

## Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: <b>Bronkiektasier</b>	Dato: 14.10.2008	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Michael Perch, Jens Korsgaard, Ulla Møller Weinreich	Dato for revision: 14.10.2010	Sider: 4

### 1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Bronkiektasier er en irreversibel tilstand af abnorm dilatation af luftvejene. Tilstanden kan være enten lokal eller udbredt.

Der findes ikke sikre tal for forekomsten af bronkiektasier. De svære kliniske tilfælde er i aftagende, men diagnosen stilles hyppigere på grund af forbedret radiologisk diagnostik i form af CT-scanninger.

### 1.2. ÆTIOLOGI

#### 1.2.1. Patofysiologi

Bronkiektasier er at betragte som en komplikation til forskellige tilstande, hvoraf de erhvervede er langt hyppigere end kongenitte. Den abnorme dilatation i bronkievæggen skyldes destruktion af de muskulære og elastiske komponenter. Det viser sig som transmural inflammation, arvæv, ulceration eller ødem.

Bronkiektasier opstår hyppigst som følge af en insuffICIENT behandlet infektion, evt. på baggrund af kompromitteret drænage fra bronkierne, luftvejsobstruktion, eller på baggrund af værtens eget immunologiske respons.

De anatomiske forandringer i bronkierne medfører sekret stagnation, hvilket giver grobund for bakteriel kolonisering og infektion, der atter kan forårsage yderligere destruktion. Det er ikke usædvanligt at lungeparenkymet peribronkialt og distalt for disse forandringer bliver destrueret sekundært til bronkiektasierne.

#### 1.2.2. Ætologi

De hyppigste kongenitte årsager til bronkiektasier er cystisk fibrose, ciliær dyskinesi og alfa-1-antitrypsin mangel. Cystisk fibrose (CF) skyldes en mutation i CF transmembran konduktans proteinet og afficerer de exokrine kirtler. Primær ciliær dyskinesi er en autosomal recessiv lidelse, som afficerer dynein og medfører en defekt ciliefunktion.

Man kan konstatere en overhyppighed af bronkiektasier hos patienter med alfa-1-antitrypsin mangel, uden at der kan påvises en direkte sammenhæng.

Primær nekrotiserende infektion kan forårsages af adskillige patogener, hvoraf følgende bakterier og vira traditionelt er relateret til bronkiektasier: *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* samt *Mycobakterium spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, morbilli, influenza, herpesvirus, humantimmundefektvirus (HIV), respiratorisk syncytialvirus og adenovirus.

Bronkial obstruktion, som følge af endobronchiale tumorer, stenose, tryk fra hilære lymfeknuder eller fremmedlegeme aspiration kan føre til lokaliserede bronkiektasier. En særlig form af dette er mellem-laps syndromet, der skyldes en abnorm vinkling af højre mellemlaps segment bronkus, førende til obstruktion.

Allergisk bronkopulmonal aspergillose er ledsaget af en hypersensitivetsreaktion overfor inhaleret *Aspergillus* antigen. Den immunologiske reaktion og luftvejs-obstruktion med svampehyfer menes at resultere i bronkiektasier.

Immundefekte tilstande er som oftest medfødte omend sjældne. Disse kan potentielt behandles og er derfor vigtige. Hyppigst er hypogammaglobulinæmi, der viser sig ved recidiverende sinusitis og luftvejsinfektioner. HIV medfører en immunologisk dysfunktion der i sig selv kan føre til bronkiektasier, udover recidiverende infektioner.

Kongenitte anatomiske malformationer som Williams-Campbell syndrom, og Yellow-nail syndrom kan alle lede til bronkiektasier.

Autoimmune sygdomme, som rheumatoid arthritis, Sjögrens sygdom, ankyloserende spondylitis og inflammatorisk tarmsygdom kan være ledsaget af bronkiektasier.

Omtrent 25 % af patienterne har imidlertid idiopatisk sygdom.

Traktionsbronkiektasier på baggrund af mekanisk forvriddning af luftvejene som følge af fibrose medfører dilaterede luftveje.

### 1.3. SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

De klassiske manifestationer af bronkiektasier er kronisk produktiv hoste med mucopurulent slim i større eller mindre mængder. Hæmoptyse er almindeligt, oftest blot som blodtingering af det mucopurulente slim, men massive og livstruende hæmoptyser kan forekomme. Respiratorisk piben og pleurale smerter forekommer forholdsvis hyppigt. Ved udbredte bronkiektasier kan væggtab og dyspnø forekomme.

Karakteristisk er exacerbationer med øget og ændret mucopurulent sekret, almen utilpashed, træthed og subfebrilia samt tiltagende dyspnø.

## 1.4. UDREDNING

### 1.4.1. Klinisk undersøgelse

Mange af ovenstående symptomer er diffuse, og kan være svære at skelne fra symptomer på associerede sygdomme som for eksempel KOL. Det samme er tilfældet for de kliniske fund, der ofte er uspecifikke eller relaterede til grundsygdommen. Hyppigst finder man ved stetoskopi normale forhold eller lokaliseret krepitation, ronchi eller piben. Clubbing kan være til stede, men er ikke patognomonisk.

### 1.4.2. Paraklinik

Standardudredning:

Spirometri evt. med reversibilitet, HR-CT scanning af thorax, blodprøver (CRP, Hb, LKC og differentialtælling, TRC, IgA, IgM, IgG og subklasser), ekspektorat D+R.

Evt. yderligere udredning:

Udvidet lungefunktion

Blodprøver: Aspergillus titer (galactomananbindende antigen),  $\alpha$ -1-antitrypsin, IgM-RF, ANA, ANCA, IgE, RAST for aspergillus, ACE, udvidet immunudredning

Bronkoskopi: med BAL (bakteriologi, mykobakterier, svampe)

Diverse: cystisk fibrose (svedtest, gentest), cilær dyskinesi (sakkarintest, nasal NO, mucociliær cæearance, næseslimhindebiopsi)

### 1.4.3. Billeddiagnostik

Konventionelt røntgen af thorax, vil kun i et fåtal af tilfældene vise specifikke patologiske forandringer.

Bronkiektasier diagnosticeres med HR-CT scanning.

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
- Der er synlige bronkier < 2 cm fra pleura.

Bronkiektasierne kan inddeles i cylindriske, varikøse, eller mindre hyppigt, cystiske. Forandringerne findes oftest i under- og mellemlapper. Eventuelt udføres CT af sinus hos patienter med sinusitis symptomer.

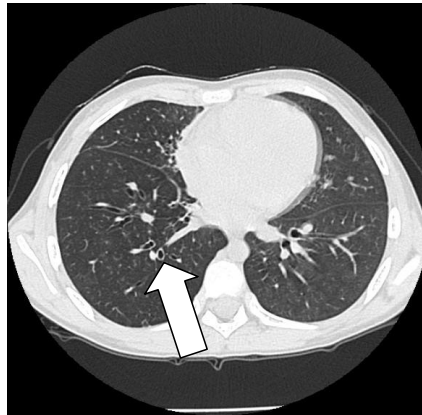
#### 1.4.3.1. Billeddiagnostisk tolkning og inddeling

Som overfor anført er der definatorisk tale om bronkiektasier, når den indre diameter af bronkus er større end tilstødende arteries diameter. Dette kræver, hvis strukturerne er skråt skåret, stor omhu med nøjagtig udmåling af den direkte tilstødende arteries mindste diameter. Såfremt bronkus er luftfyldt, vil man ofte kunne se bronkiewæggen fremstå som fortykket, uden at der dog foreligger nogen standardiseret udmåling af dette.

#### 1.4.3.2. Cylindriske bronkiektasier

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

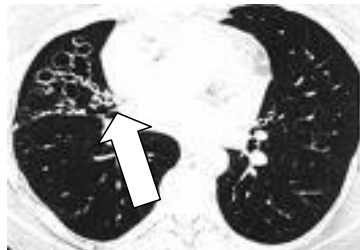
Mucøst udtamponerede bronkier vil derimod ofte fremtræde som noduli (tree-in-bud).



Figur 1: Cylindriske bronkiektasier. Pilen markerer en signetrings-konfiguration.

#### 1.4.3.3. 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 snit-retningen.



Figur 2: varikøse og cystiske bronkiektasier. Pilen markerer varikøse perler på snor.

#### 1.4.3.4. Cystiske bronkiektasier

Cystiske bronkiektasier fremstår oftest tyndvæggede, og luftfyldte men kan være delvist mucusfyldte 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 3: Cystiske 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.

## 1.5. BEHANDLING

Såfremt en tilgrundliggende sygdom kan identificeres skal behandlingen følge relevante retningslinjer. Med hensyn til behandling af selve bronkiektasi-sygdommen er de vigtigste formål ved behandling at forebygge infektioner samt at give antibiotisk behandling ved akut forværring.

### 1.5.1. Forebyggende behandling

Instruktion i stillingsdrænage i kombination med PEP-fløjte anvendes ofte og med subjektiv symptomlindring hos patienterne. Der er ikke dokumentation af effekt af dette i kontrollerede undersøgelser specifikt for bronkiektasi-sygdom.

Influenzavaccination hvert efterår reducerer blandt andet hyppigheden af akutte eksacerbationer hos patienter med KOL. Effekten ved bronkiektasier er ikke dokumenteret, men bør, pga. den kroniske lungesygdom, nok anbefales.

Tilsvarende er det vist at pneumokokvaccination hos andre patientkategorier ikke ændrer hyppigheden af, men reducerer risikoen for svære pneumokok-infektioner med sepsis.

### 1.5.2. Profylaktisk antibiotisk behandling

Profylaktisk antibiotisk behandling med lav dosis antibiotika til patienter med hyppige exacerbationer (>4 per år).

De anvendte regimer omfatter

- Azithromycin 250 mg x 1 mandag, onsdag og fredag hver uge
- Kombination af sulfamethizol og trimetoprim (400/80 mg 1 dagligt)
- *Pseudomonas* infektion behandles med inhalation af eksempelvis Colistin (1-2 mio IE x 2 dgl) eller Tobramycin (300 mg x 2 dagligt i 4 uger) eller Gentamicin (40 mg x 2 dagligt i 3 dage). Forud for påbegyndelse af inhalationsbehandlingen bør foreligge 3 resultater fra ekspektoratprøver foretaget over minimum 3 måneder. Der bør søges enkelttilskud til behandlingen.

Behandlingens primære formål er at reducere mængden af bakterier i luftvejssekret og derved hyppigheden af akutte exacerbationer. Sekundære formål er begrænsning af inflammation i luftvejene.

### 1.5.3. Behandling af akut forværring

Da op imod 80 % af alle patienter med bronkiektasier er koloniserede med potentielt patogene bakterier i stabil fase, er definitionen af den akutte forværring en ren klinisk diagnose (øget dyspnø,

øget ekspektorat mængde, øget ekspektorat purulens og eventuelt almensymptomer). Tilsvarende gælder at den potentielt patogene bakterieflora har en anden fordeling hos patienter med bronkiektasier, hvor den hyppigst isolerede bakterie er *Hæmophilus influenzae*. 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.

Relevant antibiotikavalg ved akut forværring er primært penicillinpræparat med dækning overfor gram negative bakterier. Amoxicillin med clavulansyre ved mistanke om  $\beta$ -lactamaseproducerende bakterier. Ved *Pseudomonas* infektion er førstevalget quinolon, hvor specielt ciprofloxacin er velegnet. Ved kronisk infektion med *Pseudomonas aeruginosa* bør der altid gives to-stofs antibiotikabehandling, f.eks. Ciproxin og Pippetacilin/Tazobactam eller Genta/Tobramycin.

### 1.5.4. Andre behandlingsforslag

Inhalationssteroid: Såfremt patienten har en grundsygdom der kræver corticosteroid skal denne behandling selvfølgelig fortsætte. Corticosteroid har ingen plads i behandlingen af idiopatiske bronkiektasier.

$\beta$ 2-agonist: Der findes ingen kontrollerede studier vedrørende effekten af korte eller langtidsvirkende beta-2-agonister på bronkiektasier.

Mucolytika: Der foreligger ingen dokumenteret effekt af hverken orale eller inhalerede mucolytika. Ved non-cystisk fibrose bronkiektasier er der studier, der tyder på en mulig skadelig effekt af Pulmozyme.

Mannitol er endnu på eksperimentel plan, men lovende som mucolytika.

Kirurgi anvendes sjældent og kun ved helt lokal sygdom.

## 1.5. EFTERBEHANDLING OG KONTROL

Der findes ingen evidensbaserede retningslinjer for opfølgingsprogrammer for patienter med bronkiektasier.

Nedenstående må derfor ses som et forslag til et kontrolprogram.

### 1.5.1. Patienter med anden tilgrundliggende sygdom, se venligst ætiologi.

Bør følges i henhold til gældende retningslinjer for disse og med særlige hensyn til komplikationer herunder tilstedeværelsen af bronkiektasier.

### 1.5.2. Overordnet strategi

Hos bronkiektasi-patienten som ikke er i profylaktisk antibiotikabehandling kan man vælge en kombination af planlagte kontroller og symptombetinget kontakt.

### 1.5.3. Planlagte kontroller

Hyppigheden afhænger af om patienten er i profylaktisk antibiotikabehandling eller ej. Ved den planlagte kontrol bør følgende undersøgelser udføres.

#### 1.5.3.1 Lungefunktion

Patienterne bør have foretaget spirometri årligt for at følge et eventuelt fald i lungefunktionen.

#### 1.5.3.2. Billeddiagnostik

Rutinmæssig billeddiagnostik bør, når diagnosen er stillet, ikke være nødvendig i stabil fase. Konventionel røntgen af thorax kan tages i forbindelse med exacerbationer.

#### 1.5.3.3. Biokemiske undersøgelser

Eventuelt tages CRP, leukocytter og hæmoglobin som basisprøver. Hos den antibiotika-behandlede patient, se nedenfor.

#### 1.5.3.4. Mikrobiologisk

Patienten kan følges med årlige ekspektorat undersøgelser foretaget i stabil fase for at følge eventuel kronisk kolonisation og resistensudvikling.

#### 1.5.3.5. Patienter i profylaktisk antibiotikabehandling

Hos patienter i profylaktisk antibiotikabehandling bør den planlagte ambulante kontrol foregå med øget hyppighed. Biokemisk bør undersøgelsesprogrammet relateres til bivirkningsprofilen af den type antibiotika der benyttes profylaktisk. Et forslag kunne være som nedenfor:

Azithromycin: ALAT, LDH, basisk fosfatase, amylase, Na, K, creatinin, CRP, leukocytter, trombocytter og EKG.

Sulfametizol med Trimetoprim: Hb, CRP, Leukocytter med differentialtælling, trombocytter, Na, K, Creatinin og EKG.

Tobra- og Gentamycin: Hb, Trombocytter, Leukocytter og differentialtælling, creatinin og carbamid, ALAT, LDH, basisk fosfatase.

#### 1.5.4. Symptombetinget kontakt

Patienten bør have et selvbehandlingsprogram og en kontaktperson i afdelingen.

Antibiotikavalget i selvbehandlingsplanen bør ske under hensyntagen til kendskab til patientens evt. kroniske kolonisation, alternativt dække det gram-negative spektrum, se 1.5.3.

Hos den mikrobiologisk komplicerede patient med hyppige exacerbationer kan ekspektorat-prøver i forbindelse med påbegyndelse af antibiotikabehandling være nyttige for at målrette den antibiotske behandling.

Kontaktpersonen skal kunne kontaktes ved behandlingssvigt eller tage kontakt til patienten ved behov for skift i antibiotika-behandling.

#### Referencer:

1. Evans DJ, Bara AI, Greenstone M: Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. The Cochrane library 2007: issue 4, 2007.
2. 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.
3. ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM: Treatment of bronchiectasis in adults. BMJ 2007; 335:1089-1093.
4. Barker AF: Bronchiectasis. N engl J Med 2002;346 vol 18:1383-1393.
5. Cole P, Flower CDR, Lavender JP: Clinical and imaging Aspects of Bronchiectasis. 242-252.