

吸入型抗生素於非囊腫性纖維化引起支氣管擴張症之治療角色

陳逸燕 歐芷瑩

國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院 胸腔內科

摘 要

即使吸入型抗生素 (inhaled antibiotics) 是治療囊腫性纖維化 (Cystic fibrosis) 的標準治療方式，至今吸入性抗生素在治療非囊腫性纖維化引起之支氣管擴張 (Bronchiectasis) 上角色仍未明。相較於全身性抗生素的使用，吸入型抗生素較無副作用且直接作用在呼吸道上，局部濃度高且殺菌效果好，是較理想的治療方式。回顧文獻顯示使用吸入型抗生素在支氣管擴張之患者身上可以降低呼吸道細菌總量以及急性惡化風險，但是相對於病人的生活品質則無明顯改善。2017 年歐洲呼吸學會所發表支氣管擴張症指引，已經建議使用吸入型抗生素在治療慢性綠膿桿菌感染之支氣管擴張症患者。本文統整吸入型抗生素治療的可能機轉以及較新的大型試驗結果，同時也與 macrolides 作比較，提供大家在治療非囊腫性纖維化引起之支氣管擴張症的另一種選擇。

關鍵詞：吸入型抗生素 (Inhaled antibiotics)
支氣管擴張症 (Bronchiectasis)
綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

前 言

支氣管擴張症是一種慢性肺部發炎疾病，其特色為氣管及支氣管發炎、黏液纖毛清除能力下降、痰液堆積以致漸進性的結構改變，進而導致支氣管永久性擴張。臨床上則會出現持續性咳嗽、痰液增加以及反覆性呼吸道感染；影像學則會出現支氣管壁擴張及增厚。可能導致支氣管擴張之原因有反覆呼吸道感染、非分支結核桿菌感染、過敏性支氣管性肺部黴菌症 (Allergic bronchopulmonary aspergillosis ; ABPA)、免疫缺失導致纖毛功能失調以及自體

免疫疾病等等¹。

支氣管擴張症常伴隨著慢性感染，最常見的細菌性感染包括流行性感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*) 以及綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)，其他少見的包含肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 或是其他腸道之葛蘭氏陰性菌種。而慢性感染 (尤其是綠膿桿菌) 常導致急性惡化及住院率增加、降低生活品質、導致死亡率上升及醫療照護費用增加^{2,3}。

支氣管擴張症是氣管的慢性發炎，如何治

療這些病人氣管內慢性細菌感染是個重要的議題，而治療這些患者我們常會使用高劑量、長時間的全身性抗生素，但這也伴隨著較多的副作用以及呼吸道抗藥菌株的產生，所以使用吸入型抗生素局部治療就成為另一種治療方向。以下內容乃針對非囊腫性纖維化導致之支氣管擴張症作探討。

目前用於支氣管擴張的治療方式

支氣管擴張症可視為許多不同慢性呼吸道疾病之最終結果，因此找出病人本身原發疾病，對症下藥才是治療根本方法。而針對治療支氣管擴張症的原則為增加呼吸道痰液的清除、清除細菌的移生 (colonization)、降低呼吸道的發炎反應而達到病人活動力的增加以及生活品質的提升⁴，因此針對以上幾個目標我們可用以下幾種方法治療 (圖一)：

一、呼吸道清潔

大多數學者認為痰液清除為治療支氣管擴張症之主要核心⁴，目前學會指引已建議即使針對輕微支氣管擴張症病患也應使用胸腔物理治療 (Chest Physical Therapy, CPT) 清痰，以及肺復原的早期介入⁵。我們也可藉由配合使用口服或吸入型化痰劑 (如高濃度食鹽水) 以達到清除

痰液效果，或藉由姿位引流幫助痰液清除。介入呼吸道清潔技巧上需要呼吸治療師的教導⁶，若每次急性發作時也應重新檢視患者呼吸道清潔技巧是否正確實施。

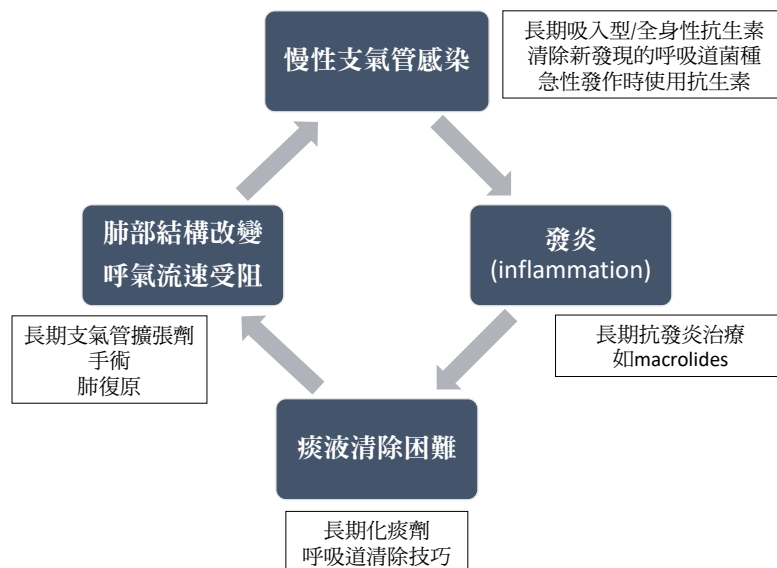
二、清除細菌的移生以及降低發炎反應

使用口服或吸入性抗生素可達到清除呼吸道內細菌的移生，尤其是口服 macrolides，除了本身抗菌效果以外，macrolides 也有免疫調節功能，並藉由抑制發炎細胞的移行 (migration)、細胞激素 (cytokine) 分泌、和氧化基的產生來達到降低呼吸道的發炎反應^{7,8}。

另外，傳統認為吸入性類固醇可以降低呼吸道發炎反應，但在治療支氣管擴張的角色較不明，通常只適用於支氣管擴張併有氣喘診斷的患者，或用於過敏性支氣管性肺部麴菌症⁵。若單純為了治療支氣管擴張症使用吸入性類固醇，可能導致呼吸道感染機會上升，以致急性惡化而加劇支氣管擴張症之嚴重度⁹，至於全身性類固醇的副作用更大，不適合用在治療支氣管擴張病患⁵。

三、其他治療方式

至於手術在現今治療支氣管擴張症中較不適用，只有用在高度集中性支氣管擴張，且病



圖一：支氣管擴張症之病理機轉及治療方式 (2017 年歐洲胸腔醫學會治療指引¹⁰)。

人症狀難以用內科治療方式患者才會考慮，且必須經由多專業團隊評估，包含胸腔科醫師、胸腔外科醫師、麻醉科醫師⁵。

吸入型抗生素用於支氣管擴張症之原理

吸入型抗生素已知是治療囊腫性纖維化伴隨慢性綠膿桿菌感染的標準治療方式之一¹¹。針對非囊腫性纖維化引起支氣管擴張症患者，研究發現長期使用吸入型抗生素可以降低急性惡化及痰液細菌總量¹²，和口服或針劑抗生素相比，吸入型藥物相對毒性較低，也較少其他全身性副作用的產生¹³，其特點為濃度依賴型藥物 (Concentration-dependent medicine)，所以使用吸入劑型在呼吸道局部濃度相當高。在藥物動力學中，血中藥物濃度 - 時間曲線下面積 (area under the curve) 與最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration) 比值很高，使得殺菌效果佳，針對呼吸道細菌感染治療效果很好¹³。

而非囊腫性纖維化導致之支氣管擴張症的患者，這些病人本身特性年紀較大 (大多大於 60 歲)，本身也伴隨較多共病症，也期望吸入型抗生素能達到相同治療效果，以減少全身性抗生素的暴露及副作用。

吸入型抗生素之藥物種類及給藥方式

可用於治療支氣管擴張症患者之吸入型藥物包含 amikacin、aztreonam、ciprofloxacin、gentamicin、colistin 以及 tobramycin；只有 tobramycin 和 aztreonam 有針對囊腫性纖維化拿到美國食品藥品監督管理局 (FDA) 適應症。針對非囊腫性纖維化導致支氣管擴張症，吸入性抗生素無商業設計吸入劑型，也沒有通過美國食品藥品監督管理局 (FDA) 適應症，在臨床使用上需要謹慎小心。而給藥方式可分為噴射噴霧器 (jet nebulizer) 以及乾粉式吸入劑 (dry powder inhaler, DPI) 給藥。

吸入型抗生素用於非囊腫性纖維化導致支氣管擴張症之研究

在 2018 年所發表的大型臨床試驗 (RESPIRE-1 及 2)^{14,15}，是研究使用吸入乾粉劑

型之 ciprofloxacin 在治療支氣管擴張症患者的效果及安全性。這兩篇分別收錄 416 及 521 位病人，介入組是使用 ciprofloxacin DPI 32.5 mg 比較安慰劑，以 14 天或 28 天週期性給藥 (也就是治療 14/28 天，休息 14/28 天)，一共治療 48 周再去比較效果。所看的指標為治療到第一次急性發作的時間以及急性發作的次數。結果顯示吸入乾粉劑型之 ciprofloxacin，在 RESPIRE-1 之中的 14 天週期給藥組，可延長急性發作的時間及減少次數，而 28 天週期則無法達到有意義的降低急性發作；至於 RESPIRE-2 則兩種給藥方式皆無法減少急性發作。但在安全性上無明顯副作用，吸入型抗生素可以說是相對安全的治療方式。

另外提到在 2019 年所發表的大型跨國性研究 (ORBIT-3 及 ORBIT-4)¹⁶，這是一篇隨機雙盲第三階段臨床試驗，收錄的病患皆為過去一年內有兩次以上急性發作之高風險族群，且呼吸道皆有驗出慢性綠膿桿菌感染之支氣管擴張患者，分別收錄 514 以及 533 位患者。介入組是使用微脂粒包覆之 ciprofloxacin (liposome encapsulated ciprofloxacin) 比較安慰劑，採取 56 天週期性給藥，一共治療 48 週再比較痰液中的細菌清除率。結果顯示兩篇研究都可以大幅下降痰液的細菌量。但是只有在 ORBIT-4 研究中，使用吸入型抗生素之患者可以明顯延長第一次急性發作的時間，且相較於控制組來說並無明顯副作用產生；反之在 ORBIT-3 的研究中，吸入型抗生素並無明顯降低急性發作之效果。

比較 ORBIT-3 及 ORBIT-4 兩篇研究，我們可發現即使吸入性抗生素可以直接降低痰中的細菌總量，但是並無法直接轉化成降低急性發作之效果，可見支氣管擴張症之急性發作並不是單純只有呼吸道的細菌感染，可能還有背後的免疫調節功能失調有關。

近年來針對使用吸入型抗生素對非囊腫性纖維化引起之支氣管擴張症臨床試驗列表如下頁 (表一)，根據研究結果，約莫在使用吸入型抗生素後 28 天就可達到有效降低呼吸道細菌含量^{17,18}。於 2019 年發表之統合分析研究

表一：近期使用吸入型抗生素對非囊腫性纖維化引起之支氣管擴張症臨床試驗

作者	介入藥物 使用時間	收案人數	綠膿桿菌 比例	是否有其他病菌	研究結果
Wilson et al ¹⁷ (2013)	Ciprofloxacin DPI 28 天	60 vs 64	32 (53%) vs 35 (55%)	多種細菌	降低痰液的細菌總量
De Soyza et al ¹⁴ (2018; RESPIRE 1) 14 天週期給藥	Ciprofloxacin DPI 12 個月	137 vs 68	83 (61%) vs 41 (60%)	多種細菌	延長第一次急性惡化時間 降低急性惡化頻率
De Soyza et al ¹⁴ (2018; RESPIRE 1) 28 天週期給藥	Ciprofloxacin DPI 12 個月	141 vs 70	83 (59%) vs 45 (64%)	多種細菌	無法達到降低 第一次急性惡化時間 及急性惡化頻率
Aksamit et al ¹⁵ (2018; RESPIRE 2) 14 天週期給藥	Ciprofloxacin DPI 12 個月	176 vs 88	107 (61%) vs 55 (63%)	多種細菌	無法達到降低 第一次急性惡化時間 及急性惡化頻率
Aksamit et al ¹⁵ (2018; RESPIRE 2) 28 天週期給藥	Ciprofloxacin DPI 12 個月	171 vs 86	99 (58%) vs 54 (63%)	多種細菌	無法達到降低 第一次急性惡化時間 及急性惡化頻率
Serisier et al ¹⁸ (2013; ORBIT 2)	Liposomal ciprofloxacin 24 週	20 vs 22	20 (100%) vs 22 (100%)	<i>Klebsiella, Ochrobactrum anthropic</i>	降低痰液中綠膿桿菌量 延長第一次急性惡化時間
Haworth et al ¹⁶ (2019; ORBIT 3)	Liposomal ciprofloxacin 48 週	183 vs 95	183 (100%) vs 95 (100%)	<i>S aureus, Escherichia coli, S pneumoniae, H influenzae and M catarrhalis</i>	降低痰液中綠膿桿菌量 無法延長第一次急性惡化 時間
Haworth et al ¹⁶ (2019; ORBIT 4)	Liposomal ciprofloxacin 48 週	206 vs 98	206 (100%) vs 98 (100%)	<i>S aureus, E coli, S pneu- moniae, and H influenzae</i>	降低痰液中綠膿桿菌量 延長第一次急性惡化時間
Barker et al ²⁶ (2014; AIR-BX 1)	Nebulised aztreonam 28 週	134 vs 132	112 (84%) vs 105 (80%)	無資料	無法改善生活品質 (QOL-B-RSS)
Barker et al ²⁶ (2014; AIR-BX 2)	Nebulised aztreonam 28 週	136 vs 138	116 (85%) vs 103 (75%)	無資料	統計學上改善生活品質 (QOL-B-RSS) 但無達到臨床意義
Drobnic et al ²⁷ (2005)	Nebulised tobramycin 13 個月	10 vs 10	10 (100%) vs 10 (100%)	無資料	降低住院次數 降低痰液中綠膿桿菌量
Barker et al ²¹ (2000)	Nebulised tobramycin 6 週	37 vs 37	37 (100%) vs 37 (100%)	無資料	降低痰液中綠膿桿菌量
Murray et al ²⁰ (2011)	Nebulised gentamicin 15 個月	32 vs 33	13 (48%) vs 11 (37%)	<i>H influenzae, S aureus, S pneumoniae, and M catarrhalis</i>	降低痰液的細菌總量
Haworth et al ²⁸ (2014)	Nebulised colistin 26 週	73 vs 71	73 (100%) vs 71 (100%)	<i>H influenzae, S aureus, S pneumoniae, S maltophilia, and M catarrhalis</i>	無法延長第一次急性惡化 時間

DPI=dry powder for inhalation (乾粉吸入劑)。

QOL-B RSS=Quality of Life-Bronchiectasis respiratory symptoms domain score (支氣管擴張症之生活品質)。

(Meta-analysis) 整理近期 16 篇研究¹⁹，探討吸入型抗生素對於支氣管擴張症伴隨慢性感染之病患的效果，治療時間至少持續 4 周，之後再去比較這些患者痰中的細菌總量及清除率、急性發作之頻率和第一次發作之時間、急性發作的比例、生活品質、肺功能比較、6 分鐘行走距離、治療遵從性及死亡率；安全性方面則是比較副作用以及痰中出現抗藥性細菌的比例。結果顯示使用吸入性抗生素的病人平均痰中細菌量可下降 2.32 log units、細菌清除率可增加 3.36 倍、可以降低 19% 急性發作的風險、不管是治療至第一次急性發作的時間或是急性發作的頻率都會有明顯的改善；但是在生活品質上並無看到有明顯的進步；而針對肺功能則有輕微的下降，但並無達到臨床意義之變化。

吸入型抗生素之副作用

所有接受吸入型抗生素治療之患者都必須注意藥物本身引起之副作用，包含喉嚨刺激或疼痛感、味覺異常、咳嗽、甚至支氣管攣縮。發生支氣管攣縮之比例約為 10-32%^{20, 21}，所有第一次使用吸入型抗生素患者必須接受肺功能量計 (spirometry) 檢測，分別在吸藥前、吸藥後 15 及 30 分鐘後追蹤，若會出現支氣管攣縮大多是在第一次吸入後發生，若發生支氣管攣縮須馬上使用短效支氣管擴張劑，尤其是在肺功能本身不佳患者上需特別小心，若病人吸完藥物發現肺功能下降 (FEV1 下降大於 15% 或是下降大於 200 mL，通常不建議繼續使用⁵。

由 2019 年發表之統合分析研究，只有吸入 aminoglycoside 會增加支氣管攣縮的機率，但只要遵守治療指引的肺功能追蹤，使用吸入型抗生素在安全性上和安慰劑組比較並無較多副作用，相較之下最無副作用的藥物則是 fluoroquinolones¹⁹。

另外值得擔心的就是抗藥性問題，檢驗使用吸入型抗生素患者的痰液分析，其中抗藥性菌株的比例有明顯增加，平均驗出抗藥菌株的可能性約上升 1.91 倍¹⁹，其中又以使用吸入性 fluoroquinolones 的比例最高。以往因為擔心抗藥性菌株的產生，我們會建議週期性給藥方式

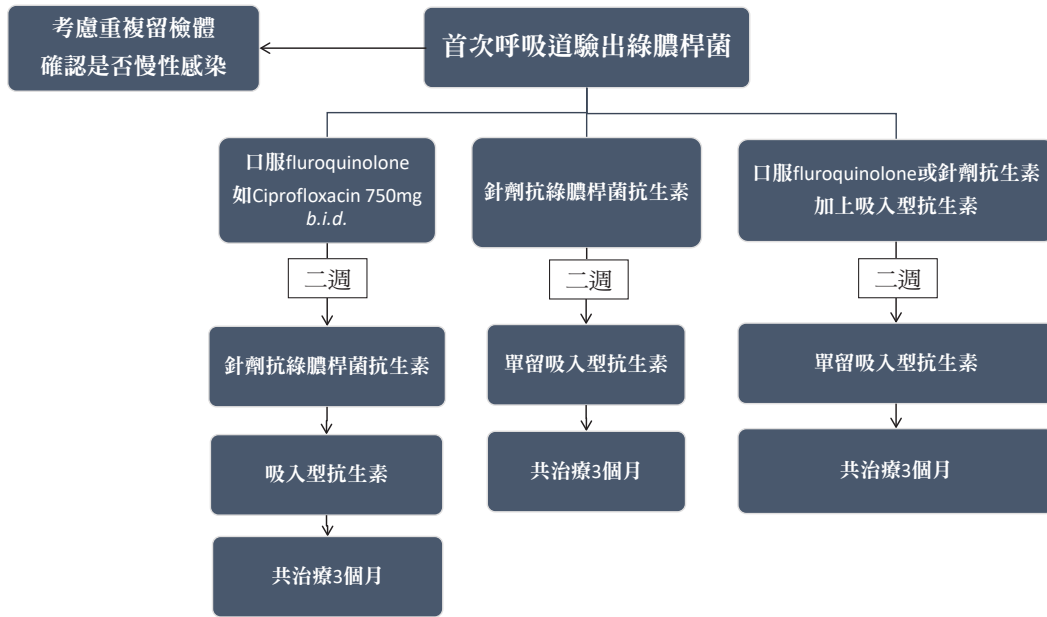
(cyclical treatment regimen)，傳統被認為可降低抗藥性菌株的產生。但是最近幾篇大型研究顯示¹⁴⁻¹⁶，反而週期性給藥患者痰液中的菌株最小抑菌濃度有上升之現象，但是這些病患在停用藥物後追蹤痰液，可發現抗藥性情形改善至原先狀況。即使最小抑菌濃度上升，因吸入性抗生素在呼吸道局部所測得濃度很高，並不影響治療效果；而連續性給藥實驗則無最小抑菌濃度上升情形發生²⁰。但是這些實驗設計為不同研究藥物、濃度和給藥方式，這種跨研究的比較並不公平，這值得我們之後再多作研究以比較不同吸入型抗生素的給予方式。

綠膿桿菌對於支氣管擴張症影響

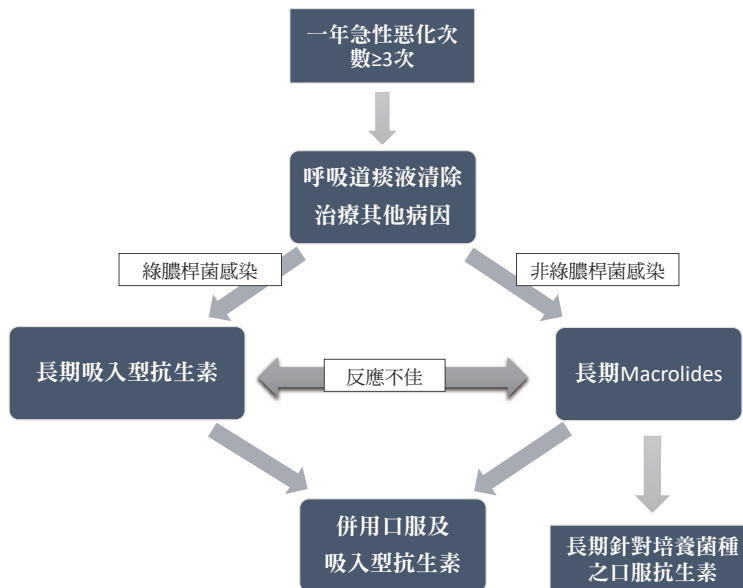
對支氣管擴張症患者來說，綠膿桿菌感染伴隨著較高的死亡率以及較容易急性發作之風險^{2, 3}，在不同國家的研究，慢性綠膿桿菌感染在支氣管擴張患者中約佔 9-31%²，那為什麼支氣管擴張患者特別容易感染這個病菌？追根究柢來說，支氣管擴張症患者的支氣管的結構受到破壞，不只是氣管不正常擴張，其管壁的上皮細胞也受到了影響，喪失正常的免疫能力，而纖毛失去作用造成痰液無法排除，細菌就會在支氣管內移生，尤其是綠膿桿菌本身容易產生生物薄膜 (biofilms)，加上常有抗藥性菌株的產生²²⁻²⁴，因此造成綠膿桿菌感染在支氣管擴張症患者是相當明顯的惡化因子。但在 2019 年發表之統合分析研究，針對收錄只有綠膿桿菌感染或是也收錄其他菌種之不同研究比較，吸入型抗生素對於不同菌種之支氣管擴張症效果並無顯著差異¹⁹。

針對支氣管擴張症患者其呼吸道發現綠膿桿菌移生／感染情形，我們可以根據 2017 年歐洲呼吸學會所發表支氣管擴張症指引¹⁰，採取不同的治療策略：

一、針對呼吸道檢體新發現綠膿桿菌時需要作根除性治療 (有條件的建議、非常低的證據品質)¹⁰，而綠膿桿菌之根除性治療方法有以下三種 (圖二)。



圖二：初次發現綠膿桿菌之根除性治療方式 (2017 年歐洲胸腔醫學會治療指引¹⁰)。

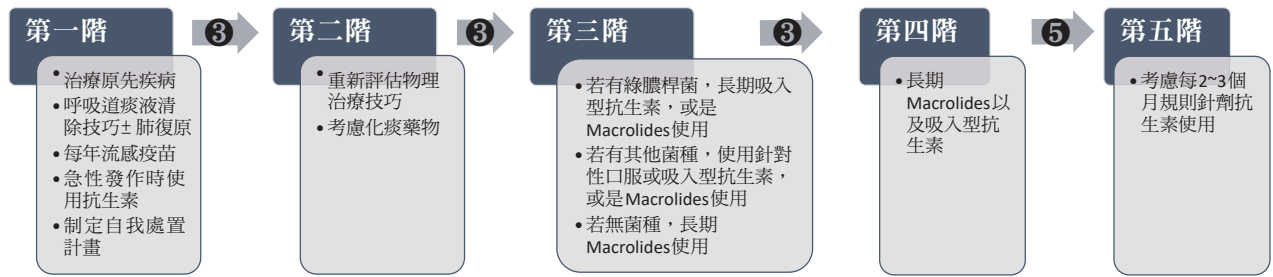


圖三：慢性治療綠膿桿菌移生之方式 (2017 年歐洲胸腔醫學會治療指引¹⁰)。

二、針對慢性綠膿桿菌移生

要根除超過一年以上的慢性綠膿桿菌移生是幾乎不可能的¹⁰。若是病人已接受呼吸道痰液清除技巧及物理治療之支氣管擴張症病患，一年急性發作次數仍大於或等於 3 次，則應該使用抗生素治療 (有條件的建議、中度證據品

質)¹⁰。其中若是呼吸道有慢性綠膿桿菌移生，建議使用吸入型抗生素 (如 colistin/tobramycin/gentamicin) 治療，若非綠膿桿菌則可使用 macrolides，下圖列出支氣管擴張症病患如何選擇吸入型抗生素或是 macrolides (圖三)。



圖四：支氣管擴張症階段式治療 (2019 年英國胸腔醫學會治療指引⁵)。

③：一年急性發作次數 ≥ 3 次。

⑤：一年急性發作次數 ≥ 5 次。

若是症狀很明顯，但卻沒達到一年急性發作次數，也可考慮直接由第二階段開始治療。

吸入型抗生素和口服 macrolides 對於治療支氣管擴張症之比較

根據 2019 年的統合分析研究²⁵，macrolides 用來治療支氣管擴張症的效果相當不錯，可降低急性惡化的比例高達 51%，和吸入型抗生素相較之下似乎效果較好，也因此 2019 年英國胸腔醫學會所發表支氣管擴張症指引⁵ (圖四)，若是支氣管擴張症患者在接受適當的痰液排除治療以及共病症的處理，若是一年急性惡化次數仍超過 3 次以上，建議使用 macrolides 在治療這類患者。

結 論

治療支氣管擴張症的原則為增加呼吸道痰液的清除、清除細菌的移生、降低呼吸道的發炎反應而達到病人活動力的增加以及生活品質的提升。其中吸入性抗生素可以清除細菌移生／感染，進而降低呼吸道發炎反應。根據近期大型研究得知，吸入型抗生素可以降低呼吸道細菌總量和降低急性惡化風險，但是相對於病人的生活品質則無明顯改善。而使用方式可發現連續性使用相較週期性給藥得到抗藥性菌株機會較低，這跟之前的觀念不同，值得更加深入研究；至於該使用何種藥物可以視呼吸道培養的菌種而定，尤其是分離出綠膿桿菌的患者更應積極治療。若是新分離出綠膿桿菌需做根除性治療，若為慢性綠膿桿菌移生／感染，若每年急性惡化次數大於 3 次以上患者，仍建議使用吸入型抗生素治療。治療藥物選擇可依據

呼吸道分離菌株去選擇，但若無明顯分離出呼吸道菌種之病患，也可考慮使用 macrolides 治療。支氣管擴張症的治療是全面性的，需要醫師、呼吸治療師以及病人和家屬的共同配合，如何根據病人不同狀況選擇適當的治療方式，值得我們深思。

參考文獻

1. 韓孟志、張漢煜。支氣管擴張症的診斷與治療。內科學誌 2014; 25(3): 176-83。
2. Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51(2) 1701953.
3. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, et al. Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(11): 1410-20.
4. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015; 45(5): 1446-62.
5. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019; 74(Suppl 1): 1-69.
6. Flude LJ, Agent P, Bilton D. Chest physiotherapy techniques in bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012; 33(2): 351-61.
7. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics—part 2: Advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011; 81(1): 75-87.
8. Levert H, Gressier B, Moutard I, et al. Azithromycin impact on neutrophil oxidative metabolism depends on exposure time. *Inflammation* 1998; 22(2): 191-201.
9. Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000996.
10. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50(3): 1700629.

11. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2): 153-78.
12. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. *Eur Respir J* 2014; 44(2): 382-93.
13. Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respir Care* 2009; 54(5): 658-70.
14. De Soya A, Aksamit T, Bandel TJ, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1702052.
15. Aksamit T, De Soya A, Bandel TJ, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1702053.
16. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): Two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2019; 7(3): 213-26.
17. Wilson R, Welte T, Polverino E, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 2013; 41(5): 1107-15.
18. Serisier DJ, Bilton D, De Soya A, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68(9): 812-7.
19. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(10) 855-69.
20. 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(4): 491-9.
21. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2): 481-5.
22. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013; 55(1): 27-34.
23. Cullen L and McClean S. Bacterial adaptation during chronic respiratory infections. *Pathogens* 2015; 4(1): 66-89.
24. Whitters D, Stockley R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis. *Thorax* 2012; 67(11): 1006-13.
25. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(10): 845-54.
26. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2(9): 738-49.
27. Drobnic ME, Suñé P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 39-44.
28. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(8): 975-82.

Inhaled Antibiotics in Treating Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis

I-Yen Chen, and Chih-Ying Ou

*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital Dou-Liou Branch, Yunlin, Taiwan*

Abstract

Although the use of inhaled antibiotics is the standard of care in cystic fibrosis, there is insufficient evidence to support use of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. Compared with systemic antibiotics, inhaled antibiotics could provide higher drug concentration locally at bronchus with well treatment effect. It is also a safe treatment way for bronchiectasis not due to cystic fibrosis with mild side effect of bronchospasm. Inhaled antibiotics can reduce airway bacterial load and achieved a significant reduction in exacerbation frequency. However, we cannot use inhaled antibiotics to make improvements in quality of life for these patients. According to 2019 British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults, we suggest offering long-term antibiotic treatment for adults with bronchiectasis who have three or more exacerbations per year. Especially for the patient with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Besides inhaled antibiotics, macrolides are also very effective treatment for bronchiectasis not due to cystic fibrosis. We can make different treatment choice based on different patient's condition. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 160-168)