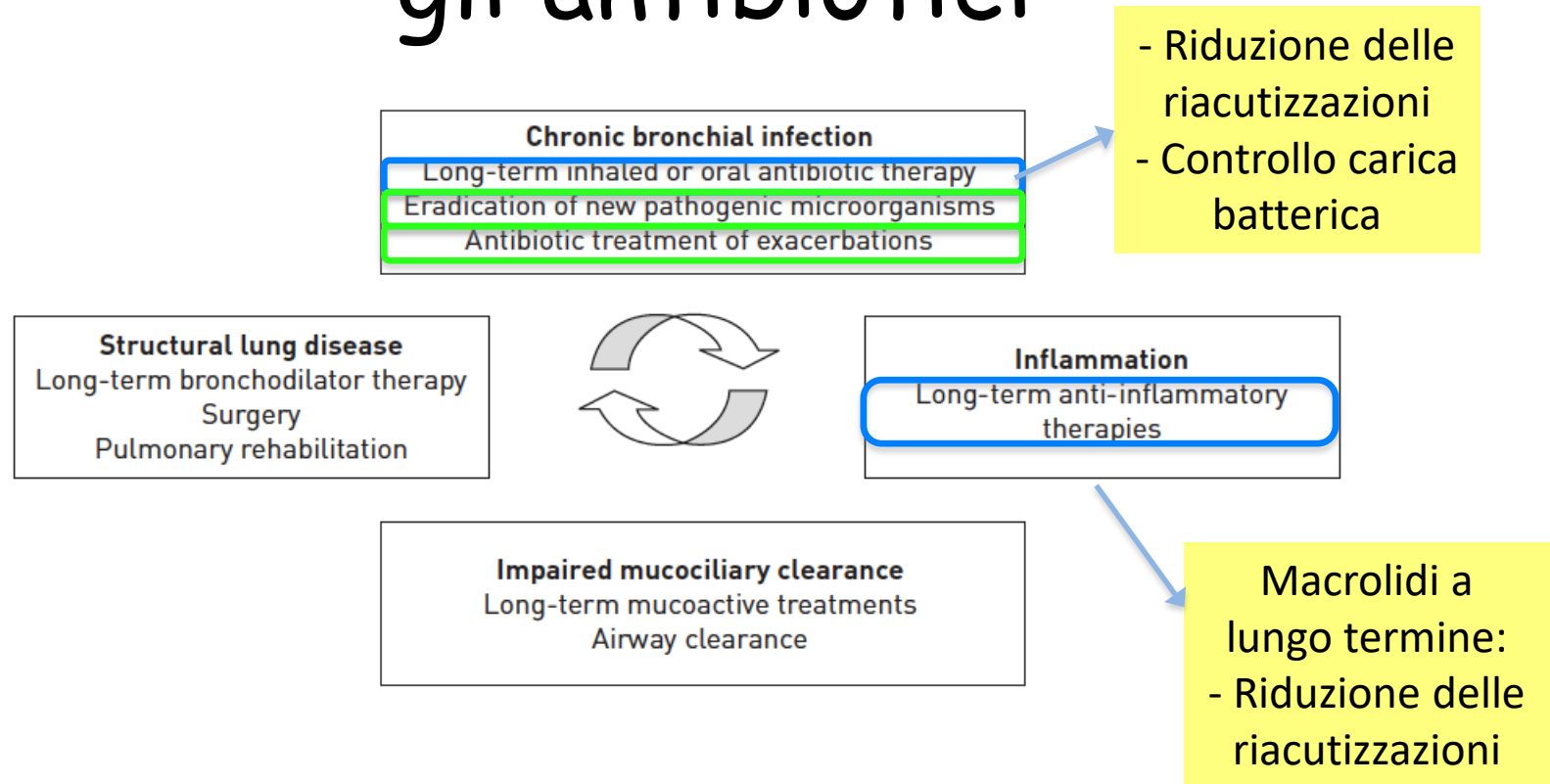


Bronchiectasie nel paziente non CF: tra vecchie e nuove terapie

Dott.ssa Paola Faverio

Università degli Studi di Milano Bicocca
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Clinica Pneumologica
ASST Monza - Ospedale San Gerardo

Pilastri della terapia delle bronchiectasie: quale ruolo per gli antibiotici



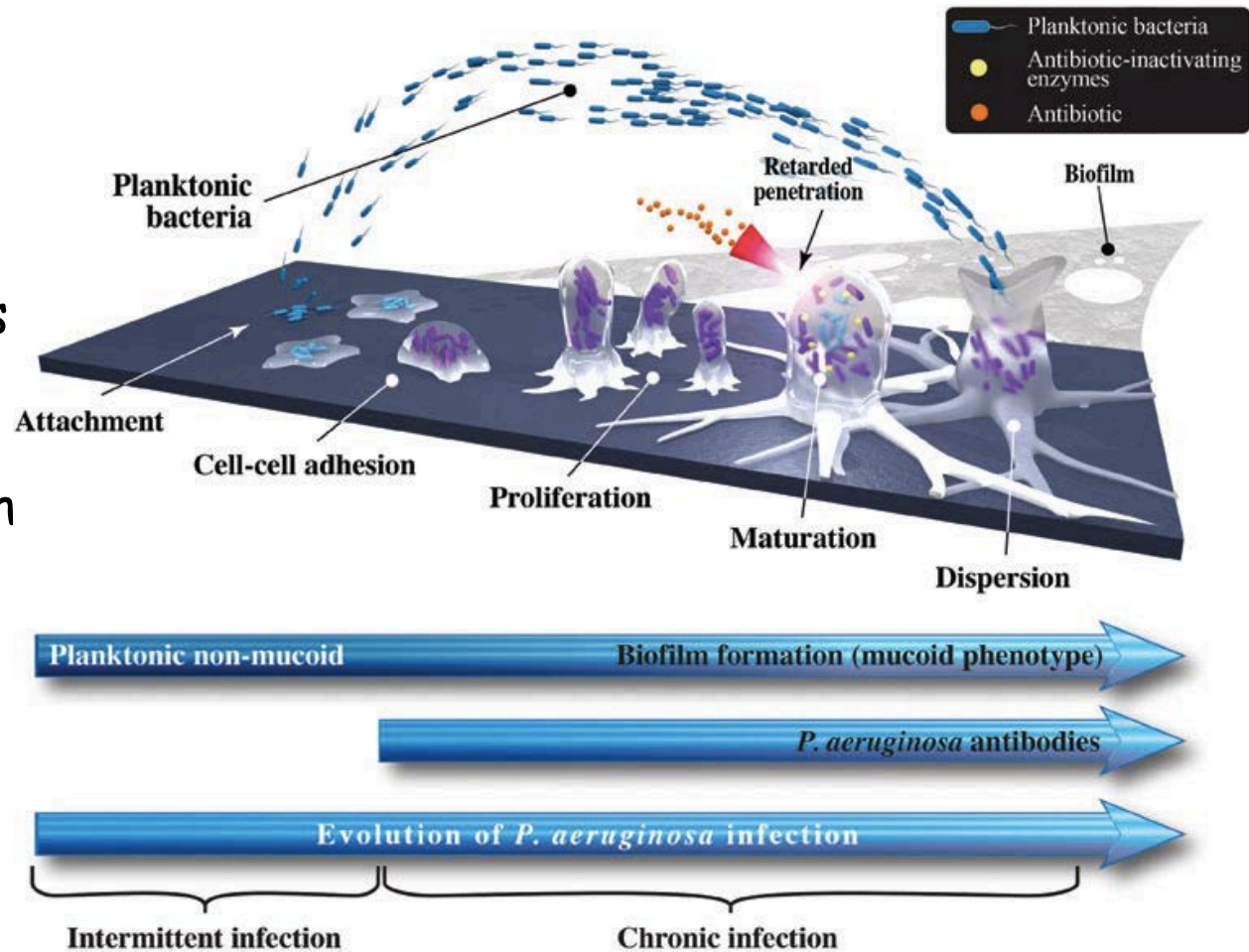
Razionale dell'utilizzo della terapia antibiotica nebulizzata nelle bronchiectasie

- Possibilità di far arrivare alte concentrazioni di antibiotico nel sito di infezione senza gli effetti collaterali sistemici osservati con l'uso di tp orali o parenterali.
- Precedente esperienza positiva nei pazienti con Fibrosi Cistica colonizzati da *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa questo sconosciuto ...

Over time *P. aeruginosa* strains undergo a phenotypic change to the mucoïd phenotype, characterized by production of alginate and associated with even greater difficulty in eradication of the pathogen.

Liposomal formulations seem to have greater ability to penetrate biofilms compared with the free drug.



P. aeruginosa questo sconosciuto ...

	Bronchiectasis Severity Index (17)		FACED score (18)	
FEV1% predicted	> 80	0 points	≥ 50%	0 points
	50-80	1 point	< 50%	2 points
	30-49	2 points		
	< 30	3 points		
Age	< 50 years	0 points	< 70years	0 points
	50-69 years	2 points	≥ 70years	2 points
	70-79 years	4 points		
	≥ 80 years	6 points		
Chronic bacterial colonization	<i>P. aeruginosa</i>	3 points	No	0 points
	other organisms	1 point	Yes, with <i>P. aeruginosa</i>	1 point
	None	0 points		
Number of lobes with BE	≤ 2	0 points	≤ 2	0 points
	> 2 or cystic BE	1 point	> 2	1 point
Dyspnea, mMRC score	≤ 3	0 points	≤ 2	0 points

Aliberti et al. 2016^[4]

Cluster 1 - "Pseudomonas"

Presence of respiratory symptoms (mainly chronic cough, hemoptysis, and dyspnea) and extensive radiological impairment. More severe functional alterations involving PFTs and performance status, with increased need for LTOT and worse quality of life. Increased activation of the inflammatory system during stable state. All these factors lead to a higher severity and to a more rapid progression of the disease, which ultimately translates into an increased number of exacerbations and hospitalizations and a higher 3-year mortality. Pts in this group show more often a post-infectious etiology.

Chronic infection with bacteria other than *P. aeruginosa*.

Cluster 2 - "Other chronic infection"

Cluster 3 - "Daily sputum"

Cluster 4 - "Dry bronchiectasis"

Presence of daily sputum production even in absence of bacterial colonization. These pts are more often smokers or ex-smokers. Pts in this group show more often a COPD-related etiology.

Lower disease severity, with the lowest level of inflammatory biomarkers, the least severe radiological and less functional impairment, as well as reduced frequency of respiratory symptoms (in particular, absence of daily sputum production). None of these pts have chronic respiratory infections.

Finch S et al, Ann Am Thorac Soc. 2015

Faverio P et al, CAI 2016

Quale evidenza clinica?

Majority of evidence from studies investigating pseudomonal infections in CF and nosocomial pneumonia in ventilated patients.

The greatest success has been for the treatment of pseudomonal infections in CF.

For this indication, inhaled forms of **tobramycin** and **aztreonam** are approved in the USA and Europe, and **colistimethate** in Europe.

In patients with CF, inhaled antibiotics slow the rate of decline of lung function, delay onset of chronic infection with *P. aeruginosa*, reduce the rate of exacerbations and hospitalizations, and improve quality of life.

Quale schema?

In CF, 28-day on and 28-day off

→ **Massimalizzazione dell'efficacia clinica**

→ **Minimizzazione della pressione selettiva dell'antibiotico sull'insorgenza di ceppi antibiotici resistenti**

Quale evidenza clinica?

L'evidenza nelle bronchiectasie non FC è meno forte che nella FC.

Two large, randomized, double-blind, phase 3 trials that evaluated **aztreonam lysinate** in a total of 540 patients reported no difference vs placebo across outcome measures.

Table 6. Studies of inhaled tobramycin in NCFB patients with *P. aeruginosa* present in sputum.

Table 7. Studies of inhaled ciprofloxacin in NCFB patients with *P. aeruginosa* present in sputum.

Sci	Study/Year	Preparation	Dose/Frequency	Duration	Patient Population	Key Outcomes after Treatment
	Wilson 2013 [100]	CiDP	32.5 mg/BID	28 days	<i>n</i> = 24	Reduction in the bacterial load
	Bilton 2010 [101]	ILC	150 mg or 300 mg/ daily	28 days	<i>n</i> = 36	Both doses resulted in a reduction in the bacterial load
	Bilton 2011 [102]	ILC	100 mg or 150 mg/ daily	28 days	<i>n</i> = 96	Both doses resulted in a reduction in the bacterial load
	Serisier 2013 [103]	ILC + CiSI	150 mg (ILC) + 60 mg (CiSI)/ daily	28 days on, 28 days off (3 cycles)	<i>n</i> = 42	Delayed time to first pulmonary exacerbation and reduction in the bacterial load
	Haworth 2017 [104]	ILC + CiSI	150 mg (ILC) + 60 mg (CiSI)/ daily	28 days on, 28 days off (6 cycles)	<i>n</i> = 582	Increase in the median time to first exacerbation that required antibiotics and a decrease in the annual rate of exacerbations (regardless of the need of antibiotics)

BID, twice daily; CiDP, ciprofloxacin dry powder; CiSI, ciprofloxacin solution for inhalation; ILC, inhaled liposomal ciprofloxacin.

Quale evidenza clinica?

Gentamicina inalatoria 80mg BID vs placebo per 12 mesi

Risultati promettenti per quanto riguarda la riduzione della carica batterica, la purulenza dello sputo, la frequenza delle riacutizzazioni, il tempo alla prima riacutizzazione.

Ben tollerata, eventi avversi (broncospasmo) uguali nel braccio trattamento e placebo.

Murray MP, Am J Respir Crit Care Med. 2011

Colistimetato sodico nebulizzato 1,000,000 UI BID vs placebo per 6 mesi

No differenza tra terapia e placebo nel tempo trascorso alla prima riacutizzazione (risultato significativo solo considerando i soggetti con compliance alla tp > 80%).

Broncospasmo significativamente più frequente nei soggetti in tp (7.5 vs 1.4%).

Haworth CS, Am J Respir Crit Care Med. 2014

Quale evidenza clinica? **Meta-analisi**

8 RCT inclusi, 539 pazienti totali

1 su ceftazidime + tobramicina;
3 su tobramicina;
1 su gentamicina;
1 su ciprofloxacina dry power inhaler;
1 su ciprofloxacina dual release;
1 su colistina.



- Riduzione del numero di esacerbazioni e della densità batterica nello sputo;
- Incremento dell'eradicazione di *P. aeruginosa* dallo sputo;
- Nessun incremento dell'antibiotico-resistenza;
- No incremento di altre specie batteriche.



- Alto rischio di effetti collaterali (e.g. tosse e broncospasmo);
- No miglioramento di FEV1 e SGRQ.

Quale evidenza clinica? **Linee Guida**

We suggest long-term treatment with an inhaled antibiotic for adults with bronchiectasis and chronic *P. aeruginosa* infection who have three or more exacerbations per year.

(conditional recommendation, moderate quality evidence).

The currently available evidence supports continuous use of nebulised colistin or gentamicin.

Nebulised aztreonam is not recommended due to the lack of efficacy and a high adverse event rate reported in the pivotal phase III trials.

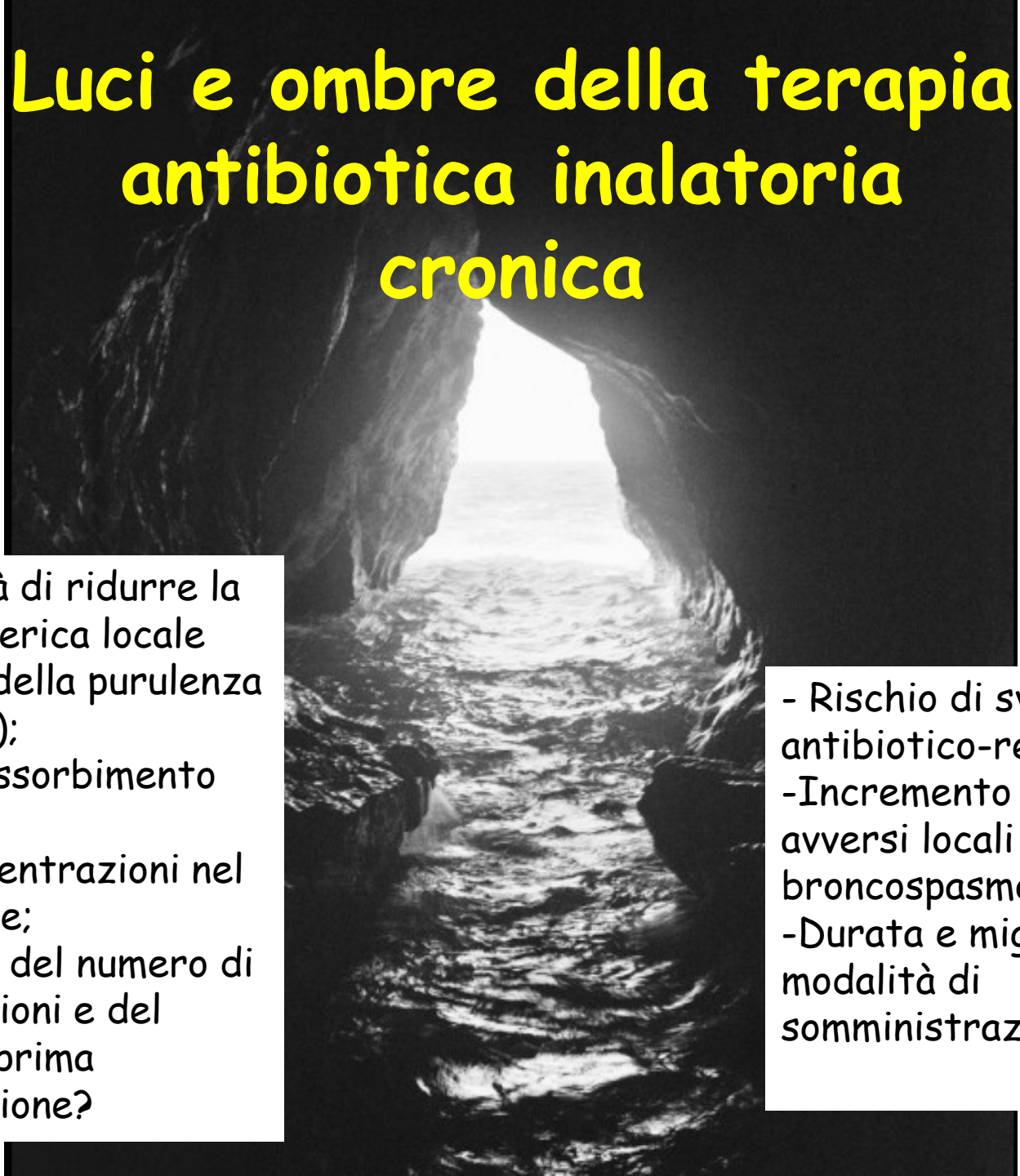
The use of inhaled antibiotics is associated with a 10-32% risk of bronchospasm and a supervised test dose with pre- and post-spirometry is recommended.

Prior inhalation of a short-acting bronchodilator may prevent bronchospasm.

Disponibilità della terapia

- Off-label (formulazioni ev/im).
- Studi clinici sponsorizzati: e.g. iBEST (Tobramycin Inhalation Powder - Novartis) e PROMIS I (Colistimethate Sodium - Zambon).
- Uso compassionevole (Amikacina inalatoria formulazione liposomiale - Insmed).

Luci e ombre della terapia antibiotica inalatoria cronica



- Possibilità di ridurre la carica batterica locale (riduzione della purulenza dello sputo);
- Ridotto assorbimento sistemico;
- Alte concentrazioni nel sito d'azione;
- Riduzione del numero di riacutizzazioni e del tempo alla prima riacutizzazione?

- Rischio di sviluppare antibiotico-resistenza?
- Incremento degli eventi avversi locali (e.g. broncospasmo, tosse).
- Durata e migliore modalità di somministrazione?

Razionale dell'utilizzo dei Macrolidi a basso dosaggio e lungo termine nelle bronchiectasie

- **Effetto sulle secrezioni delle vie aeree:**

I macrolidi riducono l'ipersecrezione mucosa sia in vitro che in vivo.

- **Effetto immunomodulatore:**

Modulazione dell'azione pro-infiammatoria dei neutrofili e del rilascio di mediatori pro-infiammatori da parte dei macrofagi (in particolare citochine).

- **Effetti non antibiotici dei macrolidi sui batteri:**

Inibizione formazione biofilm e "Quorum sensing".

Quale evidenza clinica?

Azithromycin for prevention of exacerbations in patients with chronic bronchitis and emphysema: a double-blind, placebo-controlled trial

Azitromicina (500 mg tre volte a settimana per 6 mesi)

Conroy Wong, Lata Jayaram, Noel Karalus, Tam Eaton, Cecilia Tong, Hans Hockey, David Milne, Wendy Fergusson, Christine Tuffery, Paul Sexton, Louanne Storey, Toni Ashton

Effect of Azithromycin Maintenance Treatment on Exacerbations Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Azitromicina (250 mg al giorno per 12 mesi)

The BAT Randomized Controlled Trial

Effect of Long-term, Low-Dose Erythromycin on Pulmonary Exacerbations in Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis

Eritromicina (400 mg due volte al giorno per 12 mesi)

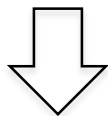
The BLESS Randomized Controlled Trial

Wong C, Lancet 2012
Altenburg J, JAMA 2013
Serisier DJ, JAMA 2013

Quale evidenza clinica? **Meta-analisi**

Inclusi 10 studi, totale 601 pazienti

RIDUZIONE DELLE
ESACERBAZIONI



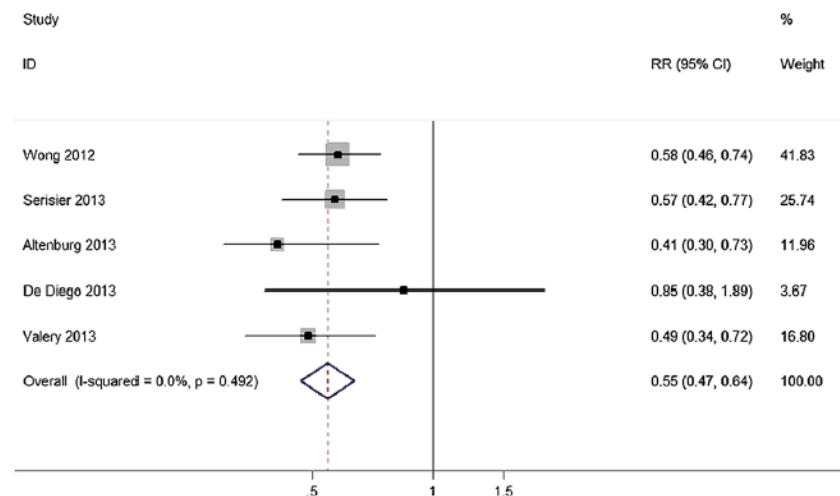
Maggior beneficio in pz con
almeno 3 riacutizzazioni per anno



- Attenuate FEV1 decline
- Improving sputum volume
- Improving quality of life



- Higher risk of diarrhea
- Increase of pathogen resistance



Quale evidenza clinica? **Linee Guida**

We suggest offering long-term antibiotic treatment for adults with bronchiectasis who have **three or more exacerbations per year**.

(conditional recommendation, moderate quality evidence)

- Per pazienti frequenti riacutizzatori e colonizzati da *P. aeruginosa* le linee guida suggeriscono di dare la priorità a terapia antibiotica inalatoria specifica.
- Se tale terapia è controindicata, non tollerata o non fattibile, considerare terapia a lungo termine con macrolidi.
- La terapia con macrolidi può anche essere considerata in questi pazienti come add-on alla terapia con antibiotico inalatorio a lungo termine.
- Per pazienti frequenti riacutizzatori non colonizzati da *P. aeruginosa* la terapia con macrolidi a lungo termine è la prima scelta.

In real life...

Quando iniziare la terapia:

- Dopo ottimizzazione delle altre terapie (broncodilatazione se necessaria, airway clearance techniques, identificare cause trattabili, vaccinazioni), se permane elevato il numero di riacutizzazioni.
- Dopo almeno un campionamento microbiologico adeguato → esclusione di patogeni per cui indicato trattamento specifico.
 - esclusione di Micobatteri non tubercolari
(CONTROINDICAZIONE AD UTILIZZO MACROLIDI IN MONOTERAPIA).

In real life...

Controindicazione all'inizio della terapia:

- Intervallo QTc lungo - rilevanti comorbidità cardiovascolari?

"Available data in bronchiectatic subjects did not show an increased risk of cardiovascular events in the group using macrolides, but at baseline subjects with a prolonged QTc interval had been excluded."

- Malattia polmonare da NMT controindica l'utilizzo dei macrolidi in monoterapia.

In real life...

Cosa monitorare:

-QTc, funzionalità epatica, comparsa tinniti-perdita udito. Tempistica per il controllo non chiara - dipende dalla suscettibilità del soggetto.

Alcune accortezze per gli effetti collaterali:

-Se comparsa diarrea: aggiunta fermenti lattici, riduzione dosaggio (da azitromicina 500mg trisettimanale a 250mg trisettimanale)

-Sviluppo antibiotico-resistenza: monitoraggio esami colturali

Durata della terapia:

Trattamento continuo vs a cicli? Periodi di wash-out?

Terapia eradicante: quando e perché

Le linee guida

Question 3: Is eradication treatment beneficial for treating bronchiectasis patients with a new isolate of a potentially pathogenic microorganism in comparison to no eradication treatment?

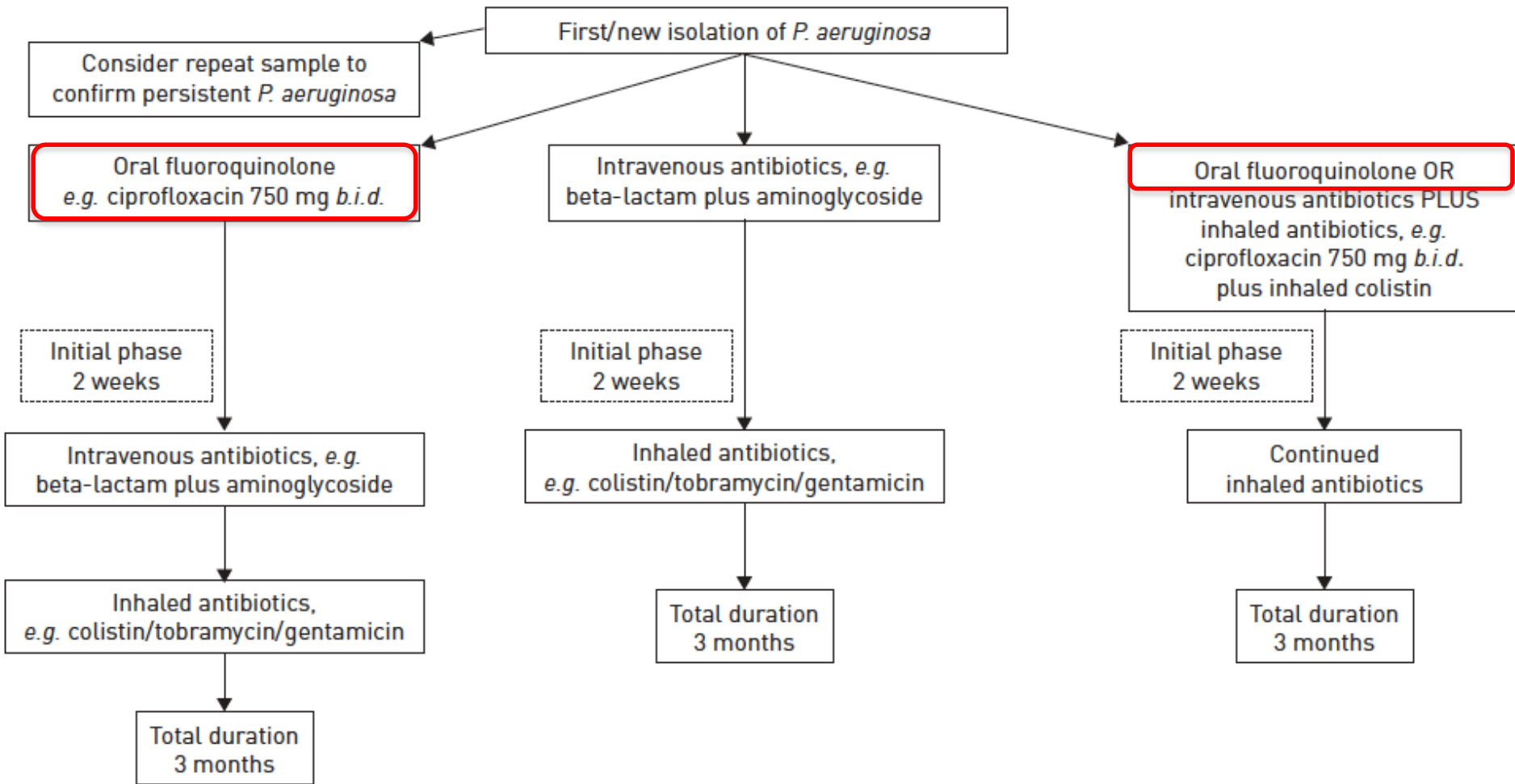
Recommendations

We suggest that adults with bronchiectasis with a new isolation of *P. aeruginosa* should be offered eradication antibiotic treatment (*conditional recommendation, very low quality of evidence*).

We suggest not offering eradication antibiotic treatment to adults with bronchiectasis following new isolation of pathogens other than *P. aeruginosa* (*conditional recommendation, very low quality of evidence*)



Terapia eradicante: come



The impact on the development of antibiotic resistance was not extensively studied.

Sviluppo di antibiotico-resistenza in *P. aeruginosa* isolati da pazienti con bronchiectasie: STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO

Antibiotico	Ultimo isolamento disponibile di <i>P. aeruginosa</i> in pazienti che hanno almeno 2 isolamenti a distanza di 3 mesi (N=144)	Sviluppo di resistenza (tra il primo e l'ultimo isolamento)
Ciprofloxacina-resistente	50 (35%)	29 (58%)
Amikacina-resistente	23 (16%)	18 (78%)
Colistina-resistente	3 (2%)	
Ceftazidime-resistente	17 (12%)	
Gentamicina-resistente	28 (19%)	
Meropenem-resistente	13 (9%)	
Piperacillina/tazobactam-resistente	14 (10%)	
Tobramicina-resistente	4 (3%)	

	Ciprofloxacina		p value
	No sviluppo resistenza	Sì sviluppo resistenza	
Numero di esacerbazioni tra i due isolamenti, mediana [IQR]	4 [2-7]	6 [3-10]	0.038
Numero di antibioticotераpie tra i due isolamenti, mediana [IQR]	4 [2-7]	6 [3-11]	0.011
Numero di ospedalizzazioni tra i due isolamenti, mediana [IQR]	0 [0-1]	1 [0-4]	0.023

Follow-up mediano di 2 anni

Domande?

