

Diagnostiek en behandeling van bronchiëctasieën

Diagnosis and treatment of bronchiectasis

Auteur: E.H.J. van Haren

Trefwoorden: bronchiëctasieën, diagnostiek, kliniek, therapie

Keywords: bronchiectasis, diagnosis, treatment

Samenvatting

Bronchiëctasieën zijn een frequent voorkomend heterogeen syndroom, gekenmerkt door permanent abnormaal verwijde luchtwegen met chronische ontsteking. De diagnose wordt gesteld met hogeresolutiecomputertomografie van de thorax. Nadere diagnostische evaluatie, gericht op etiologische factoren, is aangewezen. De behandeling is complex en omvat aandacht voor onderliggende aandoeningen, bevordering van de tracheabronchiale klaring en antibiotische therapie. Antimicrobiële therapie is aangewezen bij behandeling van acute exacerbaties. Onderhoudsbehandelingen met orale of inhalatieantibiotica kunnen op indicatie worden overwogen.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:63-69*)

Summary

Bronchiectasis is a frequent occurring heterogenous syndrome, characterized by abnormal dilated airways with chronic inflammation. Diagnosis is made with high resolution thoracic CT scan. Further diagnostic evaluation, focused on etiologic factors, is recommended. The treatment is complex and includes attention to underlying conditions, improvement of tracheo-bronchial clearance and antibiotic therapy. Antimicrobial therapy is indicated for exacerbations. Maintenance treatment with oral or inhaled antibiotics may be considered indicative.

Inleiding

Bronchiëctasieën laten zich definiëren als permanent abnormaal verwijde luchtwegen met beschadigde bronchuswanden, waarbij sprake kan zijn van een chronische ontsteking en infectie (*Figuur 1*, pagina 64). De eerste beschrijvingen dateren uit 1819. Er is toenemende aandacht voor het probleem bronchiëctasieën, mede door de hoge kosten van de gezondheidszorg.¹ De prevalentie in Nederland is niet goed

bekend; recente studies laten zien dat 29-50% van de patiënten met COPD daarmee geassocieerde bronchiëctasieën heeft bij aanvullend onderzoek.^{2,3} Deze bevindingen suggereren dat bronchiëctasieën een veel voorkomende ziekte zijn.

Etiologie van bronchiëctasieën

De predisponerende condities voor bronchiëctasieën

Auteur: dhr. dr. E.H.J. van Haren, longarts, Atrium medisch centrum, H. Dunantstraat 5, 6419 PC Heerlen; e-mail: e.v.haren@atriummc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.



Figuur 1. Longpreparaat met verwijde bronchi vol pus (rechte pijl) en met bloed gevulde verwijde bronchi (kromme pijl).

zijn in te delen naar focale en diffuse oorzaken (Tabel 1). Omdat verschillende mechanismen een rol spelen, verdient het aanbeveling bronchiëctasieën te beschouwen als een heterogeen syndroom en niet zo zeer als een eenvoudige te onderscheiden entiteit. Het doen van systematisch onderzoek naar de geassocieerde predisponerende condities kan belangrijke consequenties hebben voor behandeling en prognose.

Pathofysiologie

In de bronchiëctatische luchtwegen is er sprake van een chronische ontsteking met neutrofiële granulocyten. Deze door chemotactische stimuli (vooral interleukine-8) aangetrokken neutrofiële granulocyten veroorzaken zowel oxidatieve als proteolytische stress door de productie van onder andere elastase en collagenase. De chronische ontsteking gaat gepaard met een vicieuze cirkel met toegenomen inflammatoire reactie bij toename van de bacteriële dichtheid (Figuur 2). Door deze factoren wordt verdere schade aangericht aan de luchtwegen en het longparenchym.

Kliniek

Frequent voorkomende symptomen bij patiënten met bronchiëctasieën zijn: hoesten, dagelijkse productie van purulent sputum, dyspneu, hemoptoë en pleurale pijn (Tabel 2). Een minderheid van de patiënten heeft geen klachten. Meestal ontwikkelt zich echter een obstructieve longfunctiestoornis met weinig reversi-

Tabel 1. Predisponerende condities voor bronchiëctasieën.

Focale ziekte

- postinfectieus
- luchtwegobstructie:
 - corpus alienum
 - bronchusstenose (bijv. chronisch middenkwabsyndroom)
 - endobronchiale tumor
- sekwester

Diffuse ziekte

- postinfectieus
- congenitale ziekten
 - cystische fibrose
 - primair ciliaire dyskinesie
- immuundeficiënties
- immuungemedieerde ziekten
 - ABPA
 - reumatoïde artritis
 - ziekte van Sjögren
 - colitis ulcerosa

ABPA = allergische bronchopulmonale aspergillose

biliteit. Het aantal aangedane longkwabben en de aanwezigheid van *Pseudomonas aeruginosa* in het sputum zijn significant geassocieerd met een slechtere longfunctie en een slechtere prognose.⁴

Microbiologie

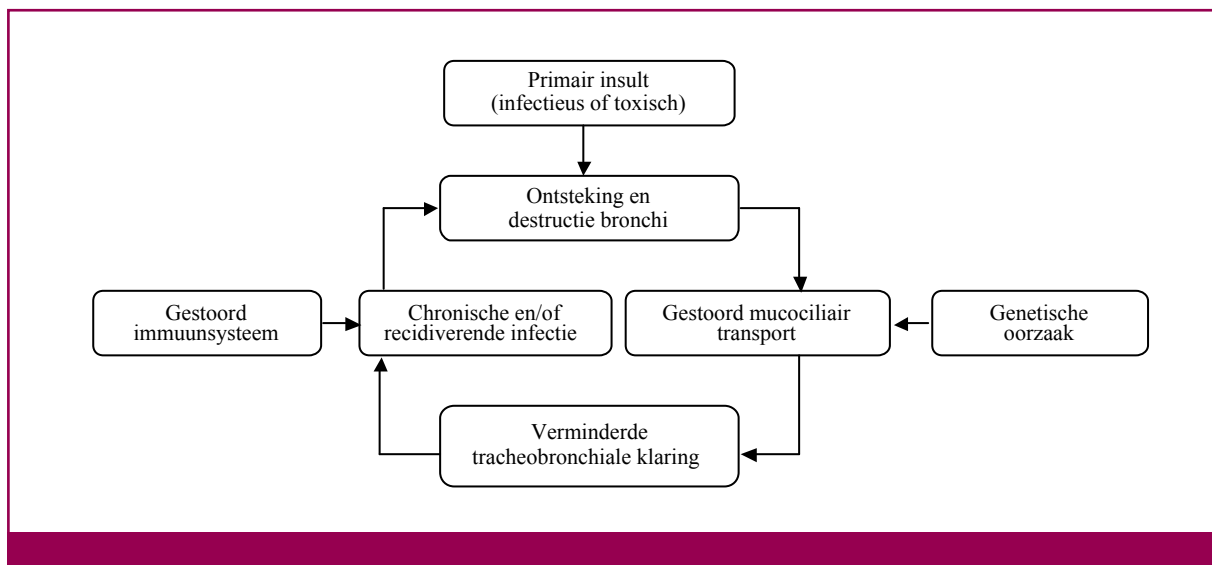
Diverse pathogenen worden geïsoleerd in het sputum van patiënten met bronchiëctasieën. De twee belangrijkste zijn: *Haemophilus influenzae* en *Pseudomonas aeruginosa*. Daarnaast kunnen gekweekt worden: *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium avium*, *Aspergillus*, diverse gramnegatieve staven, en in mindere mate stafylokokken en anaerobe bacteriën. Een consistente bevinding is dat 30-40% van de kweken steriel blijft; dit percentage wordt lager indien gebruikgemaakt wordt van bronchoscopische technieken ter isolatie van pathogenen. Er zijn geen betrouwbare gegevens over de rol van virussen in exacerbaties van bronchiëctasieën maar een vergelijkbare rol als bij COPD-exacerbaties is aannemelijk.

Tabel 2. Symptomen van bronchiëctasieën.

Symptomen van bronchiëctasieën	Frequentie van optreden
Hoest en sputum	> 90%
Dyspneu	> 60%
Hemoptoë	25-50%
Pleurale pijn	20-45%
Crepitaties	> 70%

Tabel 3. Criteria voor bronchiëctasieën.

HRCT-thorax
– Zegelringteken: bronchus binnendiameter-arterieratio > 1,0
– Geen aflopend kaliber van bronchi
– Bronchi zichtbaar < 1 cm van de costale pleura
HRCT= hogeresolutiecomputertomografie



Figuur 2. Pathofysiologie van bronchiëctasieën.

Röntgendiagnostiek

Bij de meerderheid van de patiënten met klinisch relevante bronchiëctasieën is de röntgenfoto van de thorax afwijkend (Figuur 3, pagina 66). Bij onderzoek met hogeresolutiecomputertomografie (HRCT-thorax) worden drie criteria gehanteerd voor het vaststellen van cilindrische bronchiëctasieën (Tabel 3). Voor het criterium ‘binnendiameter bronchus: diameter arterie’ wordt internationaal een ratio van > 1 beschouwd als passend bij bronchiëctasieën (Figuur 4, pagina 66). Figuur 5 (pagina 67, met zegelringteken) en figuur 6 (pagina 67, met sacculaire bronchiëctasieën) tonen klassieke beelden van bronchiëctasieën op de HRCT-thorax.

Immunologisch onderzoek

Van de patiënten met bronchiëctasieën heeft 8-10%

een immunologische stoornis.⁵⁻⁸ Bepaling van immuuglobulines, subklassen en antistofrespons op vaccinatie zijn geïndiceerd om dit op het spoor te komen. Homozygote deficiëntie van mannose-bindend lectine wordt eveneens in verband gebracht met aanwezigheid van bronchiëctasieën.

Therapie

De behandeling van bronchiëctasieën is voornamelijk empirisch en berust op slechts weinig gecontroleerde klinische onderzoeken. Het doel van de behandeling is vooral om het aantal exacerbaties en de klachten te verminderen. Verbetering van de tracheobronchiale klaring door middel van inhalatietherapie en fysiotherapeutische technieken is relevant. Antibiotica hebben een prominente plaats, niet alleen als behandeling van exacerbaties maar ook als

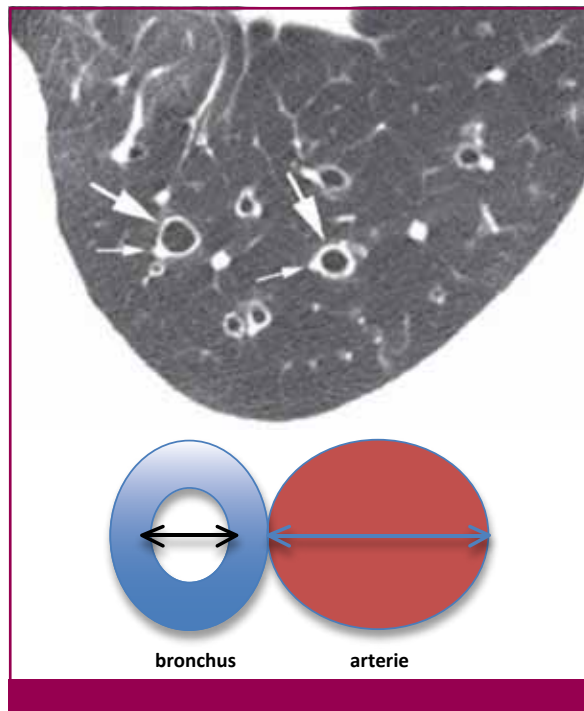


Figuur 3. X-thorax met sacculaire bronchiëctasieën linkerlong (kringfiguren).

onderhoudstherapie op indicatie. Patiënten kunnen baat hebben bij bronchusverwijders, zowel objectief gemeten bij longfunctieonderzoek als subjectief door de patiënt ervaren. Inhalatiesteroiden hebben echter geen effect op de exacerbatiefrequentie en slechts beperkte effecten op hoestklachten en sputumonderzoek. In het algemeen is er, behalve wanneer er sprake is van co-existent astma, geen plaats voor inhalatiesteroiden of orale steroiden.

Inhalatie van hyperosmolaire agentia

Hyperosmolaire agentia kunnen een gunstige invloed hebben op patiënten met stase van met name taai bronchiaal secreet door water aan te trekken naar de luchtwegen. Op deze wijze worden de reologische eigenschappen van mucus beïnvloed en kan een betere mucociliaire klaring bereikt worden. In gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bleek inhalatie van hypertoon zout (7%) een gunstige invloed te hebben op klachten, longfunctie en exacerbaties.⁹ Bij een klein deel van de patiënten treedt bronchusspasme op als reactie op inhalatie van hypertoon zout, hoewel dit veelal te voorkomen is door vooraf een bèta-agonist te inhaleren. Een pilotstudie met inhalatie van droogpoedermannitol liet eveneens significante verbeteringen zien van symptomen (SGRQ-score) en exacerbaties.¹⁰ Momenteel loopt een placebogecontroleerde langetermijnfase-



Figuur 4. Zegelringtekencriterium voor cilindrische bronchiëctasieën. Bronchusbinnendiameter-arterieratio. Kleine pijl is arterie. Grote pijl is (verwijde) bronchus.

III-studie met droogpoederinhalatie van mannitol bij patiënten met bronchiëctasieën die niet aan cystische fibrose (CF) lijden. Het lijkt verder belangrijk om deze behandelingen met hyperosmolaire agentia vooral te combineren met fysiotherapeutische technieken om de tracheabronchiale klaring te bevorderen.

Fysiotherapie en hulpmiddelen

Fysiotherapie om sputumexpectoratie te bevorderen is al lang onderdeel van de standaardbehandeling van bronchiëctasieën. Huffen en de 'active cycles of breathing'-techniek worden veel toegepast. Het is een logisch behandelingsdoel om purulent secreet dat bacteriën en gastheerfactoren (denk aan neutrofiële elastase) bevat en schade aanricht aan epitheel en longweefsel, te verwijderen uit de luchtwegen. Systematisch onderzoek ter ondersteuning van fysiotherapie en hulpmiddelen als behandelmodaliteiten bij patiënten met niet-CF-bronchiëctasieën is echter schaars. Interessante resultaten zijn bereikt met het zogeheten 'Acapella device', dat positieve expiratoire druk (met regelbare weerstand) combineert met hoogfrequente oscillatie (zoals ook wordt verkregen met de flutter). Een korte studie liet signi-



Figuur 5. HRCT-thorax met cilindrische bronchiëctasieën.



Figuur 6. HRCT-thorax met sacculaire bronchiëctasieën.

ficante verbetering zien van de sputumklaring¹¹ en in gerandomiseerd onderzoek bleek de Acapella gunstige effecten te hebben op klachten, ophoesten van sputum, kwaliteit van leven en inspanningsvermogen bij patiënten met niet-CF-bronchiëctasieën.¹²

Antibiotische therapie

Exacerbaties van bronchiëctasieën worden behandeld met antibiotica gericht op geïdentificeerde flora. Onder experts is consensus dat 10-14 dagen behandeling aan te bevelen is. Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies gedaan met antibiotische behandeling van exacerbaties. Speciale aandacht is nodig voor infectie met *Pseudomonas aeruginosa*. Bij een eerste pseudomonasinfectie kan eradicatietherapie worden geprobeerd door middel van intraveneuze of orale antibiotica, eventueel gevolgd door een periode van 6-12 weken therapie met inhalatieantibiotica gericht tegen *Pseudomonas*. Rationale voor een dergelijke eradicatietherapie berust op extrapolatie van studies bij CF-patiënten omdat gegevens ter onderbouwing van deze behandeling bij niet-CF-patiënten met bronchiëctasieën ontbreken. Combinatie antibiotische therapie ter bestrijding van *Pseudomonas* wordt gebruikt bij de behandeling bij CF-patiënten; de klinische waarde hiervan kon echter in een studie met niet-CF-patiënten niet worden bevestigd.¹³

Onderhoudsbehandeling met antibiotica bij bronchiëctasieën

Met een onderhoudsbehandeling met antimicro-

biële middelen bij een patiënt met bronchiëctasieën kunnen verschillende doelen worden nagestreefd: vermindering van het aantal exacerbaties, vertraging van afname van longfunctie en vermindering van de chronische klachten. Bij patiënten met chronische klachten en/of recidiverende exacerbaties kan chronisch gebruik van antibiotica worden overwogen. De keuze van het middel is daarbij afhankelijk van de aangetoonde ziekteverwekker. Het voortzetten van een eenmaal begonnen onderhoudsbehandeling is gerechtvaardigd wanneer het klachtenpatroon en/of de frequentie van exacerbaties aantoonbaar minder wordt of de verslechtering van de longfunctie wordt vertraagd.

Inhalatie van antibiotica

Met name bij infectie met gramnegatieve staven wordt inhalatietherapie toegepast met antibiotica. Zowel met tobramycine-inhalatie als met colistine-inhalatie worden goede resultaten geboekt. De optimale dosering daarbij is onbekend. De meeste ervaring is opgedaan met tobramycine (tweemaal daags 160-300 mg) en colistine (tweemaal daags 1-2 miljoen eenheden). Voor deze vernevelantibiotica zijn droogpoederpreparaten in ontwikkeling of inmiddels beschikbaar. Recent is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gepubliceerd met verneveling van gentamicine in een lage dosering (tweemaal daags 80 mg) bij niet-CF-patiënten met bronchiëctasieën. Significante gunstige effecten werden vastgesteld op microbiologische parameters, symptomen alsook afname van exacerbatiefrequentie.¹⁴ Deze belangrijke

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bronchiëctasieën vormen een veel voorkomende ziekte die door middel van een HRCT-thorax wordt vastgesteld. De klachten kunnen lijken op verschijnselen van astma en COPD.
2. Diagnostische evaluatie is aangewezen naar relevante etiologische factoren.
3. Naast toediening bij exacerbaties worden antibiotica in toenemende mate als onderhoudstherapie toegepast.

studie is een eerste stap om de empirische gunstige resultaten van behandeling met inhalatieantibiotica te onderbouwen met wetenschappelijke evidence.

Onderhoudsbehandeling met macroliden

Macrolideantibiotica hebben anti-inflammatoire en immunomodulatoire eigenschappen als aanvulling op hun antibiotische eigenschappen. Recent toonden Wong et al. aan dat onderhoudsbehandeling met azitromycine gedurende zes maanden een significante afname gaf van de exacerbatiefrequentie bij geselecteerde patiënten.¹⁵ Deze gunstige effecten werden ook waargenomen in de Nederlandse BAT-trial waarvan de uitkomsten binnenkort zullen worden gepubliceerd.

Conclusie

Bronchiëctasieën blijven een ernstig probleem voor patiënten met dagelijkse klachten, achteruitgang van longfunctie, recidiverende exacerbaties en toegenomen kans op mortaliteit. Het ziektebeeld is heterogeen in zijn klinische verschijnselen, oorzaken en uitkomst. De clinicus practicus moet eraan denken bij patiënten met chronische hoest en sputumproductie. Er is een aantal behandelopties, deels met empirisch goede resultaten, maar de mate van bewijskracht voor diverse interventies is nog beperkt. Gelukkig loopt er op dit moment een aantal langetermijnstudies (clinicaltrials.gov; november 2012 negentig trials) en tevens zijn onlangs belangrijke studieresultaten gepresenteerd die het gebruik van de diverse behandelingsmogelijkheden ondersteunen. Het behandelplan dient evenwel maximaal op maat toe te worden gesneden met regelmatige evaluaties van effectiviteit en veiligheid.

Referenties

1. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clin Pulm Med* 2005;4:205-9.
2. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55:635-42.
3. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:400-7.
4. Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2006;28:974-9.
5. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1277-84.
6. King PT, Hutchinson P, Holmes PW, et al. Assessing immune function in adult bronchiectasis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:440-6.
7. Kessel DA van, Velzen-Blad H van, Bosch JM van den, et al. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown etiology. *Eur Respir J* 2005;25:482-9.
8. Vendrell M, de Gracia J, Rodrigo MJ, et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. *Chest* 2005;127:197-204.
9. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011;105:1831-5.
10. Bilton D, Daviskas E, Jaques A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of inhaled mannitol in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A3221.
11. Naraparaju S, Vaishali K, Venkatesan P, et al. A comparison of the Acapella and a threshold inspiratory muscle trainer for sputum clearance in bronchiectasis – a pilot study. *Physiother Theor Pract* 2010;26:353-7.
12. Murray MP, Pentland JH, Hill AT. A randomized cross-

over trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009;34:1086-92.

13. Bilton D, Henig N, Morrissey B, et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006;130:1503-10.

14. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, et al. A Randomized controlled trial of nebulized Gentamicin in non-cystic fibrosis

bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:491-9.

15. 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.

Ontvangen 9 november 2012, geaccepteerd 17 december 2012.