

Emne: Bronkiektasier	Dato: 14.10.2008	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Michael Perch, Jens Korsgaard, Ulla Møller Weinreich	Dato for revision: 14.10.2010	Sider: 3

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Bronkiektasier er en tilstand af irreversibel abnorm dilatation af luftvejene, der kan være lokaliseret eller udbredt.

Der findes ikke sikre tal for forekomsten af bronkiektasier, men i den udviklede del af verden er den kliniske diagnose aftagende, om end diagnosen stilles hyppigere radiologisk pga. forbedrede diagnostiske muligheder. I udviklingslande er bronkiektasier fortsat årsag til ikke ubetydelig morbiditet og mortalitet.

1.2. ÆTIOLOGI

1.2.1. Patofysiologi

Bronkiektasier er at betragte som resultatet af forskellige tilstande, der kan være kongenitte eller erhvervede, hvoraf det sidste er langt det hyppigste. 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 efter en insufficient behandlet infektion, eller på grund af kompromitteret drænage fra bronkierne, luftvejsobstruktion, eller på baggrund af værtens eget immunologiske respons.

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

1.2.2. Ætiologi

Primær nekrotiserende infektion kan forårsages af adskillige patogener, hvoraf følgende bakterier og virae traditionelt er relateret til bronkiektasier: *Klebsiella species*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* samt *Mycobakterium spp.*, *Mycoplasma pneumonia*, *Bordetella pertussis*, morbilli, influenza, HSV, HIV, RS og adenovirus.

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

Allergisk bronkopulmonal aspergillose skyldes en hypersensitivetsreaktion overfor inhaleret *Aspergillus* antigen. Den immunologiske reaktion og luftvejs obstruktion med svampehyfer indeholdende mucus menes at resultere i bronkiektasier.

Immundefekte tilstande er som oftest medfødte omend sjældne, men kan potentielt behandles, hvorfor de er vigtige ikke at overse. Det drejer sig typisk om hypogammaglobulinæmi. Disse viser sig typisk ved recidiverende sinusitis og luftvejsinfektioner. Af erhvervede immundefekter er karakteristisk HIV, der udover recidiverende infektioner i sig selv medfører en immunologisk dysfunktion, der kan føre til bronkiektasier.

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

Autoimmune sygdomme, som rheumatoid arthritis, Sjögrens sygdom, ankyloserende spondylitis og inflammatorisk tarmsygdom også associeret med bronkiektasier.

Traktionsbronkiektasier på baggrund af mekanisk forvriddning af luftvejene som følge af fibrose medfører dilaterede luftveje, men de øvrige symptomer ved bronkiektasier forekommer ikke nødvendigvis.

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.

Lungefunktions og hyperreaktivitet

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, HR-CT scanning af thorax, blodprøver (CRP, Hb, IgA, IgM, IgG og subclasser, ANA, ANCA, mananbindende lektin), ekspektorat D+R..

Evt. yderligere udredning:

Udvidet lungefunktion, spiral CT scanning af thorax, Aspergillus titer - galactoman bindende antigen, -1-antitrypsin, cystisk fibrose (svetest/gentest), ciliær dyskinesi (sakarintest, mucociliær clearance, næseslimhinde-biopsi), S-ACE. Bronkoskopi med BAL (bakteriologi, mykobakterier, svampe).

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. Undersøgelsen bør foretages med 1-1.5 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
- Der er synlige bronki < 2 cm fra pleura.

Bronkiektasierne kan beskrives som cylindriske, varikøse, eller mindre hyppigt, cystiske. Forandringerne findes primært i under- og mellemlapper. Spiral-CT-scanning kan, idet undersøgelsen er mindre sensitiv over for bevægelse, give de samme billeddiagnostiske informationer sammenholdt med HR-CT scanningen, og kan derfor benyttes hos patienter med for megen motorisk uro. Til gengæld indebærer undersøgelsen en meget højere stråledosis til patienten.

Eventuelt udføres CT af sinus hos patienter med sinusitis symptomer.

1.4.3.1. Billeddiagnostisk tolkning og inddeling

Som overfor anført er der definitorisk 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 findes nogen standardiseret udmåling af dette.

1.4.3.2. Cylindriske bronkiektasier

Billedet af en luftfyldt bronkus og tilstødende kar er beskrives ofte en signetringskonfiguration. Mucøst udtamponerede bronkier vil derimod ofte fremtræde som noduli (tree-in-bud).

1.4.3.3. Varikøse bronkiektasier

Er karakteriseret 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.

1.4.3.4. Cystiske bronkiektasier

Vil oftest fremstå tyndvæggede, oftest 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 differentialdiagnostisk billede end de øvrige bronkiektasi-forandringer, hvor man nærmere vil overveje andre cystiske lungesygdomme og slutstadiet-fibroserende alveolitis; bikagetegning.

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. Andre undersøgelser

En stor del af patienter med bronkiektasier vil have luftvejsobstruktion, men anden comorbiditet kan også være årsagen hertil. Der foretages derfor spirometri med reversibilitet og evt. udvidet lungefunktionsundersøgelse med diffusionsmåling.

1.5. BEHANDLING

Behandling af tilgrundliggende sygdom såfremt en sådan kan identificeres skal følge relevante retningslinjer. Med hensyn til 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. Der er ikke dokumentation af effekt af dette i kontrollerede undersøgelser.

Influenzavaccination hvert efterår reducerer blandt andet hyppigheden af akutte eksacerbationer hos patienter med COPD. Effekten ved bronkiektasier er ikke dokumenteret.

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

1.5.2. Profylaktisk antibiotisk behandling

Profylaktisk antibiotisk behandling med lavdosis antibiotika tilrådes til medtagne patienter med mere end fire exacerbationer per år. De anvendte regimer omfatter

- Erythromycin (Azithromycin 250 mg x 1 mandag, onsdag og fredag hver uge),
- Kombination af sulfamethizol og trimetoprim (400/80 mg 1 dagligt)
- Specielt ved *Pseudomonas* infektion 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 2 x dagligt i 3 dage). Forud for påbegyndelse af inhalationsbehandlingen skal foreligge 3 ekspektoratprøver foretaget over minimum 3 måneder. Der kan søges enkelttilskud til behandlingen.

Behandlingens formål er at reducere hyppigheden

af akutte exacerbationer og reducere mængden af bakterier i luftvejssekret for at begrænse inflammation. Der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser for patienter med bronkiektasier.

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*. Derfor omfatter det primære antibiotikavalg dækning overfor gram negative bakterier. 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 således primært penicillinpræparat med dækning også overfor gram negative bakterier og amoxicillin med clavulansyre ved risiko for infektioner med bakterier med β -lactamaseproduktion. Ved risiko for *Pseudomonas* infektion er førstevalget quinolon, hvor specielt ciprofloxacin er velegnet. Ved infektion med mucoide stammer af *Pseudomonas aeruginosa* bør der altid gives to-stofs antibiotika-behandling, f.eks. Ciproxin og Pippetacilin/Tazobactam eller Genta/Tobramycin.

1.5.4. Andre potentielle behandlingsforslag

Inhalationssteroid: Ingen dokumenteret effekt på lungefunktion eller hyppighed af akutte forværringer.

2-agonist: Ingen kontrollerede studier med korte eller langtidsvirkende beta-2-agonister ved bronkiektasier.

Mannitol inhalation: Endnu eksperimentel men lovende som sekretfjerner.

Orale mucolytica: Beskeden effekt. Anbefales ikke. Kirurgi: Anvendes sjældent og kun ved helt lokal sygdom.

Lungetransplantaton

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 tilgrundlæggende sygdom, se venligst ætiologi.

Bør følges i henhold til gældende retningslinjer disse.

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

Rutinemæssig 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 ekspektoratundersøgelser 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 kan undersøgelsesprogrammet relatere til bivirkningsprofilen af den type antibiotika der benyttes profylaktisk. Ét forslag kunne være som neden for:

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

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

Tobra- og Gentamycin: Hb, Trombocytter, Leukocytter og differentieltælling, 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 ekspektoratprøver i forbindelse med påbegyndelse af antibiotikabehandling være nyttige for at målrette den antibiotiske 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.