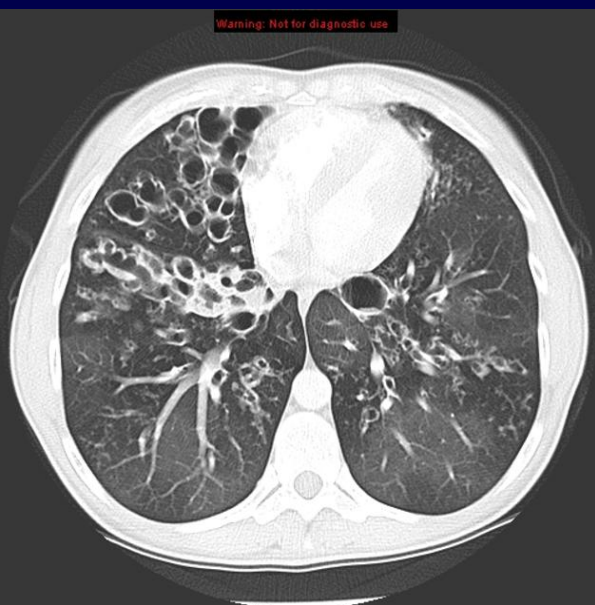




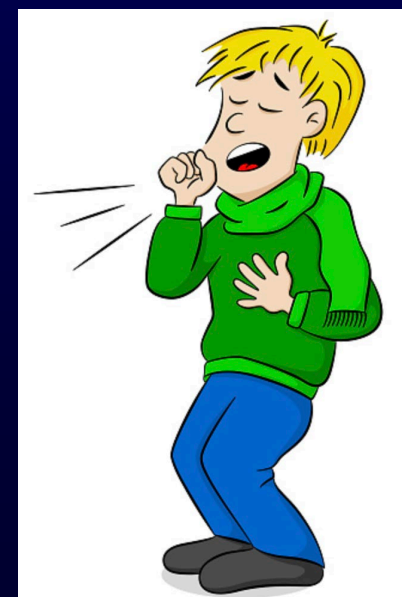
Bronchiëctasieën

Een vergeten ziektebeeld?



Practopics 29 april 2021

Inge Stappaerts
Longziekten GZA





Overzicht

- Definitie en kliniek
- Pathogenese
- Oorzaken
- Diagnostiek
- Behandeling
- Take home messages
- Vragen

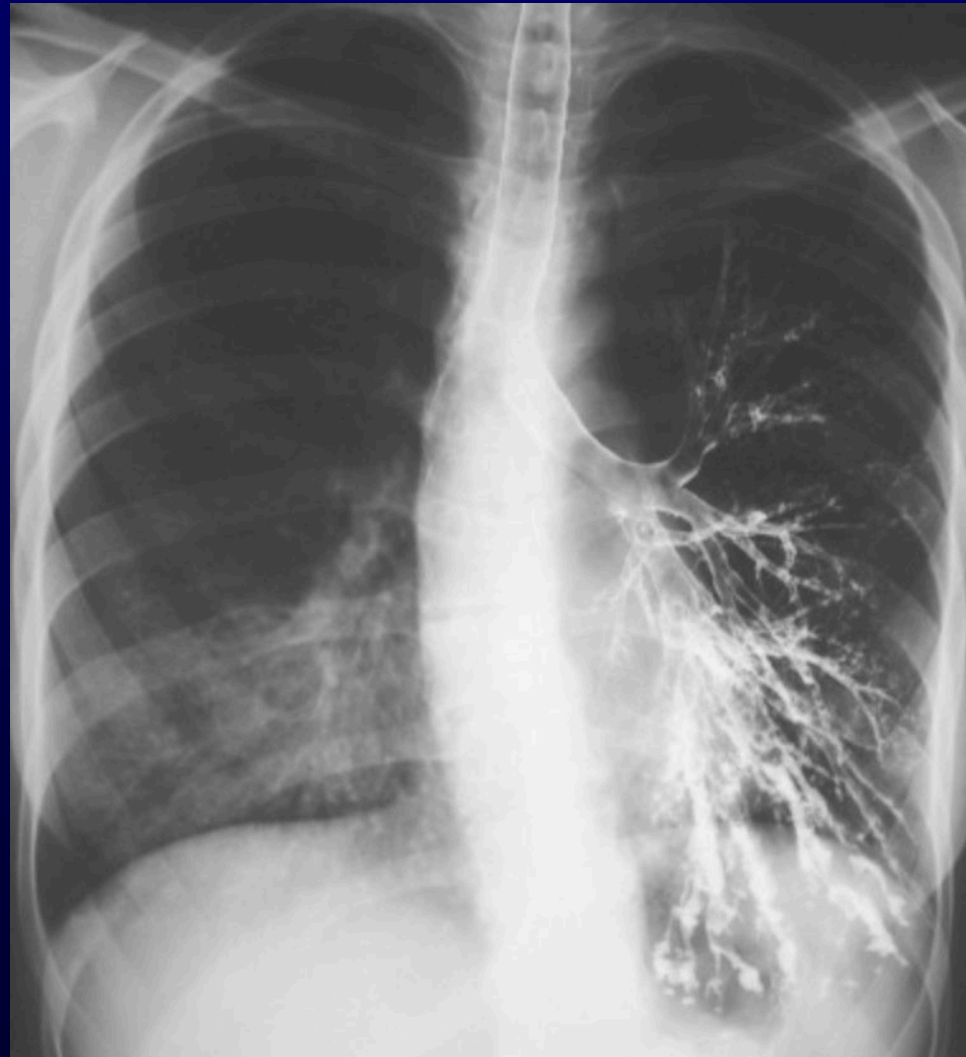
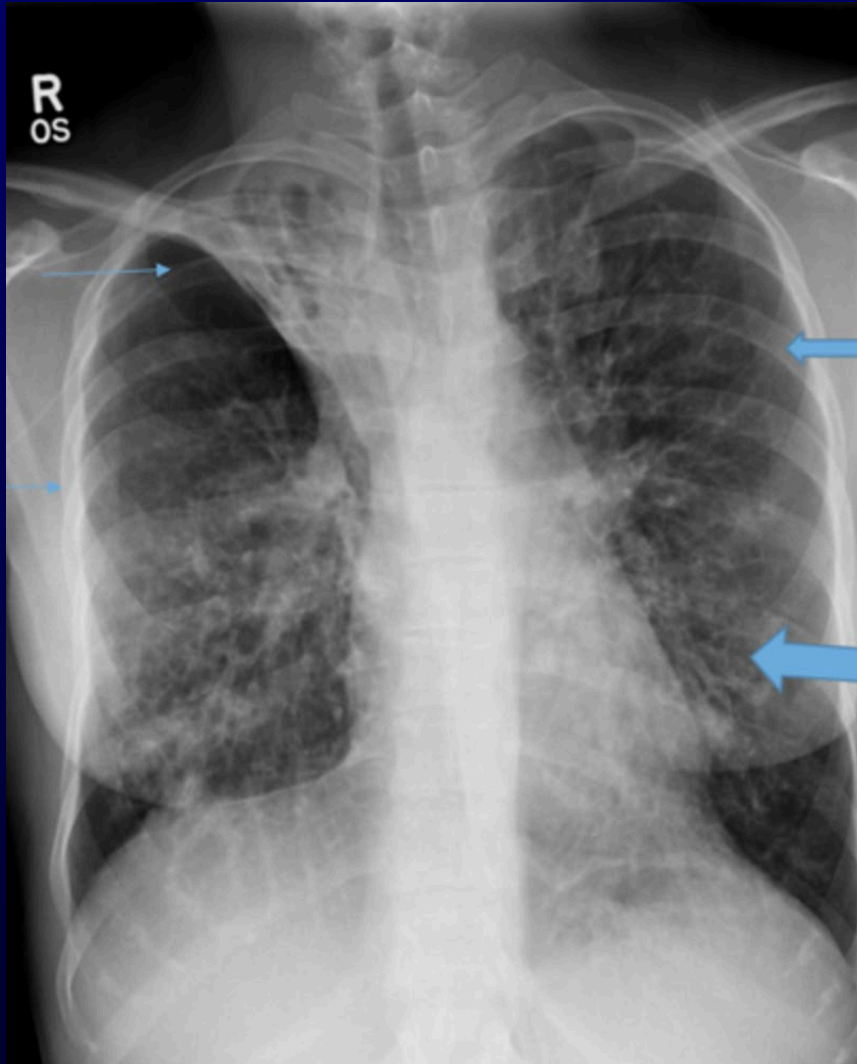


Definitie en Kliniek

- **Patiënten met een chronische hoest**
- **Opgeven van taaie, eerder purulente secreties**
 - Dyspnoe, wheezing, pleuritispijn
 - Vermoeidheid, urinaire incontinentie, verminderde reukzin
 - Hemoptoe
- **Crepitaties, soms wheezing**
 - Sporadisch clubbing
- **Kliniek lijkt op COPD**
 - Luchtweginflammatie,
 - Collaps
 - Luchtwegobstructie
 - Meerdere "bronchitis"exacerbaties/jaar
- **Prevalentie stijgt met de leeftijd. Meer bij vrouwen**
 - Verwaarloosde aandoening. Prevalentie van 53-566 gevallen/100000
- **Bronchiale wandverdikking en bronchiale uitzetting op RX/CT**



Definitie en kliniek





Definitie en kliniek

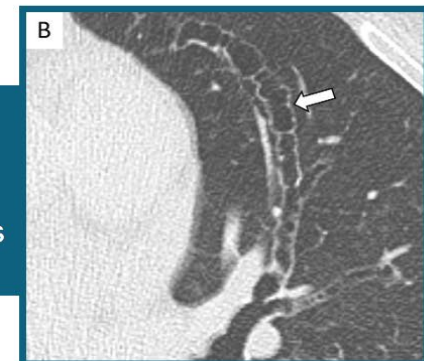
Three main radiological categories of bronchiectasis

In 1950, Reid categorized bronchiectasis as having 3 main radiological phenotypes:^{1,2}



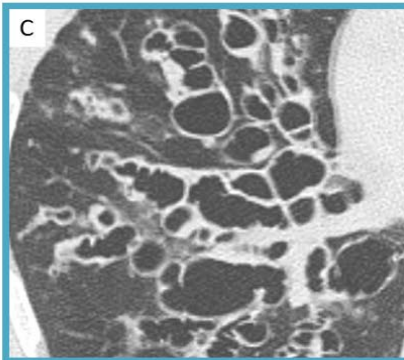
Tubular (aka follicular or cylindrical)

- Characterized by smooth dilation of the bronchi



Varicose (bulbous)

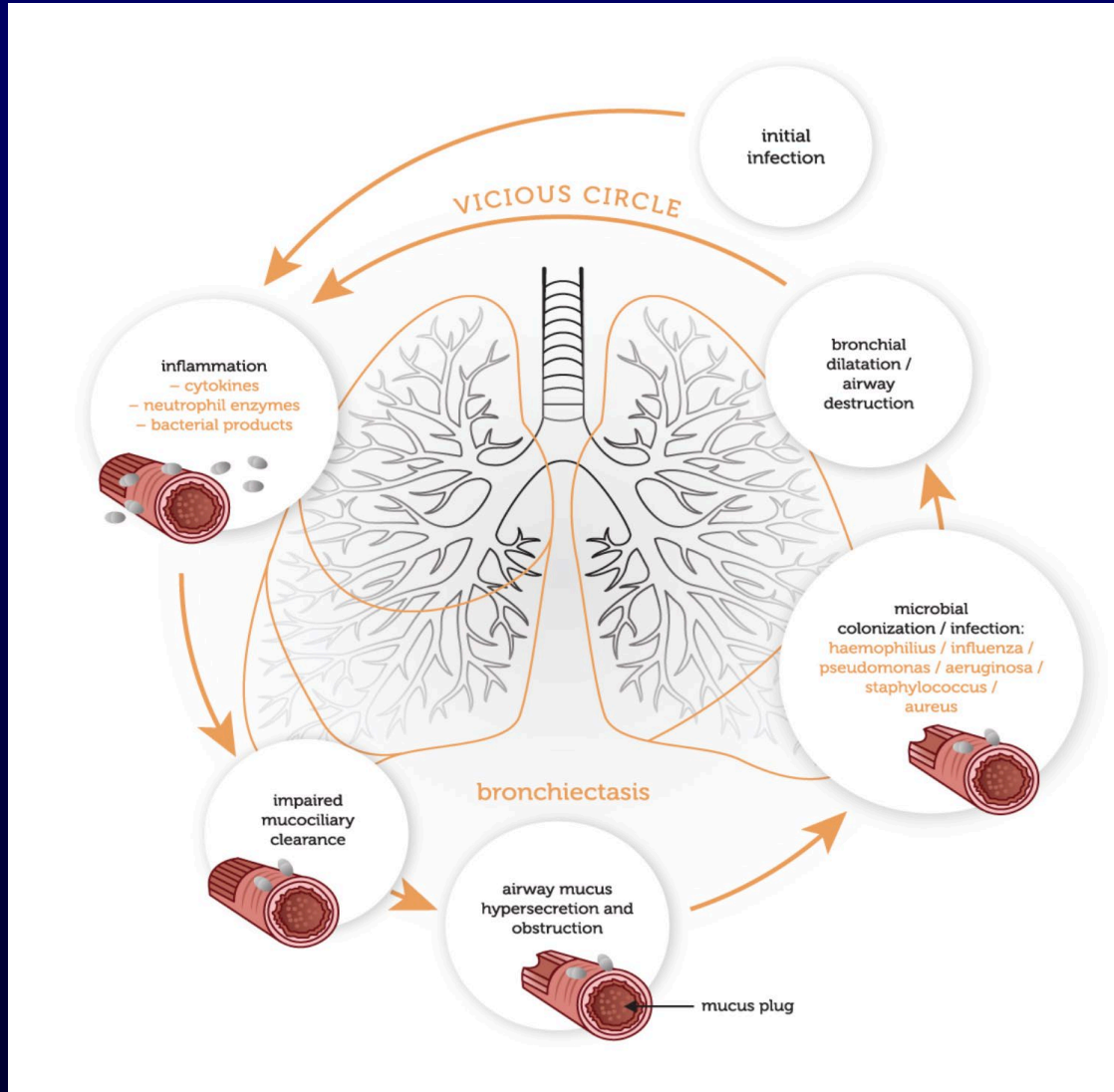
- The bronchi are dilated with multiple indentations



Cystic (saccular/balloon appearance)

- Dilated bronchi end in blind ending sacs
- May be confused with cavitary lung disease

Pathogenese





Pathogenese

- **Infectie die onvoldoende onder controle komt**
- **Aspiratie/luchtwegobstructie/gestoorde drainage**
- **Verminderde weerstand**
- **Atopie**
 - Kan driver van inflammatie zijn en leiden tot ernstiger verloop Bx
- **Vitamine D deficiëntie**
- **Heterozygoot dragerschap van een CFTRgen**
 - Dysfunctie van Na en Cl kanaaltjes van de luchtwegen
 - Geen full blown mucoviscidose
 - Verhoogd risico op ontstaan van Bx



TABLE 1. CONDITIONS ASSOCIATED WITH BRONCHIECTASIS.

Postinfectious conditions

- Bacteria (*pseudomonas*, *haemophilus*)
- Mycobacterium tuberculosis*
- Aspergillus* species
- Virus (adenovirus, measles virus, influenza virus, human immunodeficiency virus)

Congenital conditions

- Primary ciliary dyskinesia
- Alpha₁-antitrypsin deficiency
- Cystic fibrosis
- Tracheobronchomegaly (Mounier–Kuhn syndrome)
- Cartilage deficiency (Williams–Campbell syndrome)
- Pulmonary sequestration
- Marfan's syndrome

Immunodeficiency

- Primary
 - Hypogammaglobulinemia
- Secondary
 - Caused by cancer (chronic lymphatic leukemia), chemotherapy, or immune modulation (after transplantation)

Sequelae of toxic inhalation or aspiration

- Chlorine
- Overdose (heroin)
- Foreign body

Rheumatic conditions

- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus
- Sjögren's syndrome
- Relapsing polychondritis

Other

- Inflammatory bowel disease (chronic ulcerative colitis or Crohn's disease)
 - Young's syndrome (secondary ciliary dyskinesia)
 - Yellow nail syndrome (yellow nails and lymphedema)
-



Oorzaken

■ Luchtwegobstructie/aspiratie

- Re OK
- Episode van verslikking, hoest..Kleuters!
 - Pindas, speelgoed..
- Toestand van verminderd bewustzijn bij volwassenen
 - E, CVA, Ethylintoxicatie
 - Voedsel, tanden, pillen, spelden
 - Gastro-oesofagale reflux

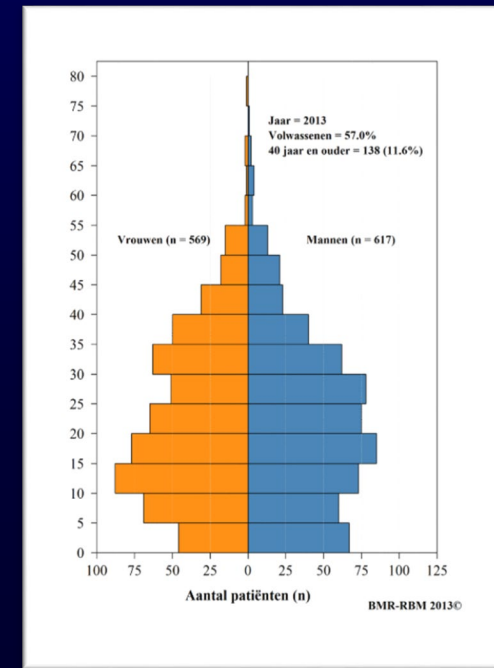
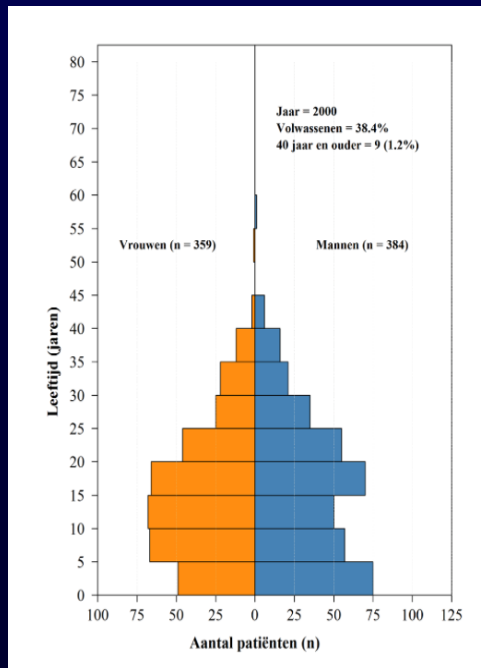




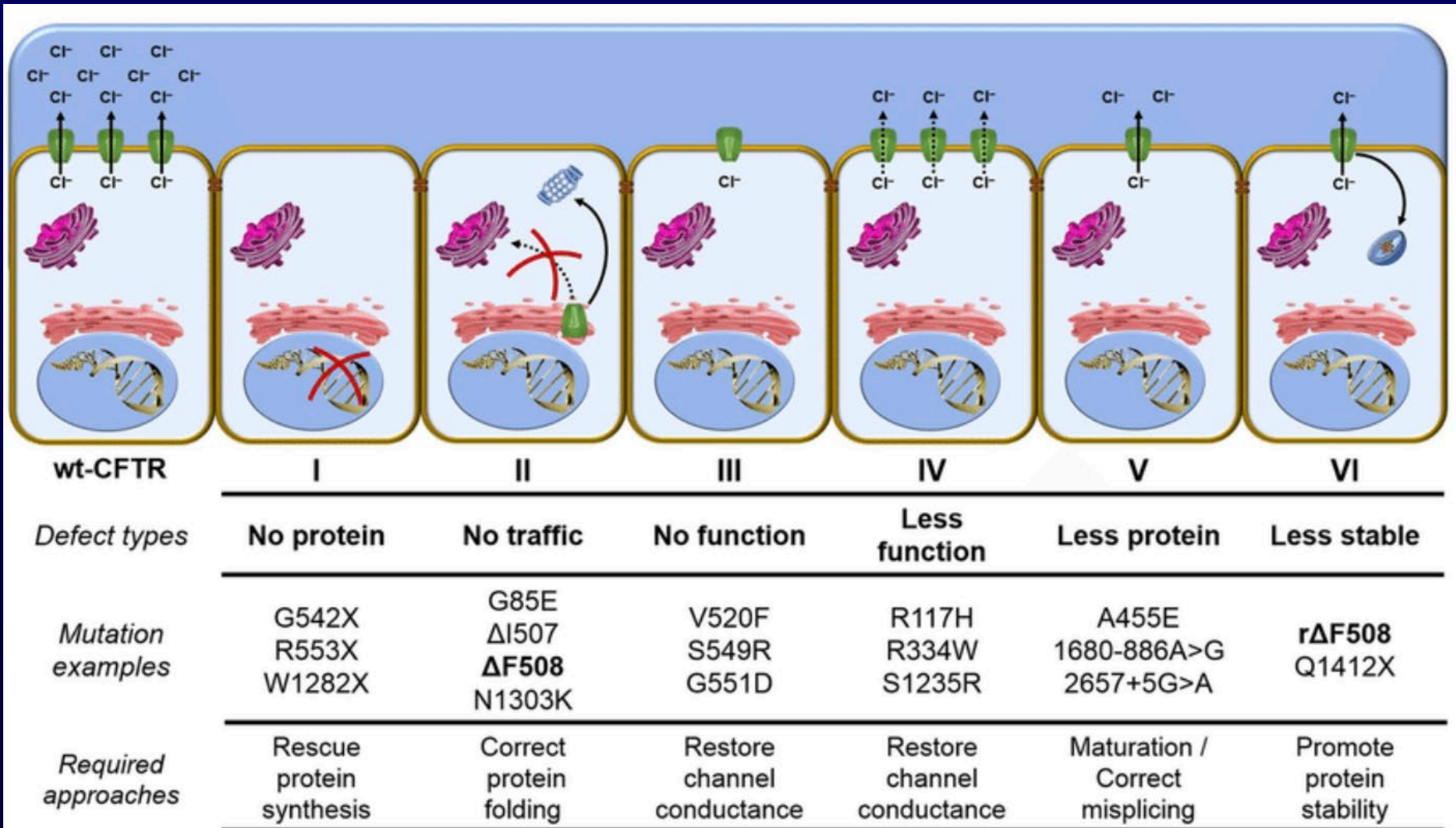
Oorzaken

■ Cystic Fibrosis

- > 7% wordt gediagnosticeerd > 18 jaar
- Wordt hoe langer hoe meer een ziekte van volwassenen
- Sinusitis en Bx
- Vooral aantasting van de bovenkwabben
- Groei van mucoïde *Pseudomonas aeruginosa* uit sputum
- Vaak pancreassufficiënt
- Zweettest!
- Aanwezigheid van 1 CF-mutatie en Bx -> **CFTR-related disorder**



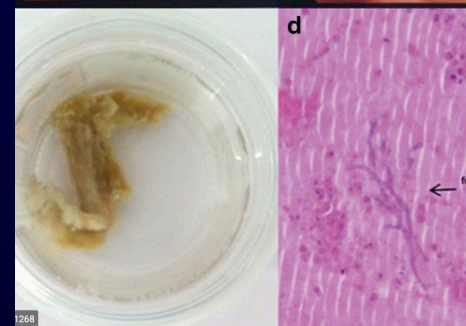
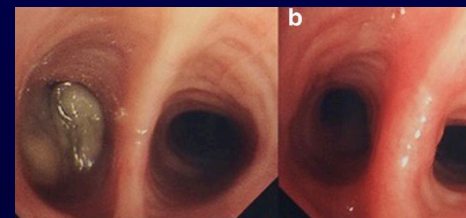
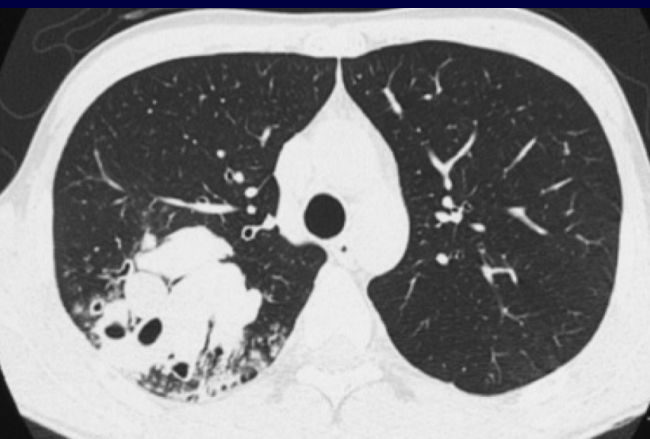
Oorzaken/cystic fibrosis



Oorzaken

■ ABPA

- Patiënten met langer bestaand astma (1%)
- Mucoviscidose (10%)
- Productieve hoest, opgeven van mucusplugs
- Soms kweek van *Aspergillus* in sputum
- Perifere en centrale Bx
- Overdreven T-helpercelreactie op *Aspergillus*, geen echte infectie
- Bloed eosinofilie, Extreem hoge waarden voor IgE, +RAST en Precipitines tov *Aspergillus*





Diagnostiek van bronchiëctasieën

■ Radiologische bevestiging

- RX thorax
- HRCT Thorax
 - Bronchusverbreiding , zegelringbeeld, bronchi tot aan pleura, tree in bud, airtrapping, dikwandige cysten..
 - Distributie!
- CT sinussen

■ Opsporen van behandelbare oorzaken en pathogenen

- Bloedbeeld en eosinofilie
 - RAST tov Aspergillus, IgG tov Aspergillus, IgE
- EEF, Igdosage, Igsubklassen, AB tov Pneumococcen serotypes voor en na vaccinatie
- Sputumkweek voor bacterien, schimmels en mycobacteriën
- α -1-Antitrypsine
- Rheumaserologie
- Zweettest/mutatieanalyse

■ Functionele evaluatie

- Longfunctie
 - Meestal obstructief patroon dat bij ernstige destructie naar restrictie kan evolueren



HRCT





Behandeling van bronchiëctasieën

- **Behandeling van de oorzaak**
- **Behandelen van exacerbaties!!!**
 - Exacerbaties veroorzaken toegenomen inflammatie, afname QOL en longfunctie, hospitalisaties, verergering van BX, toename mortaliteit
- **Behandelen van chronische infectie**
- **Verminderen van inflammatie**
- **Verbeteren van luchtweghygiëne**
- **Chirurgie**
- **Longtransplantatie**



Behandeling van bronchiëctasieën

■ Behandeling van de oorzaak

- **Immuundeficienties, auto-immuunziekten**
- **NTM**
- **ABPA**
- **CF**
- **Voorkomen van aspiratie door reflux en slikstoornissen**
- **Goed behandelen van sinusproblemen**

- **Stoppen met roken en vaperen**
- **Eiwitrijke voeding**

Behandeling van bronchiëctasieën



■ Behandeling van acute exacerbaties

■ Wat?

- **Toename** van hoest, sputumvolume, sputumpurulentie, kortademigheid, malaise, hemoptoe gedurende **> 48 u.**
- Vaak getriggerd door virale luchtweginfectie en pollutie

■ Hoe?

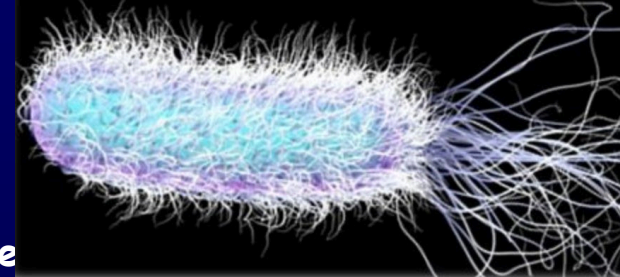
- Afname **sputumweek** vooraleer **AB** te starten!
- Pathogenen: *H. influenzae*, *M. catharrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*.
- ©Amoxi, Amoxi-clav, Macrolide, FQ ged. 14 dagen
- **Pseudomonas aeruginosa** leidt tot verhoogde mortaliteit, meer exacerbaties en meer hospitalisaties
 - S/ Ciprofloxacine 2x500 tot 750 mg/d
 - R/ intraveneuze therapie noodzakelijk
 - **Eradicatiebehandeling** bij eerste Pa infectie kan nuttig zijn maar studies blijven beperkt. (Cipro po 2 weken, 3 maanden colistine inhalaties)
- **Bronchodilatatoren** enkel nuttig indien reversibele luchtwegobstructie en voorafgaand aan inhalatietherapie
- **Orale corticoiden** enkel indien onderliggend astma of ABPA!
- **ICS** enkel indien onderliggend astma of ernstig COPD

Behandeling van bronchiëctasieën



■ Behandeling van chronische infectie/ Voorkomen van exacerbaties

- Vooral gericht op verminderen van *P. aeruginosa*
- **Macroliden**
 - > 2 exacerbaties/jaar en geen *P. aeruginosa*
 - Chronische *P. aeruginosa*: inhalatie AB en/of macrolide
 - Geen macroliden indien NTM!
 - 500 mg 3x/week
 - Verminderen aantal exacerbaties, sputumvolume, symptomen, dyspnoe
 - Niet alleen antimicrobieel effect maar ook afname biofilm, verminderde influx neutrofielen, stabilisatie celmembranen, verbeterde maaglediging
 - NW: buikpijn, diarree, gehoorverlies, leverfunctiestoornissen, verlenging van Qtinterval, bacteriele resistentie.
- **Orale antibiotica**
 - Zelden, non Pa frequente exacerbeerders die geen macrolide kunnen gebruiken
- **Inhalatie antibiotica**
 - Tobramycine, Aztreonam, Colistine, Gentamycine (CF)
 - CAVE bronchospasmen



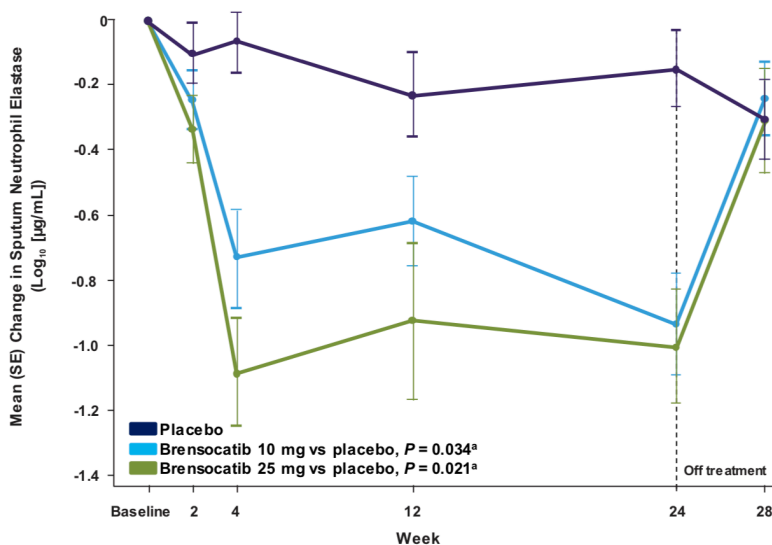


Behandeling van bronchiëctasieën

■ Behandelen van inflammatie

- Macroliden
- Verbetering QOL met Fluticasone indien eosinofilie
- (mepolizumab, Benralizumab)
- Brensocatib (dipeptidylpeptidase inhibitor) vermindert neutrofiel elastase en leidt tot afname van exacerbatiefrekwentie en verbetering QOL en FEV1

Change in Sputum Neutrophil Elastase Concentrations





Behandeling van bronchiëctasieën

■ Verbetering van de luchtweghygiëne

- Hoesten, sporten, autogene drainage, posturale drainage, tapottage, PEP, oscillatoire PEP zoals Flutter, Oscillatievest...
- Pulmonale revalidatie indien verminderde inspanningscapaciteit
- Hyperton zout
 - Verbetert Mcklaring
- (Mannitol, inhaled NAC, Dornase alfa...in specifieke situaties zoals CF)
 - Inhaleren van mucolytica in nonCF BX geen bewezen effect en potentieel schadelijk.
- Voldoende drinken





Take Home Messages

- Denk aan BX bij **chronisch productieve hoest**
- Niet alles wat crepiteert is longoedeem
- **Corticoïden** zijn **niet** de behandeling van bronchiëctasieën
- **Antibiotica** zo nodig, liefst op geleide van **sputumkweek**
- **Azithromycine** als immuunmodulator is meest efficiënte behandeling
 - Lage dosis! Niet continu dagelijks.
 - CAVE verlenging QT-interval
- **Ademhalingskine**
- **Pseudomonaseradikatie** wenselijk bij eerste kolonisatie
 - Ciprofloxacin en inhaled Colistineb



NIEUWIGHEDEN in de MEDICAMENTEUZE AANPAK van MILD tot MATIG ASTMA

Sebastiaan Tuyls



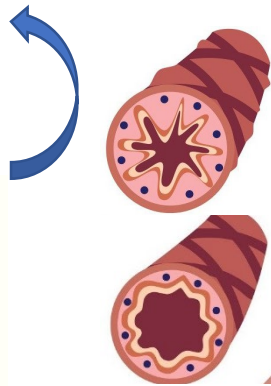
ASTMA is een heterogene aandoening



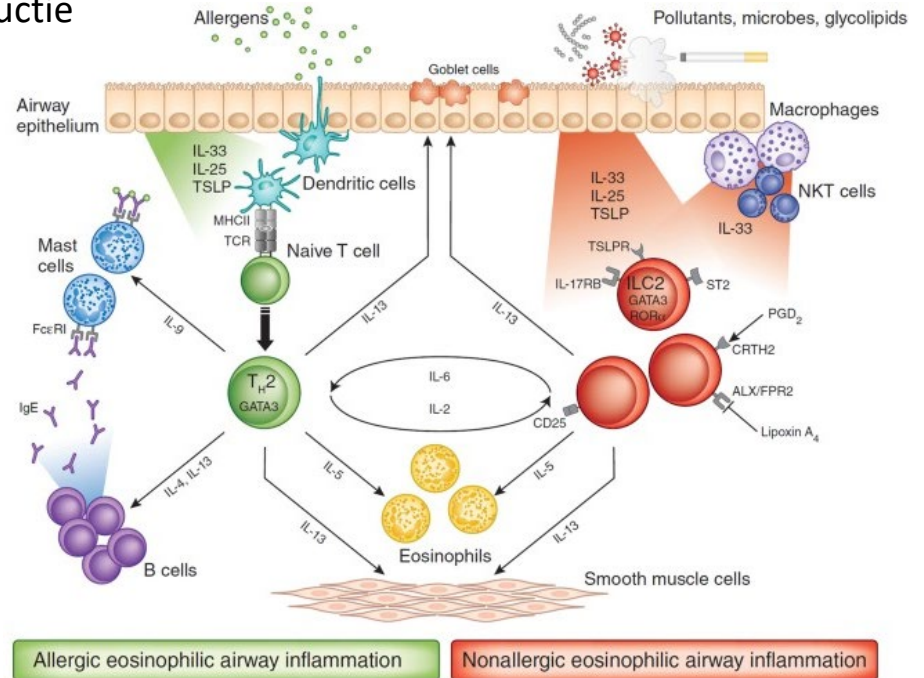
HOEST	DYSPNEU
WHEEZING	THORACALE DRUK

- bronchiale hyperreactiviteit
- luchtweg obstructie
- inflammatie

variabel in tijd



pollen	smoking	exercise	moldy
infections	food	medicines	dust mite
stress	pollution	pets	cold air



ASTMA is een heterogene aandoening...

DOEL?

1. minimale symptomen
2. geen exacerbaties
3. normale longfunctie



1970 ICS
1980 LABA



day-to-day asthma control (absence of symptoms, minimal reliever use, and normal activity levels and lung function)

control of future risk (absence of exacerbations, prevention of decline in lung function, and absence of side effects from drugs)

~~ernstig astma
≠ ongecontroleerd astma
3-6% van de astma patienten~~



INHALATIETHERAPIE

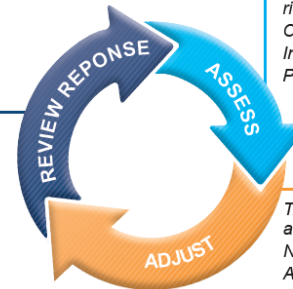
GINA 2019



Box 3-5A
Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management:
 Assess, Adjust, Review response

Symptoms
 Exacerbations
 Side-effects
 Lung function
 Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
 Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)
 Comorbidities
 Inhaler technique & adherence
 Patient preferences and goals

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
 Non-pharmacological strategies
 Asthma medications (adjust down or up)
 Education & skills training

ICS = hoeksteen

belang van ICS+formoterol als reliever

Asthma medication options:
 Adjust treatment up and down for individual patient needs

PREFERRED CONTROLLER
 to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
As-needed low dose ICS-formoterol *	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *	Low dose ICS-LABA	Medium dose ICS-LABA	High dose ICS-LABA
Low dose ICS taken whenever SABA is taken †	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †	Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA ‡	High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA ‡	Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
As-needed low dose ICS-formoterol *		As-needed low dose ICS-formoterol for patients prescribed maintenance and reliever therapy ‡		
As-needed short-acting β ₂ -agonist (SABA)				

* Data only with budesonide-formoterol (bud-form)
 † Separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever only for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy
 # Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV1 >70% predicted

ORIGINAL ARTICLE

Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma

Richard Beasley, D.Sc., Mark Holliday, B.Sc., Helen K. Reddel, Ph.D., Irene Braithwaite, Ph.D., Stefan Ebmeier, B.M., B.Ch., Robert J. Hancox, M.D., Tim Harrison, M.D., Claire Houghton, B.M., B.S., Karen Oldfield, M.B., Ch.B., Alberto Papi, M.D., Ian D. Pavord, F.Med.Sci., Mathew Williams, Dip.Ex.Sci., and Mark Weatherall, F.R.A.C.P., for the Novel START Study Team*

ORIGINAL ARTICLE

As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma

Eric D. Bateman, M.D., Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D., Paul M. O'Byrne, M.B., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Agnieszka Siwek-Posluszna, M.D., and J. Mark FitzGerald, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 17, 2018

VOL. 378 NO. 20

Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma

Paul M. O'Byrne, M.B., J. Mark FitzGerald, M.D., Eric D. Bateman, M.D., Peter J. Barnes, M.D., Nanshan Zhong, Ph.D., Christina Keen, M.D., Carin Jorup, M.D., Rosa Lamarca, Ph.D., Stefan Ivanov, M.D., Ph.D., and Helen K. Reddel, M.B., B.S., Ph.D.



EDITORIAL
GINA 2019

GINA 2019: a fundamental change in asthma management

Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents

Helen K. Reddel¹, J. Mark FitzGerald², Eric D. Bateman³, Leonard B. Bacharier⁴, Allan Becker⁵, Guy Brusselle⁶, Roland Buhl⁷, Alvaro A. Cruz⁸, Louise Fleming⁹, Hiromasa Inoue¹⁰, Fanny Wai-san Ko¹¹, Jerry A. Krishnan¹², Mark L. Levy¹³, Jiangtao Lin¹⁴, Søren E. Pedersen¹⁵, Aziz Sheikh¹⁶, Arzu Yorgancioglu¹⁷ and Louis-Philippe Boulet¹⁸

~~SABA mono~~

enkel probleem van bronchoconstrictie



risico van “mild astma” = patiënten met schijnbaar mild astma hebben een belangrijk risico op ernstige verwickelingen

Dusser et al Allergy 2007

- 30-37% acute astma aanval
- 16% near-fatal astma
- 15% overlijden aan astma

minder dan wekelijks
symtomen laatste 3 maanden

❖ vals gevoel van veiligheid: patient over-reliance omwille van snelle symptoomcontrole

❖ frequent gebruik van SABA geassocieerd met bijwerkingen

- β -receptor downregulation, decreased bronchoprotection, rebound hyperresponsiveness, decreased bronchodilator response (*Hancox, Res Med 2000*)
- Increased allergic response, and increased eosinophilic airway inflammation (*Aldridge, AJRCCM 2000*)

❖ hoger verbruik van SABA geassocieerd met slechtere outcome

- Dispensing of ≥ 3 canisters per year (average 1.7 puffs/day) is associated with higher risk of emergency department presentations (*Stanford, AAI 2012*)
- Dispensing of ≥ 12 canisters per year is associated with higher risk of death (*Suissa, AJRCCM 1994*)

ICS = hoeksteen toch vooral probleem van inflammatie



GINA now recommends that all adults and adolescents with asthma should receive ICS-containing controller treatment, to reduce the risk of serious exacerbations

The ICS can be delivered by regular daily treatment or, in mild asthma, by as-needed low dose ICS-formoterol



Symbicort®
formoterol + budesonide



Bufomix®
formoterol + budesonide



Inuvair®
formoterol + beclomethasone



Flutiform®
formoterol + fluticasone

ICS-formoterol is the preferred reliever for patients prescribed maintenance and reliever therapy. For other ICS-LABAs, the reliever is SABA

CAVE: data in principe enkel voor budesonide-formoterol!

Maximum dosis?

As-needed low dose budesonide-formoterol

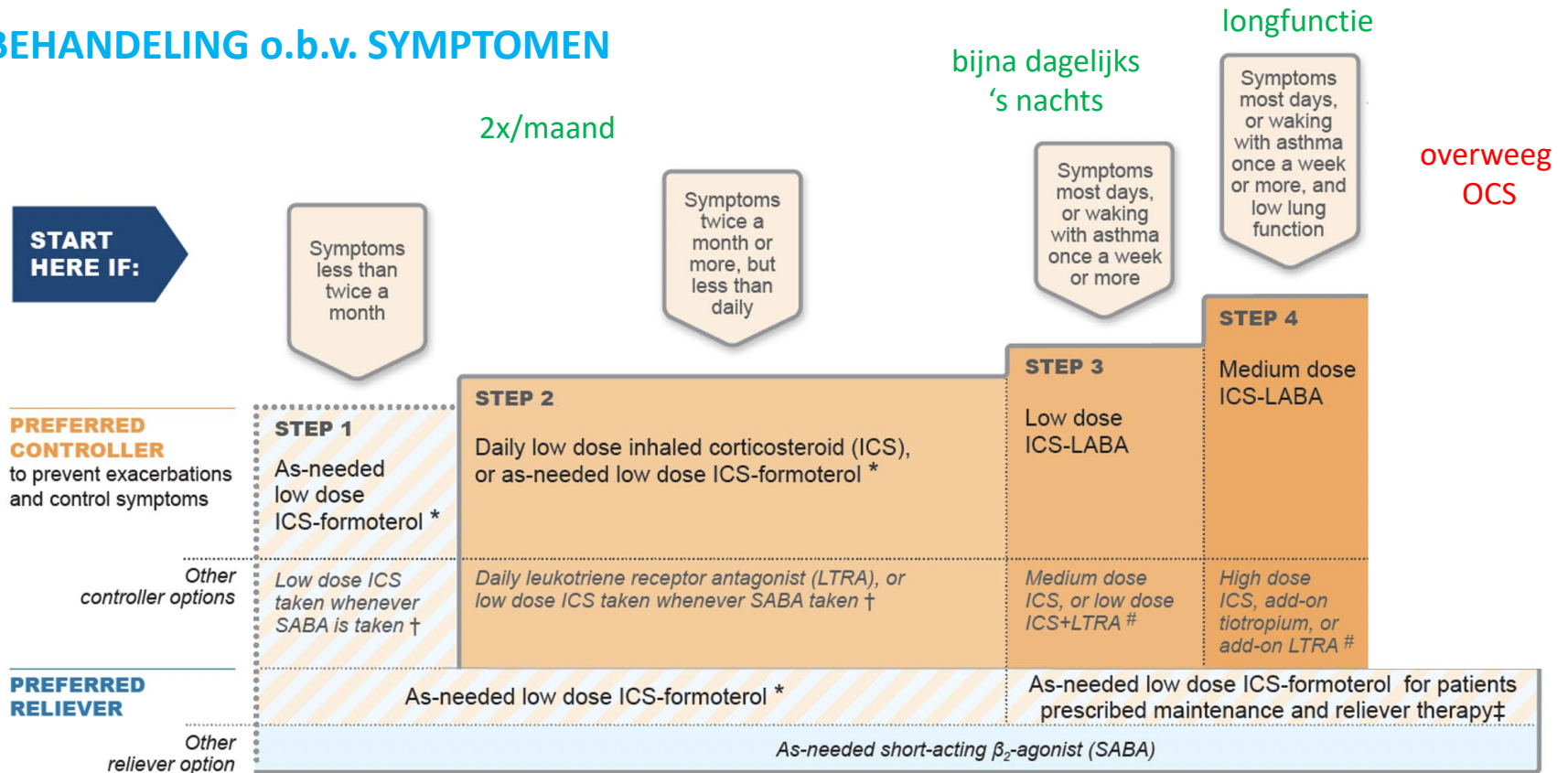
total in one day is 72 mcg formoterol = cf. productkenmerken korte periode 12x/d toegestaan

STEP 1	STEP 2
As-needed low dose ICS-formoterol *	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol *
Low dose ICS taken whenever SABA is taken †	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA taken †
As-needed low dose ICS-formoterol *	
As-needed short	

* Data only with budesonide-formoterol (bud-form)

SUGGESTED INITIAL CONTROLLER TREATMENT IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH A DIAGNOSIS OF ASTHMA

BEHANDELING o.b.v. SYMPTOMEN



LEUKOTRIEN-R BLOKKERS = MONTELUKAST

Leukotrienen = productie door immuunsysteem = werken in op bronchoconstrictie, inflammatie, vasculaire permeabiliteit en mucus secretie

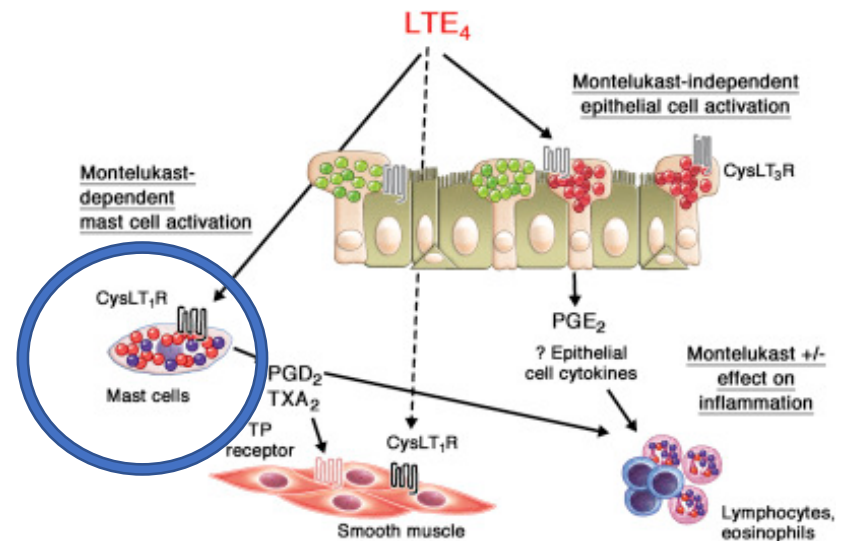
eigenlijk weinig evidence-based!

- enige impact op FEV1
- enige vermindering SABA gebruik
- weinig dosis reductie ICS
- geen invloed op exacerbaties

10 mg 's avonds cf. studies met astma
geen interactie met andere medicatie

bijwerkingen: hoofdpijn, duizeligheid
FDA waarschuwing maart 2020:
risico op neuropsychiatrische bijwerkingen

ALLERGIE: RHINITIS > ASTMA
inspanningsastma (EIB) = 2u voor sport
chronisch urticaria



LAMA inhalatie



sinds april 2020 = attestering met longfunctie afgeschaft
BE volgt internationale richtlijnen

= lang-werkende anticholinerge inhalatietherapie

acetylcholine: rol bij bronchodilatatie en endobronchiale inflammatie

effect van LABA kan over tijd geleidelijk afnemen (tachyphylaxie) + verlies van respons op SABA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Andersen et al – Clin Rev Allergy Immunol 2006
Lipworth et al – JACI 1999

ORIGINAL ARTICLE

Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy

Huib A.M. Kerstjens, M.D., Michael Engel, M.D., Ronald Dahl, M.D., Pierluigi Paggiaro, M.D., Ekkehard Beck, M.D., Mark Vandewalker, M.D., Ralf Sigmund, Dipl.Math., Wolfgang Seibold, M.D., Petra Moroni-Zentgraf, M.D., and Eric D. Bateman, M.D.

Kerstjens et al – Lancet Resp Med 2015
Bateman et al – JACI 2011

tiotropium = salmeterol

effect op FEV1 en exacerbaties

studie vnl. o.b.v. tiotropium maar reeds enkele studies met glycopyrrolate and umeclidinium
actueel enkel tiotropium indicatie astma

veilig
efficient



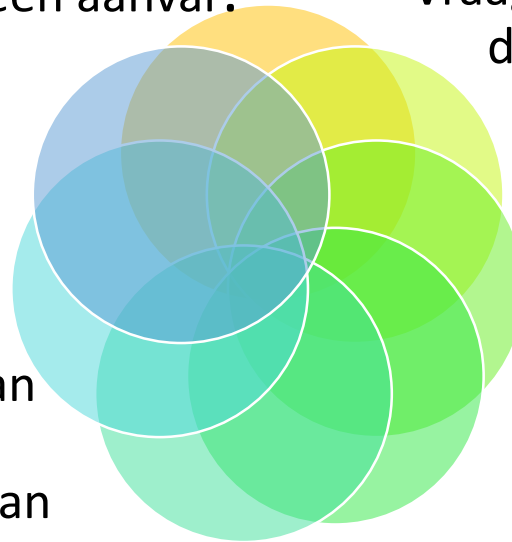
THE OTHERS

KENNIS

COMORBIDITEN
Wat doen bij een aanval?

COMPLIANTIE
Vraag of patient puffer dagelijks neemt

reflux
roken
sinusitis
nasale polyposis
obesitas
vermijden van allergenen,
controleren van allergie,
beroepsmatige blootstelling



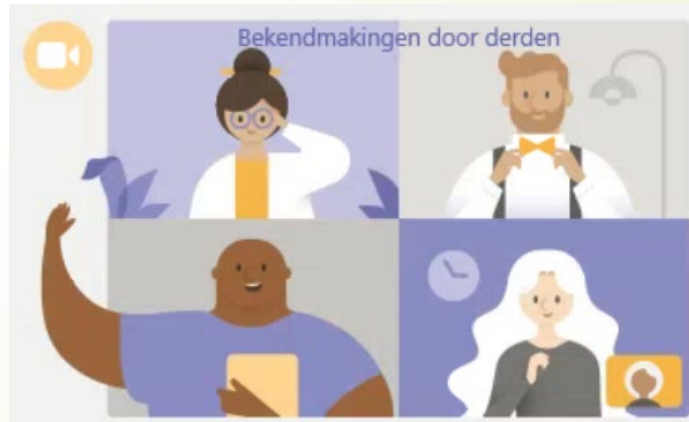
UITVOERING & DEVICE
Evalueer puffergebruik, meebrengen op raadpleging

CORRECTE DIAGNOSE?



TAKE HOME

- ❖ Astma is een heterogene aandoening... de aanpak dus ook
- ❖ ICS is hoeksteen
- ❖ SABA in monotherapie verlaten...ICS+formoterol neemt over
- ❖ CAVE Montelukast en bijwerkingen...effectief zeker bij allergie
- ❖ LAMA eindelijk ook voor astma terugbetaald...opgepast voor overgebruik
- ❖ Veel ander facetten aan astma behandeling behalve medicatie



Q&A