

Eine häufig verpasste Diagnose?

Erworbene Bronchiektasen

Dr. med. Lukas Graf, Prof. Dr. med. Christophe von Garnier

Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital und Tiefenauspital, Bern

Erworbene Bronchiektasen werden mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert und weisen sich durch einen Symptomkomplex aus, der unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet und entsprechend behandelt werden sollte. In dieser Übersicht werden ausschliesslich erworbene Bronchiektasen und nicht deren angeborene Formen, wie zum Beispiel bei zystischer Fibrose, diskutiert.

Hintergrund

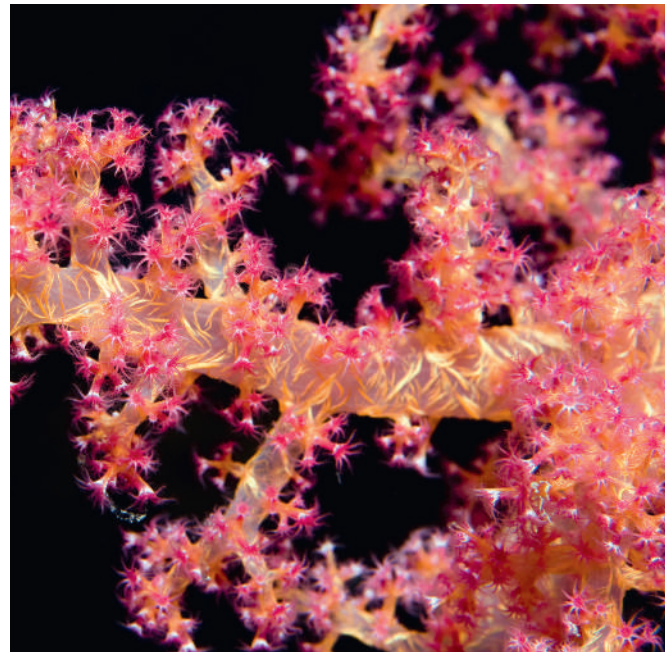
Bronchiektasen stehen am Ende eines wiederkehrenden oder persistierenden inflammatorischen Prozesses im Bereich der Atemwege, der zur irreversiblen Veränderungen der Bronchien führt und mit dem klinischen Syndrom von Husten, Auswurf und rezidivierenden respiratorischen Infekten assoziiert ist. Ausgenommen hiervon sind sogenannte Traktionsbronchiektasen, die aufgrund von fibrosebedingten Retraktionskräften im Lungenparenchym entstehen und in der Regel klinisch weniger relevant sind.

Nicht nur pulmonale Pathologien, sondern auch systemische Erkrankungen können zu Bronchiektasen führen, weswegen Internisten, Allgemeinpraktiker und andere Spezialisten mit diesem Krankheitsbild konfrontiert werden.

Internationale Daten zeigen tendenziell eine Zunahme der Bronchiektasenerkrankung über die vergangenen Jahre mit relevanten gesundheitsökonomischen Folgen [1]. Die Prävalenz ist schwierig abzuschätzen, liegt aber bei etwa 50/100 000 Personen. Die Zunahme der Diagnosestellung ist einerseits durch die vermehrte Anwendung wie auch die generelle Verfügbarkeit der Computertomographie (CT), andererseits aber auch durch ein erhöhtes Bewusstsein über das Krankheitsbild zu erklären. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Erkrankung nach wie vor unterdiagnostiziert wird. Die Mortalität bei Bronchiektasen ist mit 10–16% über vier Jahre deutlich erhöht, wobei diese von diversen Faktoren wie verminderter Lungenfunktion, erhöhten Dyspnoe-Scores, männlichem Geschlecht, Alter und Pseudomonasbesiedlung abhängig ist [2].

Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Entstehungsmechanismen sind nach wie vor weitgehend unbekannt. Generell liegt eine neutrophile Atemwegsentszündung



mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine zugrunde. Die dadurch bedingte Entzündung führt zu einer eingeschränkten mukoziliären Clearance mit vermehrter bakterieller Kolonisation, Atemwegsentszündung und struktureller Zerstörung der Atemwege, auch bekannt als *Circulus vitiosus* nach Cole (Abb. 1) [3]. Potentielle Mechanismen, die zur Entzündung führen, sind eine eingeschränkte Neutrophilenfunktion in der Abwehr bakterieller Pathogene, eine erhöhte Elastaseproduktion durch neutrophile Granulozyten sowie eine defekte Phagozytose apoptotischer Zellen. Aufgrund moderner RNA-Sequenzierungsmethoden zur Beurteilung der «Atemwegsflora» (Mikrobiom) scheint bei Bronchiektasen ein Ungleichgewicht vorzuliegen mit Überbesiedlung einer bakteriellen Spezies (respektive Verlust an bakterieller Diversität), was möglicherweise eine



Lukas Graf

schlechtere Lungenfunktion und vermehrte Exazerbationen begünstigt [4, 5].

Ätiologie

Die Ursachen für Bronchiektasen sind vielfältig und abhängig von Alter, Herkunft, sozioökonomischem Hintergrund und Häufigkeit prädisponierender Erkrankungen.

Bei Erwachsenen weitaus am häufigsten sind Infektionen und postinfektiöse Zustände. In Ländern mit hoher Tuberkuloseinzidenz finden sich gehäuft Bronchiektasen als Residualzustand nach Tuberkuloseinfektion. Nicht tuberkulöse Mycobakterien (NTM) können primär zur Erkrankung führen, jedoch auch eine sekundäre Besiedelung darstellen und die Erkrankung dadurch unterhalten. Bei Kindern finden sich nach Ausschluss einer zystischen Fibrose vorwiegend Immungangelsyndrome. Auch ein fortgeschrittenes Asthma oder eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) können zur Ausbildung von Bronchiektasen führen. Insbesondere beim Asthma mit (zentralen) Bronchiektasen ist an eine allergische bronchopulmonale Aspergillose zu denken und eine solche entsprechend zu suchen, zumal sie effektiv behandelt werden kann. Ausserdem sind Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis (rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und angeborene Erkrankungen (primäre ziliäre Dyskinesie, Kartagener-Syndrom) als mögliche Ursachen zu nennen. Schlussendlich ist die Genese häufig nicht fassbar, womit in der Literatur der Anteil «idiopathischer» Formen relativ hoch ist.

Eine Übersicht möglicher Ursachen respektive zugrundeliegender Erkrankungen ist in Tabelle 1 zusammengestellt [6, 10].

Klinik

Zu den klassischen Symptomen gehört chronischer, vor allem morgendlicher Husten mit Auswurf, der einen wesentlichen Prädiktor für die Lebensqualität darstellt [7]. Weiter bestehen Dyspnoe, Leistungsintoleranz und Fatigue. Blutig tingiertes Sputum und Hämoptysen sind oft Gründe einer ärztlichen Konsultation und

Tabelle 1: Non-CF-Bronchiektasen: Ursachen und Häufigkeit (modifiziert nach [6, 10]).

| Ursachen | Häufigkeit | |
|---|--|--------|
| Postinfektiös | Tuberkulose | 20–38% |
| | Schwere Pneumonie | |
| | Nicht tuberkulöse Mykobakterien | |
| | Infektionen im Kindesalter (Keuchhusten, Masern, Adenovirus) | |
| | Swyer-James-Syndrom | |
| Immundefekt | Primäre Hypogammaglobulinämie | 3–24% |
| | Sekundär bei HIV, Leukämie, nach Chemotherapie | |
| Pneumopathie | Asthma | 3–20% |
| | COPD | |
| | Allergische broncho-pulmonale Aspergillose | |
| | Alpha-1-Antitrypsinmangel | |
| Toxisch | Aspiration, gastroösophageale Refluxkrankheit | 1–4% |
| | Inhalationstrauma | |
| | Mechanisch | |
| Fremdkörper | | |
| Extrinsische Kompression (z.B. durch Lymphknoten) | | |
| Intrinsische Obstruktion (z.B. durch Tumor) | | |
| Assoziierte Erkrankungen | Rheumatoide Arthritis | 2–3% |
| | Konnectivitis (SLE, Sjögren) | |
| | Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen | |
| Angeboren | Primäre ziliäre Dyskinesie | 1–18% |
| | Kartagener-Syndrom | |
| | Mounier-Kuhn-Syndrom (Tracheobronchomalazie) | |
| | Williams-Campbell-Syndrom (Knorpelinsuffizienz) | |
| | Marfan-Syndrom | |
| Selten | Young-Syndrom | 1% |
| | Yellow-nail-Syndrom | |
| Idiopathisch | | 26–56% |

Abkürzungen:
 CF = zystische Fibrose; HIV = Humanes Immundefizienzvirus;
 COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; SLE = systemischer Lupus erythematodes

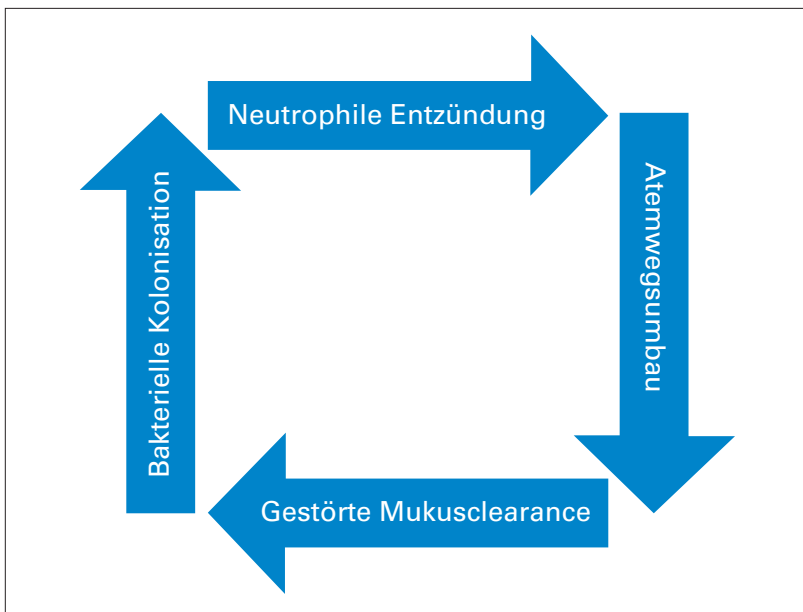


Abbildung 1: Circulus vitiosus nach Cole [3].

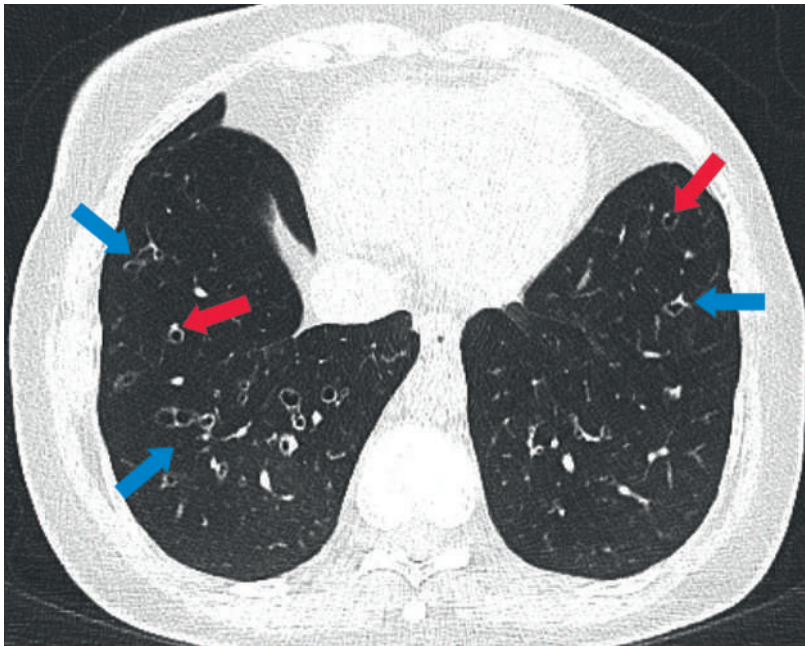


Abbildung 2: Thorax-Computertomographie. Verhältnis Bronchusinnendurchmesser zu begleitender Pulmonalarterie >1 (rote Pfeile), fehlende Verjüngung und verstärkte Sichtbarkeit der Atemwege in der Peripherie (blaue Pfeile).

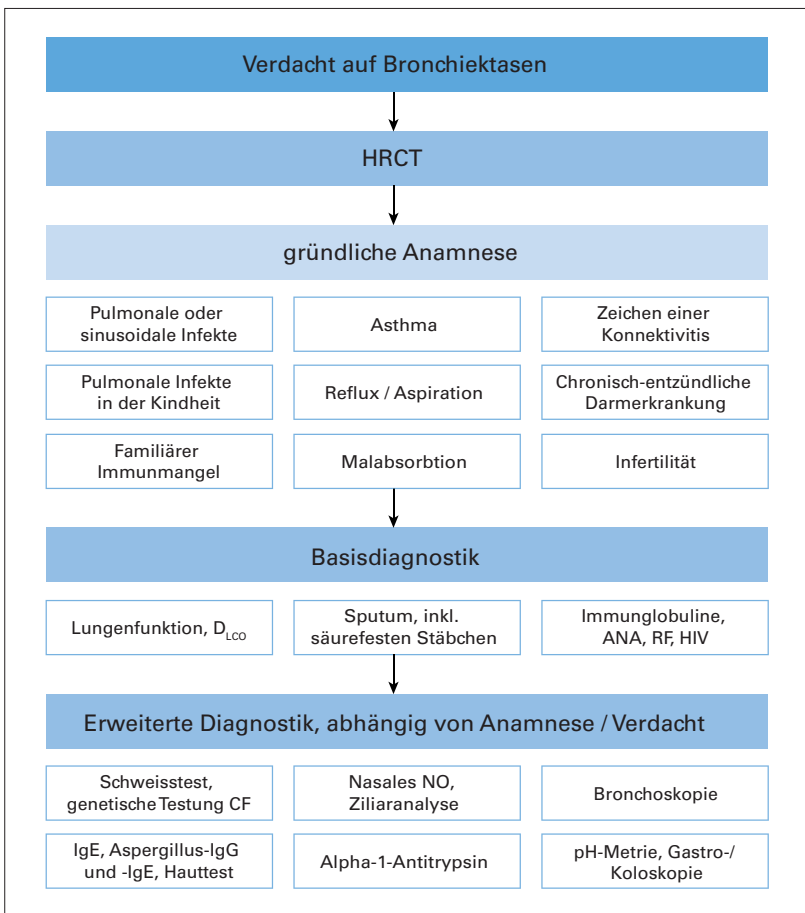


Abbildung 3: Abklärungsschritte bei Bronchiektasen (modifiziert nach [28]).
 Abkürzungen: HRCT = «high-resolution computed tomography»; D_{lco} = Kohlenmonoxid-(CO)-Diffusionskapazität der Lunge; ANA = Antinukleäre Antikörper; RF = Rheumafaktor; HIV = Humanes Immundefizienzvirus; CF = zystische Fibrose; NO = Stickstoffmonoxid

Hospitalisation, ebenso eine Exazerbation, die sich als Zunahme der Symptome äussert und der ein Atemwegsinfekt als Auslöser zugrunde liegen kann. Wegen der Heterogenität der Bronchiektasenerkrankung sind die Ausprägung der Symptomatik und der Verlauf häufig aber sehr variabel. Deshalb sollten Ursachen und Schweregrad sorgfältig evaluiert werden, um eine stadiengerechte und ursächliche Therapie etablieren zu können.

Diagnostik

Bei Patienten mit chronisch produktivem Husten und/oder rezidivierenden respiratorischen Infekten sollte an Bronchiektasen gedacht und entsprechend nach ihnen gesucht werden, insbesondere wenn es sich um jüngere Nichtraucherinnen und Nichtraucher handelt. Auch die Identifizierung von *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* oder NTM in Sputumkulturen ist suggestiv [8, 9].

Die Diagnostik erfolgt mittels einer Thorax-CT, in der Bronchiektasen diagnostiziert werden, wenn das Verhältnis des kleinsten Innendurchmessers eines Atemweges zur begleitenden Arterie >1 ist. Zusätzlich sind eine fehlende Verjüngung in der Peripherie und verstärkte Sichtbarkeit kleiner Atemwege in der subpleuralen Zone vorhanden (Abb. 2). Bei bis zu 60% der Bronchiektasenpatienten sind die Veränderungen auch im Röntgen-Thorax sichtbar; diese sind jedoch nicht spezifisch und ein unauffälliges Röntgen schliesst Bronchiektasen nicht aus.

Bei symptomatischen Patienten sollte im Anschluss an die Bildgebung systematisch nach zugrunde liegenden Erkrankungen gesucht werden. Sollte eine solche bereits bekannt und behandelt sein (z.B. rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung), ist eine erweiterte Diagnostik nur im Falle einer unerklärlichen Verschlechterung der pulmonalen Symptomatik empfohlen. Eine standardisierte Aufarbeitung kann die Anzahl idiopathischer Ursachen vermindern und hat einen direkten Einfluss auf die weitere Therapie [10]. Aufgrund der komplexen und teils aufwendigen Abklärungsschritte sowie der diversifizierten Behandlungsmöglichkeiten ist eine Mitbetreuung durch einen Pneumologen sinnvoll.

Eine Übersicht zu den einzelnen Abklärungsschritten ist in Abbildung 3 dargestellt [28].

«Bronchiectasis Severity Index»

Der Verlauf der Bronchiektasenerkrankung ist variabel und vor allem abhängig von der Häufigkeit der Exazer-

bationen und der Kolonisation mit *P. aeruginosa*. Mit dem «Bronchiectasis Severity Index» (BSI) kann der Schweregrad der Erkrankung anhand diverser Faktoren (Body-Mass-Index, Einsekundenkapazität [FEV₁], Vorhospitalisationen, Dyspnoeskala, Mikrobiologie, Anzahl Exazerbationen, radiologische Präsentation) in leicht, mittel-schwer oder schwer eingeteilt und damit die Prognose abgeschätzt werden (www.bronchiectasisseverity.com) [11, 12]. Der Index kann bei der Entscheidungsfindung für die Therapieindikation helfen, zumal eine Behandlung einerseits die Lebensqualität und das Outcome verbessern kann, andererseits jedoch auch einen nicht unwesentlichen zeitlichen Aufwand und mögliche Nebenwirkung bedeutet. Für jede Bronchiektasenerkrankung sollte daher anhand des Schweregrades und der Symptomatik ein individuelles Therapiekonzept erstellt werden, mit dem Ziel, die Lebensqualität zu verbessern, Symptome zu lindern, Komplikationen zu minimieren und die Lungenfunktion zu stabilisieren.

Therapie

Im Allgemeinen besteht das therapeutische Konzept aus vier Grundpfeilern:

1. Therapie behandelbarer Ursachen;
2. Verbesserung der mukoziliären Clearance;
3. Hemmung des inflammatorischen Prozesses;
4. Kontrolle der bakteriellen Besiedelung.

Therapie behandelbarer Ursachen

Liegt eine behandelbare Ursache wie zum Beispiel ein Immunglobulinmangel vor, ist eine Substitution mit einem Ziel-IgG-Spiegel von >7 g/l empfohlen.

Sollte die immer empfohlene Untersuchung auf NTM einen gesicherten Nachweis ergeben, kann es sich hier um eine sekundäre Besiedelung (Kolonisation) vorbestehender Bronchiektasen oder auch um die Ursache (Infektzustand) handeln. Die Zuordnung kann schwierig sein und die klinische Signifikanz ist häufig unklar. Die Behandlung von NTM ist aufwendig, dauert mindestens ein Jahr und kann mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet sein. Die Entscheidung zur Therapie sollte daher in Abhängigkeit des klinischen, lungenfunktionalen und bildmorphologischen Befundes und Verlaufes gefällt werden [47].

Liegt eine allergische bronchopulmonale Aspergillose vor, sollte diese mit systemischen Steroiden über einen langen Zeitraum behandelt werden. Zur Rezidivprophylaxe kann eine orale Itraconazol-Dauertherapie eingesetzt werden. Zudem zeigen Einzelfälle ein gutes Ansprechen auf Omalizumab (monoklonaler Antikörper gegen IgE).

Inwiefern die Behandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder einer rheumatoiden Grunderkrankung auch das Fortschreiten der Bronchiektasenerkrankung hemmt, ist unklar. Im Gegenteil kann die hier häufig eingesetzte immunsupprimierende Therapie bronchopulmonale Infekte und Exazerbationen begünstigen. Eine entsprechende Therapie ist somit unter intensivierter Überwachung der pulmonalen Situation in Abhängigkeit des Ansprechens der Grunderkrankung zu evaluieren [48].

Verbesserung der mukoziliären Clearance

Als erste spezifische Therapie sollte die bei Bronchiektasen gestörte mukoziliäre Clearance verbessert werden. Hierfür stehen physikalische Massnahmen und Inhalationstherapien zur Verfügung.

Physikalische Massnahmen

Die mechanische Sekretolyse mittels atemphysiotherapeutischer Massnahmen stellt den Eckpfeiler der Bronchiektasiebehandlung dar und sollte vor jeder medikamentösen Therapie als erste Massnahme zum Einsatz kommen. Neben Atem- und Hustenmanöver stehend Vibrations- und oszillierende Therapien (Flaschenblasen, Flutter, Acapella®, Cornet®, Cough-Assist-Geräte) sowie die manuelle Thoraxperkussion zur Verfügung. Hiermit können die Leistungsfähigkeit und die Ateminsuffizienz verbessert werden [13].

Inhalationstherapien

Die mukoziliäre Clearance kann durch Inhalation von hyperosmolaren Substanzen (hochprozentige Kochsalzlösung [NaCl] von 3–6%, Mannitol) optimiert werden. Neben einer Verflüssigung des Schleims weist hochprozentiges NaCl zudem auch einen gewissen antiinflammatorischen Effekt auf [14]. Falls hypertone Kochsalzlösung zu einer übermässigen bronchialen Reizung führt, kann alternativ auch isotonische verwendet werden, die einen ähnlichen mukolytischen Effekt aufweist [15]. Mannitol kann ebenfalls zur Verbesserung der Sekretolyse eingesetzt werden, hat aber einen bronchokonstriktiven Effekt, weshalb die Anwendung problematisch sein kann.

Für andere mukolytisch wirksame Substanzen wie N-Acetylcystein oder rekombinante DNase (Dornase alpha) gibt es keine Daten für die Anwendung. Rekombinante DNase wird erfolgreich bei der zystischen Fibrose eingesetzt, wo sie die Lungenfunktion verbessert und die Anzahl Exazerbationen reduziert [44]. Bei den nicht durch zystische Fibrose bedingten Bronchiektasen (Non-CF-Bronchiektasen) ist der Einsatz aber nicht empfohlen, da hier sogar mehr Exazerbationen auftreten können [16].

Kurzwirksame Betamimetika haben keinen signifikanten mukolytischen Effekt, deren Einsatz ist daher nur bei Patienten empfohlen, die darunter eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion aufweisen.

Antiinflammatorische und immunmodulatorische Ansätze

Aufgrund von Entzündung in den Atemwegen wird einer antiinflammatorischen Therapie Bedeutung zugemessen. Als antiinflammatorische und immunmodulatorische Therapien stehen in erster Linie Kortikosteroide und Makrolide zur Verfügung.

Steroide

Systemisch oder inhalativ angewendete Steroide haben im Allgemeinen keinen wesentlichen Effekt auf den Lungenfunktionsverlust und die Häufigkeit von Exazerbationen gezeigt [17]. Sie sollten nur dann eingesetzt werden, wenn die Indikation aufgrund einer zugrunde liegenden Erkrankung (Asthma, allergische bronchopulmonale Aspergillose, Asthma-COPD-Overlap-Syndrom [ACOS]) gegeben ist. Ebenso gibt es keine Evidenz für den Einsatz einer Kombinationstherapie mit inhaliertem Kortikosteroid und langwirksamen Betamimetika, ausser bei vorliegendem Asthma bronchiale [17, 18].

Makrolide

Makrolidantibiotika haben neben der antibakteriellen auch eine antiinflammatorische Wirkung, ohne zu einer Immunsuppression zu führen. Dieser Effekt beruht auf einer Verminderung der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, einer Steigerung der phagozytären Funktion von Makrophagen, einer Modifikation der Schleimproduktion und einer Reduktion der Leukozytenrekrutierung [19, 20].

Ihr Einsatz ist bei der zystischen Fibrose, der Bronchiolitis obliterans und der diffusen Panbronchiolitis etabliert. Bei Bronchiektasen gibt es zunehmende Evidenz, dass unter einer prophylaktischen Azithromycineinnahme (250 mg/Tag oder 500 mg 3×/Woche) die Exazerbationsrate gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden kann [21–23]. Dabei schien das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht zu sein [21–23]. Ein genereller Einsatz ist aber noch nicht empfohlen, da eine langfristige Therapie auch mit einer vermehrten Pneumokokkenresistenz und Resistenz gegenüber NTM einhergehen kann [23–25]. Vermehrt auftretende Infekte mit NTM konnten hingegen nicht nachgewiesen werden [26, 27]. Makrolide sollten daher bei Personen mit häufigen Exazerbationen (>3/Jahr) nach Ausschluss eines NTM-Infektes oder einer NTM-Besiedlung eingesetzt werden (3× negatives Sputum oder 1× negative bronchoalveoläre Lavage/Bronchialsekret).

Kontrolle der bakteriellen Besiedelung mittels Antibiotika

Der Einsatz von Antibiotika stellt eine zentrale Rolle in der Kontrolle der bakteriellen Besiedelung dar. Antibiotika haben zum Ziel, Exazerbationen zu therapieren, bakteriellen Infekten vorzubeugen und Problemkeime zu eradizieren.

Antibiotika haben zum Ziel, Exazerbationen zu therapieren, bakteriellen Infekten vorzubeugen und Problemkeime zu eradizieren.

Ein regelmässiges mikrobiologisches Sputummonitoring (mindestens 1×/Jahr oder bei jeder Exazerbation) zur Erkennung einer Pseudomonasbesiedelung mit konsekutivem Eradikationsversuch (Ciprofloxacin 2 × 750 mg für 2 Wochen) vermindert die Exazerbationsrate [28]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Eradikation bis zu 80% erfolgreich ist und auch nach einem Jahr noch 50% der Patienten Pseudomonas-frei sind [29].

Gelingt die Eradikation nicht oder erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt erneut ein Pseudomonasnachweis, sollte mit der antibiotischen Therapie eine Reduktion der bakteriellen Last versucht werden, zumal ein direkter Zusammenhang zwischen bakterieller Last und Ausmass der Atemwegsentzündung und somit Häufigkeit der Exazerbationen besteht [30]. In diesem Fall stellt eine antibiotische Therapie eine präventive Massnahme zur Reduktion von Exazerbationen dar.

Inhalative Antibiotika sind hierfür am ehesten geeignet, zumal sie lokal in hoher Konzentration zur Verfügung stehen und systemisch nur gering absorbiert werden. In inhalativer Form sind Colistin, Tobramycin und Aztreonam erhältlich, allerdings sind diese Substanzen nur zur Behandlung der zystischen Fibrose zugelassen. Der Einsatz bei Nicht-CF-Bronchiektasen ist somit «*off-label*», mehrere Studien haben aber einen günstigen Effekt mit Reduktion der bakteriellen Last und der Exazerbationsrate nachweisen können [32–35, 41]. Der Einsatz kann bei Patienten mit einer chronischen Pseudomonasbesiedelung und häufigen Exazerbationen evaluiert werden [28, 32].

Tritt dennoch eine Exazerbation auf, ist die konsequente antibiotische Therapie für den weiteren Verlauf der Erkrankung wichtig. Die Abgrenzung einer Exazerbation von der täglich gewohnten Symptomvariabilität kann jedoch schwierig sein, dementsprechend existiert bisher keine klare Definition. Eine Behandlung wird bei Zunahme von Husten und Sputum sowie Änderung der Sputumfarbe (Purulenz), Abnahme der Lungenfunktion und Hämoptysen empfohlen [36]. Vor Beginn einer Therapie sollte eine Sputumprobe abgenommen und bis zum Erhalt der Resultate bereits mit einer empirischen Antibiotikatherapie gestartet werden.

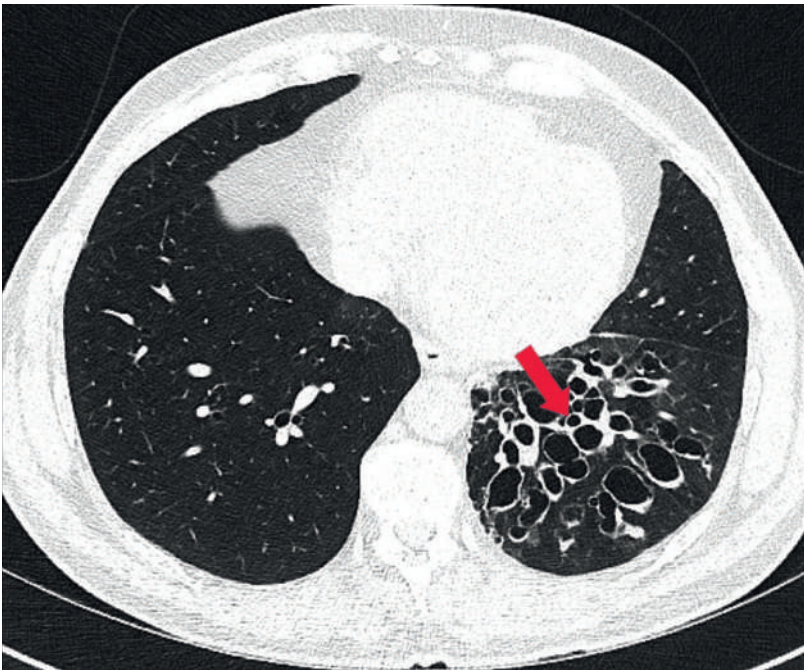


Abbildung 4: Thorax-Computertomographie mit lokalisiertem Befund im linken Unterlappen (Pfeil).

Die Wahl des Antibiotikums richtet sich dabei nach dem letztmaligen Antibiogramm mit Anpassung im Verlauf, falls sich eine neue mikrobiologische Situation ergibt (anderer Keim, neue Resistenz). Ist die aktuelle mikrobiologische Situation unklar, richtet sich die Wahl des Antibiotikums nach dem Risiko einer Pseudomonadenbesiedlung (kürzliche Hospitalisation, antibiotische Therapie in den letzten drei Monaten, schwergradige Erkrankung, vormaliger Nachweis von

Pseudomonas) [37]. Anhand des Allgemeinzustandes und des Schweregrades der Exazerbation wird eine perorale oder intravenöse Administration festgelegt. Bei geringem Risiko/fehlendem *P. aeruginosa*-Nachweis kann mit Amoxicillin-Clavulanat, Moxifloxacin oder Ceftriaxon therapiert werden, bei höherem Risiko oder Nachweis von *P. aeruginosa* wird eine Behandlung mit Ciprofloxacin peroral oder parenteral mit einem antipseudomonalen Betalactam oder Aminoglykosid empfohlen [37]. Liegt eine antibiotische Resistenz oder schwere Exazerbation bei fortgeschrittener Erkrankung vor, wird eine zweiwöchige antibiotische Kombinationstherapie (Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Carbapenem mit Aminoglykosid) empfohlen [28].

Chirurgie

Eine chirurgische Intervention als therapeutische Option ist nur bei selektionierten Patienten mit lokalisiertem Befund (Abb. 4) sowie einer relevanten Klinik mit gehäuften Exazerbationen und eingeschränkter Lebensqualität indiziert. Durch eine Segmentresektion oder Lobektomie kann der Infektherd mit einer kompletten Heilung saniert werden. Obwohl der Eingriff durch vaskularisierte Adhäsionen und Bronchialarterienhypertrophie kompliziert werden kann, ist der thoroskopische Eingriff in geübten Händen mit einer geringen perioperativen Morbidität und Mortalität assoziiert [38].

Rehabilitation

Eine pulmonale Rehabilitation stellt bei Dekonditionierung und Patienten mit Limitierung der täglichen Aktivität durch Atemnot eine therapeutische Modalität dar. Es konnte gezeigt werden, dass dadurch Aktivität und Ausdauer verbessert werden können, insbesondere bei den Patienten, die zusätzlich ein gezieltes Training der Atemmuskulatur durchführen [28].

Lungentransplantation

Im Allgemeinen ist die Nicht-CF-Bronchiectasenerkrankung eine seltene Indikation für eine Lungentransplantation (2,7%) [45]. Patienten mit einer Lungenfunktion <30% des Sollwerts oder mit einer raschen respiratorischen Verschlechterung trotz einer optimalen Therapie sollten hierfür aber evaluiert werden, sofern keine absoluten Kontraindikationen bestehen.

Ausblick

Ein vertieftes Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung von Bronchiectasen durch komplexe inflammatorische Prozesse ist eine Voraussetzung, um die therapeutischen Optionen erwei-

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Bronchiectasenerkrankung ist eine häufige und unterdiagnostizierte Erkrankung des Respirationstraktes.
- Bei Patienten mit chronischem, vor allem morgendlichem produktivem Husten, rezidivierenden Atemwegsinfekten, Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* oder nicht tuberkulösen Mykobakterien im Sputum sollte an Bronchiectasen gedacht und nach assoziierten Erkrankungen gesucht werden.
- Der potentielle symptomatische und prognostische Nutzen einer Therapie sollte gegenüber dem Therapieaufwand und möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden, wobei der Therapieaufwand von ärztlicher Seite nicht als Argument gegen eine Behandlung verwendet werden sollte.
- Die Therapie wird in Abhängigkeit vom Schweregrad der Bronchiectasenerkrankung und der Ausprägung der Symptome festgelegt mit folgenden Zielen: Verbesserung der mukoziliären Clearance (Atemphysiotherapie und inhalative Mukolyse), Hemmung des inflammatorischen Prozesses (Makrolide bei >3 Exazerbationen/Jahr) und Kontrolle der mikrobiologischen Situation (Antibiotika zur Eradikation von Problemkeimen, Senkung des bakteriellen Loads und Behandlung von Exazerbationen).

tern und verbessern zu können. Über die Grundlagenforschung konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass *P. aeruginosa* die Bildung von IgG2-Antikörpern gegen ein Oberflächenantigen (O-Antigen, Lipopolysaccharid) induziert, die das Bakterium vor der komplementinduzierten Abwehr schützen [40]. Gegenwärtig befinden sich weitere antibiotische, antientzündliche und immunmodulatorische Substanzen in Erprobung [42, 43]. Weitere Studien werden zudem erforderlich sein, um die optimale Therapie und Dosierung inhalativer Antibiotika bei chronischer Pseudomonasbesiedlung festzulegen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bildnachweis

Bild S. 787: Weichkoralle © Dirk-Jan Mattaar | Dreamstime.com

Literatur

- Seitz AE, et al. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012 Aug;142(2):432–9.
- Loebinger MR, et al. Assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843–849.
- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15.
- Rogers GB, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 May;11(4):496–503.
- Green H, et al. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Apr;36(2):225–35.
- Pasteur MC, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1277–84.
- Martínez-García MA, et al. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739–45.
- King PT, et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100:2183–9.
- Nicotra MB, et al. Pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest*. 1995;108:955–61.
- Shoemark A, et al. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101:1163–70.
- Chalmers JD, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
- Ellis HC, et al. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47(2):482–9.
- Murray MP, et al. A randomised crossover trial of chest physiotherapy in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34:1086–92.
- Reeves EP, et al. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1517–23.
- Nicolson CH, et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106:661–7.
- O'Donnell AE, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest*. 1998;113:1329–34.
- Welsh EJ, et al. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;(7):CD010337.
- Martínez-García MA, et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141:461–8.
- Kanoh S, et al. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:590–615.
- Lopez-Boado YS, et al. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:286–91.
- Wong C, 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.
- Altenburg J, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251–9.
- Serisier DJ, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1260–7.
- Altenburg J, et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics. 2. Advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration*. 2011;81:75–87.
- Feldman C, et al. The use of anti-inflammatory therapy and macrolides in bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33:371–80.
- Binder AM, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:807–12.
- Catherinot E, et al. Inhaled therapies, azithromycin and Mycobacterium abscessus in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;41:1101–6.
- Pasteur MC, et al. British Thoracic Society Bronchiectasis Non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65:11–58.
- White L, et al. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106:356–60.
- Chalmers JD, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:657–65.
- Chalmers JD, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576–85.
- Monteiro Brodt A, et al. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;44(2):382–93.
- Dhar R, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with Pseudomonas aeruginosa. *Thorax*. 2010;65:553.
- Murray MP, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:491–9.
- Serisier DJ, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68:812–7.
- Chang AB, et al. Exacerbations in cystic fibrosis. 4. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63:269–76.
- Woodhead M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17 Suppl 6:E1–59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- Mitchell JD, et al. Thoracoscopic lobectomy and segmentectomy for infectious lung disease. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1033–9, discussion 1039–40.
- McShane PJ, et al. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647–56.
- Wells TJ, et al. Increased severity of respiratory infections associated with elevated anti-LPS IgG2 which inhibits serum bactericidal killing. *J Exp Med*. 2014;211(9):1893–904.
- Amalakuhan B, et al. Update in Bronchiectasis 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1155–61.
- Mandal P, et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:455–63.
- Gao J, et al. To investigate the prevention of OM-85 on bronchiectasis exacerbations (iPROBE) in Chinese patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:150.
- Jones AP, et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD001127.
- Huber LC, et al. Non-CF-Bronchiectasen: Diagnostik und Therapie. *Dtsche Med Wochenschr*. 2014;139:1714–20.
- The International Society for Heart & Lung Transplantation, Dates 1995–2014.
- Griffith DE, Aksham T, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367–416.
- Dhasmana DJ, Wilson R. Bronchiectasis and autoimmune disease. *Eur Respir Mon*. 2011;52:192–210.

Korrespondenz:
Dr. med. Lukas Graf
Inselspital
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
lukas.graf[at]insel.ch