Fibrose (ofte traktionsbronkiektasier)

- **Idiopatiske bronkiektasier**  
Udgør cirka 20-40% af alle tilfælde.

### 1.3. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

#### 1.3.1. Stabil fase

Mange patienter henvises til lungemedicinske ambulatorier med vedvarende eller hyppige luftvejsinfektioner eller mistanke om forværring af underbehandlet KOL og astma. De klassiske manifestationer af bronkiektasier er kronisk produktiv hoste med større eller mindre mængder ekspektorat, stedse eller intermitterende mukopurulent. Patienterne har ofte samtidig rhinosinuitis. Store mængder sejt sekret, nærmest afstøbninger af bronkierne, kan indikere svampeinfektion. Hæmoptyse er almindeligt, oftest blot som blodtingering af det mukopurulente slim, men massive, livstruende hæmoptyse kan forekomme. Respiratorisk piben og pleurale smerter forekommer forholdsvis hyppigt. Ved udbredte bronkiektasier kan væggtab og dyspnø forekomme. Symptomerne kan progrediere til respirationsinsufficiens. Op imod 80 % af alle patienter med bronkiektasier er koloniserede med potentielt patogene bakterier i stabil fase, hyppigst *Hæmophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* og *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 1.3.2. Exacerbationer

En exacerbation defineres som en forværring af lokale symptomer (hoste, volumen af ekspektorat, ændring i viskositeten af ekspektoratet, mere puslignende ekspektorat, hvæsende vejtrækning, åndenød og eventuelt hæmoptyse) samt eventuelle systemiske symptomer. En exacerbation kan skyldes såvel ny infektion som opblussen af kronisk infektion, og der er ikke nødvendigvis påvirkede infektionsparametre eller feber forbundet med en exacerbation.

Hyppigheden af exacerbationerne er associeret til sværhedsgraden af bronkiektasierne, og patienter med lav lungefunktion (FEV1 < 30 % i stabil fase), hyppige (>4/år) infektioner, og/eller nylig infektion (< 3 måneder) har høj risiko for *Pseudomonas*-kolonisation.

### 1.4. UDREDNING

Diagnosen bør overvejes hos alle patienter med vedvarende hoste, især hvis den er produktiv og patienter med hyppige nedre luftvejsinfektioner.

#### 1.4.1. Klinisk undersøgelse

De kliniske fund er diffuse, og kan være svære at skelne fra andre lungesygdomme. Hyppigst finder man ved stetoskopi normale forhold, krepitation, ronchi eller piben. I sjældne tilfælde ses trommestiksfigre, som dog er et fund der altid bør føre til yderligere udredning. Anamnese og inspektion med fokus på sameksisterende øvre luftvejssymptomer og eventuelle bindevævs lidelser eller autoimmune lidelser.

#### 1.4.2. Paraklinik

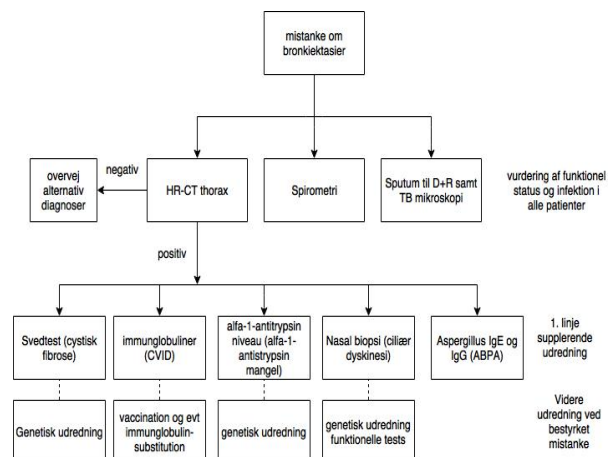
Diagnosen stilles på baggrund af HR-CT.

##### 1.4.2.1 Standardudredning

HR-CT scanning af thorax og spirometri med reversibilitetstest samt, eventuel bronkial provokationstest. I de tidlige stadier af sygdommen kan lungefunktionen være normal, men ved sværere sygdom ses obstruktion på grund af nedsat flow gennem de små luftveje på grund af kronisk inflammation og eventuelt med restriktivt præg på grund af arvæv). Blodprøver (CRP, IgA, IgM, IgG og subklasser, og eventuelt Aspergillus titre), og undersøgelse for mykobakterier og svampe, som typisk kræver særskilt mikrobiologisk rekvisition. Ved samtidig rhinosinuitis bør patienten henvises til øre-næse-halslæge. Ved gastroøsofageal reflux overvej gastroskopi.

##### 1.4.2.2 Yderligere udredning

Udvidet LFU, blodprøver i henhold til mistænkt grundmorbus, eventuelt CT af bihuler samt bronkoskopi med BAL og biopsier, se figur 4.



Figur 1: Flow-chart for udredning af bronkiektasier i henhold til ERS monografi

### 1.4.3. Billeddiagnostik

HR-CT bør foretages med 1 mm snit med en scanningstid på maksimum 1 sekund.

Definition:

- Den indre diameter af bronkus skal være større end diameteren af tilstødende arterie
- Der skal være manglende indsnævring af det bronkiale volumen over mere end 2 cm og/eller synlige bronkier < 2 cm fra pleura.

Sværhedsgrad af bronkiektasier kan klassificeres efter tabel 1.

Fortykkede bronkievægge, som kan ses når bronkus er luftfyldt fortolkes sommetider som et forstadium til bronkiektasier.

Kategori	Score			
	0	1	2	3
Udbredelse bronkiektasier	Fraværende	Mild (diameter af lumen lidt større end diameter af nærliggende blodkar)	Moderat (diameter af lumen 2-3 gange diameter af nærliggende blodkar)	Svær (diameter af lumen > 3 gange diameter af nærliggende blodkar)
Peribronkial fortykning	Fraværende	Mild (vægtøkelse magen til diameter af nærliggende blodkar)	Moderat (vægtøkelse > diameter af nærliggende blodkar, og < 2 gange så stor)	Svær (vægtøkelse < dobbelt så stor som diameter af nærliggende blodkar)
Omfang af bronkiektasier	Fraværende	Tilstede i 1 - 5 segmenter	Tilstede i 6 - 9 segmenter	Tilstede i > 9 segmenter
Mucus-propdannelse	Fraværende	Tilstede i 1 - 5 segmenter	Tilstede i 6 - 9 segmenter	Tilstede i > 9 segmenter
Sacculationer eller abscesser	Fraværende	Tilstede i 1 - 5 segmenter	Tilstede i 6 - 9 segmenter	Tilstede i > 9 segmenter
Involvering af forgreninger	Fraværende	Ud til den 4.	Ud til den 5.	Ud til den 6. og distalt herfor
Bullae Antal	Fraværende	Unilateralt Ikke > 4	Bilateralt Ikke > 4	Tilstede > 4
Emfysem	Fraværende	Tilstede i 1 - 5 segmenter	Tilstede i > 5 segmenter	
Kollaps eller konsolidering	Fraværende	Subsegmental	Segmental / lobær	

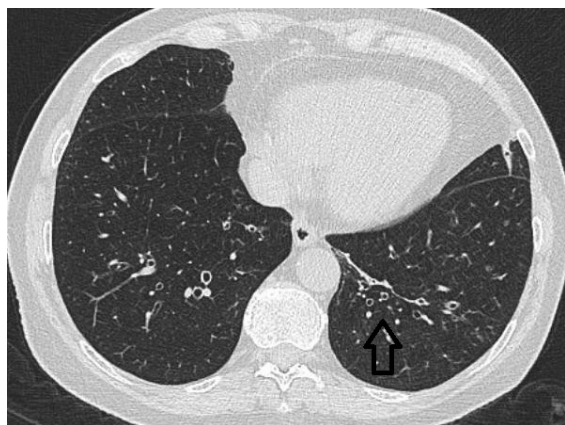
Tabel 1: Klassifikation af sværhedsgrad af bronkiektasier

Bronkiektasierne kan inddeles i cylindriske, varikøse, eller, mindre hyppigt, cystiske. Forandringerne kan findes i alle lapper og beskrives som diffuse eller unilateralt.

#### 1.4.3.1. Cylindriske bronkiektasier

Billedet af en luftfyldt bronkus og tilstødende kar beskrives ofte som en signetringskonfiguration.

Mukøst udtamponerede bronkier vil derimod ofte fremtræde som noduli (tree-in-bud).



Figur 2: Cylindriske bronkiektasier.



Figur 3: Tree in bud

#### 1.4.3.2. Varikøse bronkiektasier

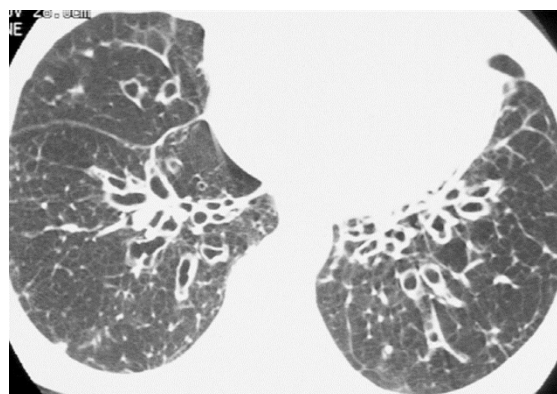
Varikøse bronkiektasier karakteriseres ved fokale konstriktioner i ellers dilaterede luftveje, og vil derfor billeddiagnostisk kunne fremtræde som perler på en snor. Det kan være svært at skelne varikøse og cylindriske bronkiektasier på tangentielle snit, differentieringen vil ofte afhænge af snitretningen.



Figur 4: Varikøse bronkiektasier.

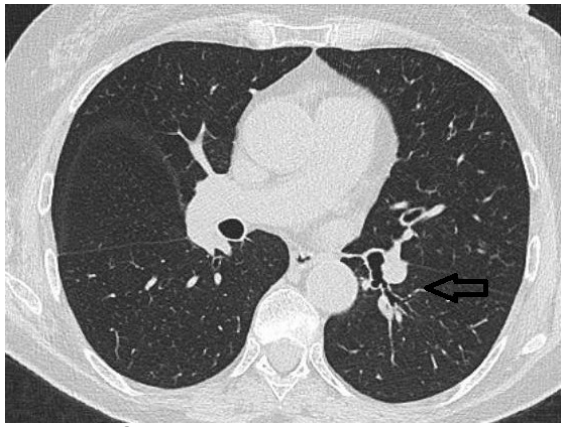
#### 1.4.3.3. Cystiske bronkiektasier

Cystiske bronkiektasier fremstår oftest tyndvæggede og luftfyldte men kan være delvist mukusfyldte og derfor have væskespejl. Ofte har de mistet den direkte relation til nærliggende kar. Dette kan give et lidt anderledes billede, hvor øvrige cystiske lungesygdomme må overvejes.



Figur 5a: Cystiske bronkiektasier.





Figur 5b: Sakkulære bronkiektasier

Kronisk inflammation vil forårsage forandringer længere distalt i bronkiesystemet og vil i givet fald kunne ses som bronkiektasier i de ydre 2 cm af lungen.

I sygdommens slutstadier har den inflammatoriske proces ofte forårsaget diffus parenkymatøs forandring af lungevævet, hvilket kan reducere volumen af mellem og underlapper markant, alternativt føre til total lobær atelektase.

#### 1.4.4. Prioritering af udredningsforløb

Med henblik på prioritering af udredningen henvises til Figur 1.

### 1.5. BEHANDLING

Den vigtigste opgave er at forhindre forværring af bronkiektasierne og at bryde den onde cirkel med mukusstagnation og infektioner. Såfremt en tilgrundliggende sygdom kan identificeres skal behandlingen følge relevante retningslinjer i denne sammenhæng.

Målet med behandlingen af bronkiektasier er

- Forbedring af mukusdrænage
- Begrænsning, eradikation eller forebyggelse af bakteriel kolonisation af luftvejene
- Reduktion af inflammationen i luftvejene
- Forbedring af funktionsniveau og livskvalitet.

#### 1.5.1. Rygestop

Patienter som er aktive rygere og som kan motiveres til forsøg på rygestop skal henvises til rygestopbehandling på konventionel vis.

#### 1.5.2. Forebyggende behandling

- God hånd- og mundhygiejne.
- Instruktion i PEP-fløjte samt fysisk træning.
- LABA/SABA behandling kan bruges ved tegn på obstruktiv sygdom. Der er ikke bevist effekt, men det bruges ofte til patienter med dyspnø. Hvis patienterne angiver bedring med det, giver det god mening at fortsætte det.
- Inhalationssteroid er ikke rutinebehandling af bronkiektasier, men anbefales ved relevant lungemedicinsk komorbiditet eller inflammatorisk

tarmsygdom.

- Influenza vaccine årligt og pneumokokvaccine med ca. 5 års interval.

#### 1.5.3. Andre behandlingsforslag

- Mukolytika: Der er ikke sikker effekt af hverken orale mukolytika eller inhalede mukolytika, men de kan bruges såfremt patienten vurderes at have effekt heraf. Mannitol inhalationer har slimløsende effekt, men der er bivirkninger såsom bronkospasme, som kan være meget generende for patienten.
- Rekombinant DNase (Pulmozyme) bør ikke bruges hos patienter med bronkiektasier uden cystisk fibrose.
- Kirurgi anvendes sjældent og kun ved helt lokaliseret sygdom. Ved hyppig hæmoptyse kan overvejes embolisering.

#### 1.5.4. Profylaktisk antibiotisk behandling

Langtidsbehandling med antibiotika anbefales ikke som rutine, men hos udvalgte patienter i speciallægeambulatorium (tre eller flere exacerbationer per år eller øget morbiditet) kan profylaktisk antibiotika overvejes.

- Makrolid-antibiotika, eksempelvis Azithromycin 250 mg x 1 mandag, onsdag og fredag hver uge) kan anvendes i denne sammenhæng.

Langtidsbehandling med antibiotika hos patienter med infektion med *Pseudomonas aeruginosa* er der begrænset evidens for, og behandlingen skal konfereres med lokale mikrobiologer og lungemedicinere. Eksempler på regimer:

- Colistin (1-2 mio. IE x 2 dgl). Colistin kan bruges allerede fra første exacerbation med *Pseudomonas aeruginosa*. Der ydes enkelt tilskud til Colistin efter anden exacerbation.
- Tobramycin (300 mg x 2 dagligt i 4 uger).
- Gentamicin (40 mg x 2 dagligt i 3 dage).
- Tobramycin inhaleret (300 mg x 2 dagligt i 4 uger – 6 måneder).

#### 1.5.5. Behandling af akut exacerbation

Antibiotisk behandling gives efter lokal antibiotika instruks samt efter dyrkningsfund i ekspektorat. Empirisk behandling bør altid dække *H. influenzae*, (amoxicillin, amoxicillin med clavulansyre eller pondocillin) og behandlingsvarigheden er 10 dage ved brug af ovennævnte præparater. Ved infektion med *Pseudomonas aeruginosa* bør patienten initialt søges eradikeret med 14 dages to-stofbehandling inkluderende bakteriedræbende antibioticum. Empirisk behandling kunne eksempelvis være piperacillin med tazobactam, 4g x 4 samt ciprofloxacin 500 mg x 2. Behandling tilrettes efter resistenssvar. Selvbehandling ved symptomer på exacerbation er en mulighed, se afsnit

1.6.3. Ved exacerbationer bør tillige tilstræbes øget drænage ved hjælp af fysioterapi og PEP-fløjte.

## 1.6. EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Der findes ingen evidensbaserede retningslinjer for opfølgingsprogrammer for patienter med bronkiektasier. Nedenstående må derfor ses som et forslag til et kontrolprogram.

1.6.1. *Patienter med anden tilgrundliggende sygdom, se venligst afsnit 1.2.*

Bør følges i henhold til gældende retningslinjer for disse med særlige hensyn til komplikationer grundet bronkiektasier.

### 1.6.2. Overordnet strategi

En kombination af planlagte kontroller og symptombetinget kontakt, hvor hyppigheden afhænger af om patienten er i profylaktisk antibiotisk behandling.

#### 1.6.2.1. Kontroller uden profylaktisk antibiotisk behandling

Årlige planlagte kontroller med

- Spirometri.
- CRP og leukocytter.
- Ekspektorat til dyrkning og resistens.
- Billeddiagnostiske undersøgelser er ikke nødvendigvis indiceret.

#### 1.6.2.2. Kontroller med profylaktisk antibiotisk behandling

Planlagte kontroller med øget hyppighed under hensyntagen til den enkelte patients behov og morbiditet.

Biokemisk bør undersøgelsesprogrammet tilføjes undersøgelser relateret til bivirkningsprofilen af det valgte profylaktiske antibiotika.

- Spirometri.
- CRP og leukocytter.
- Ekspektorat til dyrkning og resistens.
- Billeddiagnostiske undersøgelser er ikke nødvendigvis indiceret.
- Makrolid: ALAT, LDH, basisk fosfatase, amylase, Na, K, kreatinin, CRP, leukocytter, trombocytter og EKG. Ved langtidsbehandling bør foretages audiologisk kontrol, da der er øget risiko for høretab og tinnitus.
- Tobra- og Gentamycin: Hgb, Trombocytter, Leukocytter og differentialetælling, kreatinin og karbamid, ALAT, LDH, basisk fosfatase.

#### 1.6.3. Symptombetinget kontakt

- CRP og leukocytter.
- Ekspektorat til dyrkning og resistens.
- Konventionel røntgen af thorax.

#### 1.6.4 Scoringssystemer:

Der findes flere scoringssystemer, der kan bruges til at vurdere patientens risiko for mortalitet samt morbiditet. Bronchiectasi Severity Index (BSI) har prædiktionsværdi i forhold til exacerbationer og er på nuværende tidspunkt

det eneste scoringssystem, der er oversat til, og valideret på dansk.

## 1.7 PROGNOSE

Prognosen for patienter med bronkiektasier varierer, men der er øget morbiditet og mortalitet hos patienter med hyppige exacerbationer, systemisk inflammation, faldende lungfunktion og persisterende kolonisering med især *Hæmophilus Influenzae* og *Pseudomonas aeruginosa*.

## REFERENCER:

1. The European Respiratory Society and the European Lung Foundation. The European Lung White Book. Respiratory Health and Disease in Europe. 2017
2. ERS monograph, Bronchiectasis, nr. 52, 2011
3. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M: Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. The Cochrane library 2007: issue 4, 2007.
4. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005; 26: 1138-1180.
5. ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM: Treatment of bronchiectasis in adults. BMJ 2007; 335: 1089-1093.
6. Barker AF: Bronchiectasis. N. Engl. J. Med. 2002; 346 (18): 1383-1393.
7. Cole P, Flower CDR, Lavender JP: Clinical and imaging Aspects of Bronchiectasis. 242-252.
8. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and Long-Term Antibiotic Treatment Reduces Airway and Systemic Inflammation in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186 (7) 657-665.
9. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Molecular immunology. 2013. 55: 27-34.
10. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. State of the art: management of bronchiectasis in adults. 2015. Eur. Respir. J. 45 (5): 1446 – 1462.
11. Koser U, Hill A: What's new in the management of adult bronchiectasis? 2017. F1000Res. 20 (6): 527.
12. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, Stew-

- ard R, Button BM, Thompson BR, Holland AE. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. 2017. *Respirology*. 22 (6): 1084-1092.
13. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 189(8):975-82.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: inhaled tobramycin. 2017
15. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M *et al*. European Crohn's and Colitis Organisation. 2016. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239-54.
16. British Thoracic Society. Definition of exacerbation.