

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologie und Mikrobiologie von Patienten mit Non-CF Bronchiektasen im ambulanten,
vertragsärztlichen Setting. Erhebung aus einer Berliner Schwerpunktpraxis im Vergleich mit
Daten aus anderen Zentren

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ana Victoria López-Zertuche Ortiz

aus Florida, U.S.A.

Datum der Promotion: 4. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung.....	VIII
Abstract.....	X
1 Einleitung	12
1.1 Epidemiologie.....	12
1.2 Pathophysiologie und Ätiologie	13
1.3 Klinik	17
1.4 Diagnostik	18
1.5 Therapie.....	20
1.5.1 Grundsätzliche Empfehlungen.....	21
1.5.2 Therapie der Grunderkrankung.....	21
1.5.3 Sekretdrainage	21
1.5.4 Inhalationstherapien	22
1.5.5 Bronchodilatoren und Corticosteroide.....	22
1.5.6 Orale Antibiotika	22
1.5.7 Makroliden	23
1.5.8 Inhalative Antibiotika.....	23
1.6 Fragestellungen	25
2 Methodik	27
2.1 Ethikerklärung	27
2.2 Studienpopulation	27
2.2.1 Einschlusskriterien.....	27
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	27
2.3 Datenerhebung	28
2.3.1 Demografische Daten	28
2.3.2 Lungenfunktion	28
2.3.3 Anamnese.....	28
2.3.4 Prognoserelevante Medikation	29
2.3.5 Symptomatik.....	29
2.3.6 Immunologische Erkrankungen	30
2.3.7 Genetische Erkrankungen	30
2.3.8 Weitere assoziierte ursächliche Erkrankungen.....	30
2.3.9 Mikrobiologie.....	31
2.3.10 Mykobakterien	31
2.3.11 Radiologie.....	31
2.3.12 Chirurgische und pharmakologische Bronchiektasen-Therapie.....	32

2.3.13	Physiotherapie und Rehabilitation	32
2.4	Statistische Verfahren	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Demografische Daten	34
3.2	Lungenfunktion.....	34
3.3	Anamnese im Zusammenhang mit der BE-Erkrankung	35
3.4	Kardiovaskuläre Komorbiditäten	35
3.5	Weitere Komorbiditäten.....	36
3.6	Raucheranamnese.....	37
3.7	Impfungen	37
3.8	Prognoserelevante Medikation.....	38
3.9	Symptomatik und Exazerbationen.....	38
3.10	Weitere assoziierte ursächliche Erkrankungen	39
3.11	Mikrobiologie und Mykobakterien.....	42
3.11.1	Pseudomonas aeruginosa	42
3.12	Radiologie	44
3.13	Bronchiektasen-Therapie	45
3.13.1	Inhalative Therapie	45
3.13.2	Antibiotika	46
3.13.3	Sonstige Therapie.....	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Demografische Daten	48
4.2	Lungenfunktion.....	49
4.3	Anamnese im Zusammenhang mit der BE-Erkrankung	50
4.4	Hämoptysen.....	51
4.5	Kardiovaskuläre Komorbiditäten	52
4.6	Weitere Komorbiditäten.....	52
4.7	Raucheranamnese.....	52
4.8	Impfungen	53
4.9	Symptomatik und Exazerbationen.....	53
4.10	Ätiologie	54
4.11	Mikrobiologie und die Rolle von Pseudomonas aeruginosa.....	55
4.12	Radiologie	57
4.13	Bronchiektasen-Therapie	57
4.13.1	Inhalative Therapie	57
4.13.2	Antibiotika	58
4.14	Limitationen.....	59
4.15	Schlussfolgerungen und Ausblick	59
5	Literaturverzeichnis.....	61
6	Eidesstattliche Versicherung.....	64
7	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	65
8	Lebenslauf	66
9	Publikationsliste	66
9.1	Posterpräsentationen	66

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Ätiologie von Bronchiektasen (modifiziert nach (11)).....	15
Tab. 2 Ätiologie von Non-CF-Bronchiektasen nach (15, 18). (Tabelle modifiziert nach (17)).....	16
Tab. 3 Diagnostisches Vorgehen bei Non-CF-Bronchiektasen.....	19
Tab. 4 Deskriptive Statistiken der Lungenfunktion der Patienten.....	34
Tab. 5 Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen im Zusammenhang mit den Bronchiektasen.....	35
Tab. 6 Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen im Zusammenhang mit den Bronchiektasen: Kardiovaskuläre Komorbiditäten.....	36
Tab. 7 Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen im Zusammenhang mit den Bronchiektasen: Weitere Komorbiditäten.....	36
Tab. 8 Prognoserelevante Medikation.....	38
Tab. 9 Symptomatik.....	39
Tab. 10 Pseudomonas-Nachweis in Bezug auf die Ätiologie der Bronchiektasen.....	41
Tab. 11 Ergebnis der Bakteriologie.....	42
Tab. 12 Pulmonale Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten bei Patienten mit/ohne Pseudomonas aeruginosa-Nachweis.....	43
Tab. 13 Relation zwischen Ätiologie und Lokalisation der Bronchiektasen.....	45
Tab. 14 Inhalative Dauertherapie.....	45
Tab. 15 Orale Antibiotika.....	46
Tab. 16 Lungenfunktion als FEV1.....	50
Tab. 17 COPD als Komorbidität.....	51
Tab. 18 Pseudomonas-Nachweis im Zusammenhang mit einer Exazerbation.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 ‚Teufelskreis-Hypothese‘ zur Entstehung von Bronchiektasen (modifiziert nach (1)).....	14
Abb. 2 Bronchiektasen im CT-Bild.....	18
Abb. 3 Therapie der Bronchiektasen in Bezug auf Coles ‚Teufelskreis-Hypothese‘ (modifiziert nach (22)).....	21
Abb. 4 FEV1 in %Soll bei Ex-Rauchern sowie Nierauchern.....	37
Abb. 5 FEV1 %Soll in Bezug auf pulmonale Exazerbationen.....	39
Abb. 6 Hauptsächliche Ätiologie der Bronchiektasen.....	40
Abb. 7 FEV1 %Soll in Bezug auf die Ätiologie der Bronchiektasen.....	41
Abb. 8 FEV1 in %Soll der Patienten mit und ohne Nachweis von Pseudomonas aeruginosa.....	43
Abb. 9 Exazerbation in den letzten zwölf Monaten bei Pseudomonas-positiven Patienten.....	44

Abkürzungsverzeichnis

% Soll	Prozent vom Soll
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ANA	antinukleäre Antikörper
BGA	Blutgasanalyse
BRR	United States Bronchiectasis Research Registry/ COPD Foundation
BTS	British Thoracic Society
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CVID	variables Immundefektsyndrom
EMBARC	The European Bronchiectasis Registry
ERS	European Respiratory Society
FEV1	expiratorische Einsekundenkapazität
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HCO ₃	Bikarbonat
HRCT	hochauflösende Computertomographie
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
LABA	langwirksames inhalatives Betamimetikum

Abkürzungsverzeichnis

M. catharralis	Moraxella catarrhalis
NTM	nichttuberkulöse Mykobakterien
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PROGNOSIS	The Prospective German NON-CF Bronchiectasis Patient Registry
PCD	primäre ziliäre Dyskinesie
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEP	positiver Ausatemungsdruck (positive expiratory pressure)
S. aureus	Staphylococcus aureus
SABA	kurzwirksamen inhalatives Betamimetikum
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
STIKO	ständige Impfkommision
VC. max	maximale Vitalkapazität

Zusammenfassung

Hintergrund: Die wenigen verfügbaren Daten über die Epidemiologie und Ätiologie von non-CF Bronchiectasen in Deutschland haben bisher gezeigt, dass > 90 % der Patienten überwiegend ambulant behandelt werden (2). Die meisten bisher verfügbaren Daten stammen von stationär oder in spezialisierten Ambulanzen behandelten Patienten. Dabei sind die gewonnenen Erkenntnisse nicht immer auf die Besonderheiten der kassenärztlichen Versorgung übertragbar. Die Patientenpopulation dieser Arbeit setzt sich aus ambulanten Patienten mit einer Bronchiectasen-Diagnose zusammen, die sich in lungenfachärztlicher Behandlung an der “Pneumologischen Praxis am Schloss Charlottenburg“ (Dr. Andres de Roux) in Berlin befinden. Grundlage des Variablensatzes ist der Datenerhebungsbogen des PROGNOSIS (Prospective German Non-CF Bronchiectasis Patient Registry) Registers.

Methoden: 50 konsekutive Patienten mit der Diagnose einer Non-CF-Bronchiectase wurden in die Kohorte eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte in SPSS, Version 22 (IBM SPSS Statistics) Statistik Software. Erhoben wurden retrospektive demografische, klinische, epidemiologische und mikrobiologische Daten. Quelle der angegebenen Daten waren die Patientenakten und Anamnesebogen.

Ergebnisse: Das mittlere Alter beträgt 66 Jahre (Range 25–96 Jahre), das häufigste Geburtsland war Deutschland (86 %) gefolgt von der Türkei (8 %). Hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter betrug der mittlere FEV1 81 % vom Soll und der Median 83 % (Range 23–126 %). Bei Patienten mit Pseudomonasnachweis in der Erkrankungsbiografie war der Median des FEV1 68 % (Range 38–114 %) und ohne Pseudomonasnachweis 87 % (Range 23–126 %). Die häufigste Ätiologie war idiopathisch (44 %) gefolgt von postinfektiös (42 %), COPD (10 %), Primärer Immundefekt (2 %), sonstige (2 %). Pulmonale Exazerbationen innerhalb der letzten zwölf Monaten wiesen 32 % auf, davon hatten 26 % über zwei (6 % zwei, 12 % drei, 8 % vier). Eine mikrobiologische Diagnostik des Sputums in den letzten zwölf Monaten vor Datenerhebung erfolgte bei 36 % der Patienten. Von den 18 Patienten konnte bei 13 ein Keim nachgewiesen werden. Die Keimnachweise waren wie folgt: *P. aeruginosa*. 33 %, oropharyngeale Flora 17 %, *S. aureus* 11 %, *H. influenzae* 6 %, *Moraxella* 6 %, *Klebsiella* 6 %, *Candida albicans* 6 %. Bezüglich der Lokalisation der Bronchiectasen waren der Unterlappen und der Mittellappen/Lingula gleich häufig betroffen (38 %) gefolgt vom Oberlappen (22 %). Am allerhäufigsten waren zwei Lappen

betroffen (42 %) gefolgt von einem Lappen (36 %). Das am häufigsten angesetzte Medikament zur Dauertherapie war ein LABA (54 %) gefolgt von einem SABA (52 %). 46 % der Patienten benutzen dauerhaft ein inhalatives Steroid. 10 % der Patienten erhielten eine inhalative Antibiotikatherapie und 46 % eine orale Antibiotikatherapie in den letzten zwölf Monaten. Am allerhäufigsten wurde Levofloxacin verordnet.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass die in größeren Kohorten gewonnene Erkenntnisse sich gut auf ein ambulantes, in der vertragsärztliches nicht universitäres Umfeld übertragen lassen. Da die überwiegende Zahl von Bronchiektasenpatienten in Deutschland ausschließlich ambulant behandelt werden ist dies von besonderem Wert. Die aktuellen Daten zeigen, dass in dem Bemühen eine Ätiologie der Erkrankung zu finden im ambulanten Bereich Verbesserungsbedarf besteht. Zudem sollte eine regelmäßige und konsequente Diagnostik des Sputums zum Nachweis von *P. aeruginosa* erfolgen, da sich auch in kleinen Kollektiven die prognostische Relevanz des Erregers nachweisen lässt.

Abstract

Background: The limited available data on the epidemiology of bronchiectasis in Germany have shown that over 90 % of patients are being treated out of hospital (2). Despite this fact, most of the available epidemiological data have been derived from hospitalization, billing of health services, and insurance data from hospitalized patients. The conclusions provided by this data are not necessarily the same for patients being treated in an outpatient setting. Our study center is a community based doctors' office with a focus on respiratory and infectious diseases and part of the German bronchiectasis network (PROGNOSIS). For this study an outpatient cohort with the diagnosis of Non-CF bronchiectasis was identified. The set of variables are in accordance with the PROGNOSIS Database.

Methods: 50 of these patients were included in this database and SPSS, Version 22 (IBM SPSS Statistics) Statistic Software was used for data analysis. Demographic, clinical, epidemiological and microbiological data were recorded.

Results: The average age was 66 years (range 25–96 years), the most common place of birth was Germany (86 %) followed by Turkey (8 %). Regarding the lung function tests data, the average FEV1 was 81 % , the median 83 % (23–126 %). Patients who had *Pseudomonas aeruginosa* detected in their medical history had a median FEV1 of 68 % (38–14 %), patients without *Pseudomonas* detection 87 % (23–126 %). The most common etiologies were the following: 44 % idiopathic, 42 % post infectious, 10 % COPD, 2 % immune defect, and 2 % others. 32 % of the patients had a pulmonary exacerbation within the last 12 months, 26 % of these had two or more (6 % two, 12 % three, 8 % four). Sputum microbiology was assessed in 36 % of the patients within the last 12 months, of which 72 % had a positive result. The most frequently isolated pathogen was *Pseudomonas* (33 %), followed by oropharyngeal flora (17 %), *S. aureus* (11 %), *H. influenzae* (6 %), *Moraxella* (6 %), *Klebsiella* (6 %), *Candida albicans* (6 %). Regarding the distribution of the bronchiectasis, the lower and middle lobe were both affected in 38 % of the patients, followed by the upper lobe (22 %). Most commonly affected were two lobes (42 %), followed by one lobe (36 %). Long-acting-beta-2-agonists (LABA) were the most often used long-term-therapy treatment (54 %), followed by short-acting-beta-2-agonists (SABA) (52 %). 72 % of patients received airway clearance therapy. 10 % received inhaled antibiotics and 46 % received

oral antibiotics within the last 12 months. The most commonly prescribed antibiotic was Levofloxacin.

Conclusion: Our results show several similarities between the main findings of studies with bigger populations in different settings and a small outpatient center. Our data also show the need for improving the efforts to determine the underlining etiology of this disease. Furthermore, it is crucial to have a regular sputum microbiology diagnostic in order to identify and treat *Pseudomonas aeruginosa* on time, as we were able to prove that this pathogen also has a prognostic relevance in a small subset of patients.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Im Vergleich zu anderen Atemwegserkrankungen wie Asthma und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) gibt es nur wenige Daten über die Epidemiologie von Bronchiektasen. Verfügbare Daten aus den Vereinigten Staaten (USA), Finnland, Neuseeland und Asien sind limitiert. Von den verfügbaren epidemiologischen Daten ist ein erheblicher Anteil aus Daten der Krankenhausaufnahme, medizinischen Leistungsabrechnungen und Krankenkassendaten abgeleitet worden (3-5). In Europa, vor allem in Deutschland, waren diese Daten lange unverfügbar. Ringshausen et al. stellten in einer Studie von 2013 einen Anstieg der Krankenhausaufenthalte in Deutschland zwischen 2005 und 2011 mit einem durchschnittlichen Anstieg in der altersangepassten Rate von 2,9 % pro Jahr fest. Dieser Anstieg war bei Frauen durchschnittlich größer als bei Männern (6). Ähnliche Daten wurden aus den USA berichtet (4).

Der steigende Trend der Rate von Krankenhausaufenthalten bedeutet nicht unbedingt, dass die echte Prävalenz der Hospitalisierungen gestiegen ist, sondern kann auch das Ergebnis einer besseren Erkennung und Diagnostik durch die hochauflösende Computertomographie (HRCT) sein (4). Ringshausen et al. (2) untersuchten in einer Studie von 2015 die Prävalenz von Bronchiektasen in Deutschland im Jahr 2013. Staatliche Krankenkassendaten mit einer ICD-10 Diagnose von (nicht durch zystische Fibrose) erworbenen Bronchiektasen wurden miteinbezogen. Von 2595 Patienten erhielten 85 % (2206) eine ausschließlich ambulante Behandlung, während lediglich 8 % (215) ausschließlich stationär behandelt wurden. 7 % (174) wurden sowohl stationär wie auch ambulant behandelt. Diese Daten bestätigen, dass die überwiegende Zahl der Bronchiektasen-Patienten in Deutschland ambulant behandelt wird. Die Schätzung der Prävalenz von Bronchiektasen in dieser Studie liegt bei 67 Fällen pro 100 000 Einwohnern. Diese Ergebnisse zeigen, dass Bronchiektasen keine seltene Erkrankung in Deutschland sind. Dabei hat die Erkrankung eine erhebliche gesundheitsökonomische Bedeutung. Chalmers et al. (7) stellten in einer europäischen Multicenter-Studie von 2014 mit 1310 Patienten eine jährliche Exazerbationsrate von 1,8–3 % pro Patient pro Jahr und eine Hospitalisierungsrate von 26,6–31,4 % in den zwei Jahren Nachbeobachtung fest. Die Mortalität durch Bronchiektasen wurde von Loebinger et al. (8) untersucht. Eine Kohorte von 91 Patienten wurde anhand von Ätiologie, Lungenfunktion, HRCT, Sputum-Mikrobiologie und Lebensqualität-Scores untersucht und über

Einleitung

13 Jahre nachbeobachtet. 30 % der Patienten sind in diesem Zeitraum verstorben, was einen zweifachen Anstieg der erwarteten Mortalität der gesunden Bevölkerung repräsentiert. 70 % der Todesfälle gingen auf respiratorische Ursachen zurück.

1.2 Pathophysiologie und Ätiologie

Bronchiektasen werden als eine permanente und abnorme Erweiterung der Bronchien definiert. Dieser Prozess findet im Rahmen einer chronischen Entzündung der unteren Atemwege statt. Zudem führen Bronchiektasen charakteristischerweise zu einer mäßigen bis moderaten Atemwegsobstruktion. Diese Obstruktion der kleinen Atemwege wird durch einen inflammatorischen Prozess in der Bronchialwand verursacht. Folgende Faktoren spielen bei der Genese eine entscheidende Rolle:

- ein infektiöses Geschehen
- eine defekte mukoziliäre Clearance, eine Obstruktion der Atemwege oder ein defektes Immunsystem des Patienten

Das bekannteste Modell zur Entwicklung von Bronchiektasen ist die erstmals von P. Cole beschriebene ‚Teufelskreis-Hypothese‘. Dabei wird angenommen, dass Umwelteinflüsse auf Menschen mit einer genetischen Anfälligkeit eine fehlerhafte mukozilliäre Clearance verursachen. Dies führt zu einer Persistenz von Keimen in den Atemwegen (Kolonisation). Durch diese Kolonisation entsteht eine chronische Entzündung (Infektion) mit Sekretretention, die eine Schädigung bronchialer Strukturen mit gestörter mukoziliärer Motilität verursacht (9).

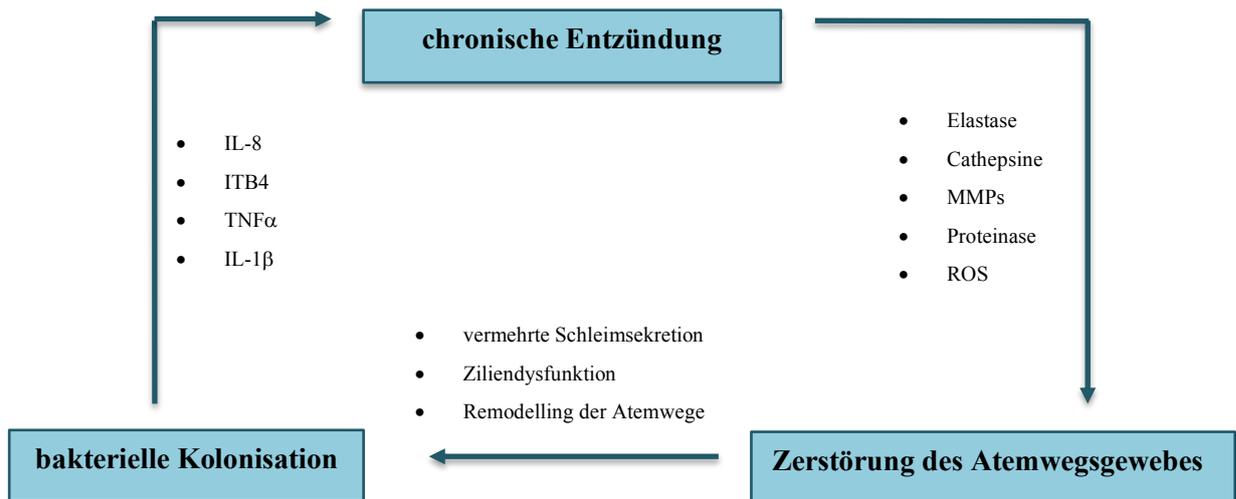


Abb. 1 ,Teufelskreis-Hypothese‘ zur Entstehung von Bronchiektasen (modifiziert nach (1)).

(IL-8 Interleukin 8, LTB4 Leukotriene-B4, TNF- α Tumornekrosefaktor- α , IL-1 β Interleukin-1 β , MMP Matrix-Metalloproteasen, ROS reaktive Sauerstoffspezies ,reactive oxygen species‘

Reid kategorisiert Bronchiektasen in drei Hauptphenotypen:

- tubuläre oder zylindrische Bronchiektasen: glatte Dilatation der Bronchi
- sakkuläre Bronchiektasen: Dilatierte Bronchi formen abgerundete, blind endende Säcke.
- variköse Bronchiektasen: Dilatation der Bronchi mit mehreren irregulären Vertiefungen, die ein irreguläres bronchiales Muster verursachen:

Bronchiektasen sind zusammen mit Sinusitiden die wichtigsten Manifestationen einer zystischen Fibrose (Mukoviszidose) im Respirationstrakt. Die Abgrenzung ist für die Behandlung und Versorgung von erheblicher Bedeutung. Für die zystische Fibrose existieren gut etablierte therapeutische und diagnostische Standards. Im Gegensatz dazu existiert bis heute noch keine zugelassene pharmakologische Therapie für nicht CF-assozierte Bronchiektasen (Non-CF-Bronchiektasen) (10). Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die Non-CF-Bronchiektasen.

Eine Vielzahl von möglichen ätiologischen Faktoren für Bronchiektasen wurde bereits beschrieben. Da der Krankheitsverlauf ein heterogener und vielschichtiger Prozess sein kann, ist es schwierig, die exakte Rolle dieser Faktoren in der Pathogenese der Erkrankung einzuordnen. Diese können aber als Risikofaktoren für Bronchiektasen gesehen werden. In Tabelle 1 sind die möglichen Ätiologien von Bronchiektasen zusammengefasst. Die Häufigkeit der verschiedenen Ätiologien variiert in Abhängigkeit der geografischen Lage und Population.

Einleitung

- postinfektiöses Geschehen: Verschiedene respiratorische Infektionen können Bronchiektasen verursachen, dazu gehören:
 - Pertussis
 - gramnegative Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*)
 - Viren (HIV, Paramyxovirus, Adenovirus und Influenza)
 - Tuberkulose
 - atypische Mykobakterien (11)

Seitdem potente antimikrobielle Therapien zum Einsatz kommen, ist die Inzidenz postinfektiöser Bronchiektasen zurückgegangen (12).

- angeborene Ursachen (kongenitale Defekte): Neben der Mukoviszidose werden viele kongenitale Defekte mit Bronchiektasen assoziiert.
 - Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist die häufigste angeborene Ursache. Hier führt eine abnorme Zilienbewegung (unzureichender Zilienschlag) zu einer unzureichenden Clearance in den Atemwegen sowie einer damit verbundenen Sekretretention mit rezidivierenden Infekten (13).
 - Mutationen im ENaC-Gen führen zu einem defekten epithelialen Natriumkanal. Hieraus resultiert ein hyperaktiver Natriumkanal, der eine Störung der Salz- und Wasserhomöostase an der respiratorischen Schleimhaut bewirkt (14).
- COPD

COPD ist eine der verbreitetsten Komorbiditäten von Bronchiektasen mit einer Häufigkeit von 15–50 % (15). Hier ist es häufig schwierig, zwischen Kausalität und Folge zu unterscheiden. Diese Patienten haben eine schlechtere Lungenfunktion und eine vermehrte Dyspnoe (16). Die Bedeutung von Bronchiektasen nimmt mit der steigenden Prävalenz der COPD weltweit zu (11).

Tab. 1 Ätiologie von Bronchiektasen (modifiziert nach (11)).

ABPA allergische bronchopulmonale Aspergillose, COPD ‚chronic obstructive pulmonary disease‘, CVID variables Immundefektsyndrom

Kategorie	Ursache
Postinfektiös	viral bakteriell fungizid atypische Mykobakterien
ABPA	
COPD	

Einleitung

Idiopathische Traktion	posttuberkulöse Fibrose Bestrahlungsfibrose Lungenfibrose
Aspiration	Fremdkörperaspiration
Obstruktion	benigne Tumoren vergrößerte Lymphknoten
Amyloidose	
Zöliakie	
Immunologische Defekte	primär: CVID Agammaglobulinämie Hyper-IgE-Syndrom sekundär: Chemotherapie immunsuppressive Therapie Tumor
Kongenitale Defekte	anatomisch: Skoliose Marfan-Syndrom Tracheobronchomegalie Andere: PCD Kartagener-Syndrom Alpha-1-Antitrypsinmangel defektes ENaC-Protein
Rheumatoide Arthritis	
Systemischer Lupus erythematodes	
Chronische Darmerkrankungen	

Die Verteilung der Ätiologie in verschiedenen Kohorten variiert zum Teil erheblich. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass am häufigsten die Diagnose ‚idiopathische Bronchiektasie‘ (40–60 %) gestellt wird gefolgt von postinfektiös (5–66 %) und COPD (2–20 %) (17).

Tab. 2 Ätiologie von Non-CF-Bronchiektasen nach (15, 18). (Tabelle modifiziert nach (17)).

Ätiologie	Häufigkeit in %
Postinfektiös	5–66
Idiopathisch	40–60
COPD	2–20
Ziliäre Dyskinesie	1–15
Immundefekt	5–18
Asthma	0–10
Autoimmunerkrankung (Rheuma, CED)	0–3
ABPA	0–11

1.3 Klinik

Chronisch produktiver Husten ist die Kernsymptomatik der Bronchiektasen. Abhängig von Dauer und Schwere der Erkrankung können zusätzlich Symptome wie Thoraxschmerz, Hämoptysen, Bronchospasmus, Gewichtsverlust, Dyspnoe und Leistungsminderung vorkommen. Die Symptomatik zeigt sich bei manchen Patienten im Alltag, bei anderen nur im Fall einer Exazerbation (13). Bis 2017 lag keine gültige Exazerbationsdefinition vor. Aus diesem Grund wurde eine Konferenz mit Experten aus Europa (EMBARC), Nordamerika (United States Bronchiectasis Research Registry/COPD Foundation (BRR)), Australien und Südafrika organisiert, im Zuge derer folgende Konsensus-Definition erstellt wurde: Eine Exazerbation ist vorhanden, wenn eine Verschlechterung in drei oder mehr der folgenden Symptome für eine Dauer von mindestens 48 Stunden auftritt:

- Husten
- Sputumvolumen und/oder Konsistenz
- Sputum-Eitrigkeit
- Atemnot und/oder Trainingstoleranz
- Fatigue und/oder Krankheitsgefühl
- Hämoptysen

UND wenn der behandelnde Arzt entscheidet, dass eine Änderung in der Therapie erforderlich ist (19).

Folgende Faktoren sind mit einer Progression der Erkrankung assoziiert (13):

- schwere Exazerbationen in der Vorgeschichte
- chronische Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*
- Evidenz einer systemischen Entzündung

Schwere Bronchiektasen können auch mit pulmonaler Hypertonie und mit einer systolischen und diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels assoziiert sein (20).

1.4 Diagnostik

Bis 2019 gibt es keine deutschen Leitlinien für die Diagnostik und die Behandlung von Non-CF-Bronchiektasen. Die Leitlinie der ‚British Thoracic Society‘ (BTS) von 2010 ist bis dato die ausführlichste (21). 2017 hat die ‚European Respiratory Society‘ (ERS) eine Leitlinie mit dem Ziel publiziert, neun klinische Fragen zu Non-CF-Bronchiektasen zu beantworten. Dazu wurden eine systemische Literaturrecherche und Auswertung von Daten aus Reviews, klinischen und Beobachtungsstudien durchgeführt, die sich mit diesen Fragen beschäftigen (22). Beim Lesen dieser Leitlinien wird deutlich, wie wenige Studien durchgeführt werden, die sich mit dem Krankheitsbild und der Therapie dieser Erkrankung befassen. Viele der Empfehlungen sind durch klinische Erfahrung von Spezialisten und nicht durch Ergebnisse von klinischen Studien entstanden.

Die radiologische Methode der Wahl zur Diagnose ist die HRCT des Thorax. Die Charakteristika zur Diagnose sind:

- Dilatation der Bronchialwand (der innere Durchmesser des Lumens ist größer als die begleitende Pulmonalarterie) oder fehlende Verzweigung des Bronchuslumens
- Bronchialwandverdickung (oft präsent aber schwieriger zu definieren) (21)

Typische bildmorphologische Muster können Hinweise auf die Genese (zugrundeliegende Erkrankung) der Bronchiektasen liefern. Diese müssen allerdings durch weitere klinische und laborchemische Diagnostik verfolgt werden. Es wird nach Hinweisen für ABPA, zystischer Fibrose, Zilienimmobilität sowie eine Infektion durch atypische Mykobakterien gesucht (21).

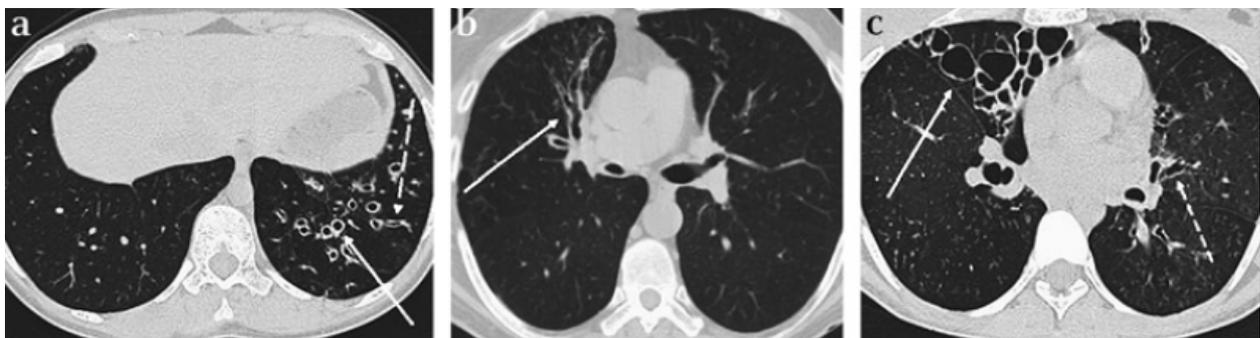


Abb. 2 Bronchiektasen im CT-Bild

A) zylindrische Bronchiektasen als Ring (Pfeil) und als Linie (gestrichelter Pfeil) zu sehen B) variköse Bronchiektasen (Pfeil) C) zystische Deformierung der Bronchi (Pfeil) und Bronchiektasen mit perlschnurartiger Form (gestrichelter Pfeil) (13).

Nach radiologischer Sicherung der Bronchiektase werden eine mikrobiologische Untersuchung des Sputums und eine Lungenfunktion durchgeführt. Diese Ergebnisse sind als Ausgangslage zur Beurteilung von Ursachen und Therapieoptionen von Bedeutung (10).

Es ist entscheidend, die Suche nach der möglichen Ätiologie nicht zu früh abubrechen, da der Nachweis der Grunderkrankung in manchen Fällen für die Therapieoption eine wesentliche Rolle spielen kann. Beispielsweise gibt es für bestimmte Krankheitsbilder, z. B. Alpha-1-Antitrypsinmangel, rheumatologische Erkrankungen, Immundefekte und Infektionen mit Mykobakterien eine kausale Therapieoption. In diesen Fällen führt der Nachweis der Grunderkrankung zu einer nachweislich besseren Prognose (17). In Tabelle 3 werden drei verschiedene Schritte aufgezeigt, denen bei der Diagnose einer Bronchiektase gefolgt werden kann.

Tab. 3 Diagnostisches Vorgehen bei Non-CF-Bronchiektasen.

CF=zystische Fibrose (modifiziert nach (17)).

Schritt	Ziel	Diagnostik
Schritt 1: Basismaßnahmen	Diagnosesicherung infektiologische Situation funktionelle Einschränkung	→ HRCT des Thorax → Sputumkultur → Spirometrie, SaO ₂ , (BGA)
Schritt 2: ergänzende Diagnostik (Ausführung bei jedem Patient ambulant)	Hinweis auf CFTR-Gen-Anomalie (CF) Ausschluss Immundefekt Ausschluss Zielenfunktionsstörung Ausschluss ABPA Ausschluss weiterer häufiger assoziierter Erkrankungen Ausschluss endobronchialer Ursachen Ausschluss einer NTM-Infektion bei Patienten mit radiologischen oder klinischen Zeichen	→ Schweißtest → IgG, IgM, IgA, IgG Subklassen, Differentialblutbild (CD4/CD8) → Saccharintest, nasales FeNO → Allergietest auf Aspergillien, ges. IgE, spez. IgE, IgG, Aspergillus oder Prick Test → Rheumafaktor, ANA, Alpha-1-Antitrypsin → Bronchoskopie → drei aufeinanderfolgende tägliche Sputumkulturen oder eine bronchioalveolare Lavage
Schritt 3: ergänzende Untersuchung in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum	V. a. CF erweiterte Immundefektdiagnostik	→CFTR-Mutationsanalyse, Nasenpotenzialmessung, Kurzschlussstrommessung an einer Rektumschleimhautbiopsie → Impftiter (Tetanus, Influenza, Pneumokokken), Komplementsystem, Phagozytose, funktionelles und quantitatives Assessment der B- und T-zellulären Funktion

Regelmäßige Kontrollen von Atemwegssekreten (Sputumkontrollen) sind von wesentlicher Bedeutung. Diese sollen mindestens zweimal jährlich erfolgen. Es ist entscheidend, die Kolonisation oder Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* und/oder durch atypische Mykobakterien früh nachzuweisen, da diese eine prognostische Bedeutung für den Verlauf des Krankheitsbildes haben (8). Der Nachweis anderer Erreger wie *H. influenzae* und *M. catarrhalis* kann für eine zukünftige kalkulierte antibiotische Therapie bedeutsam sein, selbst wenn die Kolonisation aktuell nicht behandlungsbedürftig ist (17).

1.5 Therapie

Ziel der Therapie ist es, die Symptome Husten, Sputumproduktion und Dyspnoe bestmöglich zu mildern und die Progression der Zerstörung der Atemwege zu verhindern (13). Die Behandlungsziele können unterteilt werden in:

- die Behandlung der Grunderkrankung
- die Verbesserung der mukoziliären Clearance beziehungsweise Sekret Drainage
- die Therapie der Infektion
- die Behandlung der Atemwegsobstruktion
- die Behandlung der chronischen, zum Progress führenden Entzündung (11)

Die verschiedenen Therapieoptionen müssen mit Vorsicht evaluiert werden. Es ist von zentraler Bedeutung, die Therapieverfahren für CF (zystische Fibrose) nicht einfach auf Non-CF-Bronchiektasen zu übertragen. Obwohl bei CF die Vorteile der Therapie bezogen auf Lungenfunktion und Überlebensrate die damit verbundenen Nebenwirkungen überwiegen können, müssen bei Non-CF-Bronchiektasen, bei denen die Progression und Überlebensrate der Erkrankung anders sind, neue Interventionen mit ‚Endpoints‘ z. B. Exazerbationsrate und Lebensqualität evaluiert werden (21). Abbildung 3 zeigt eine Modifikation von Coles ‚Teufelskreis-Hypothese‘ mit Therapieoptionen für die verschiedenen Schritte des Kreises.

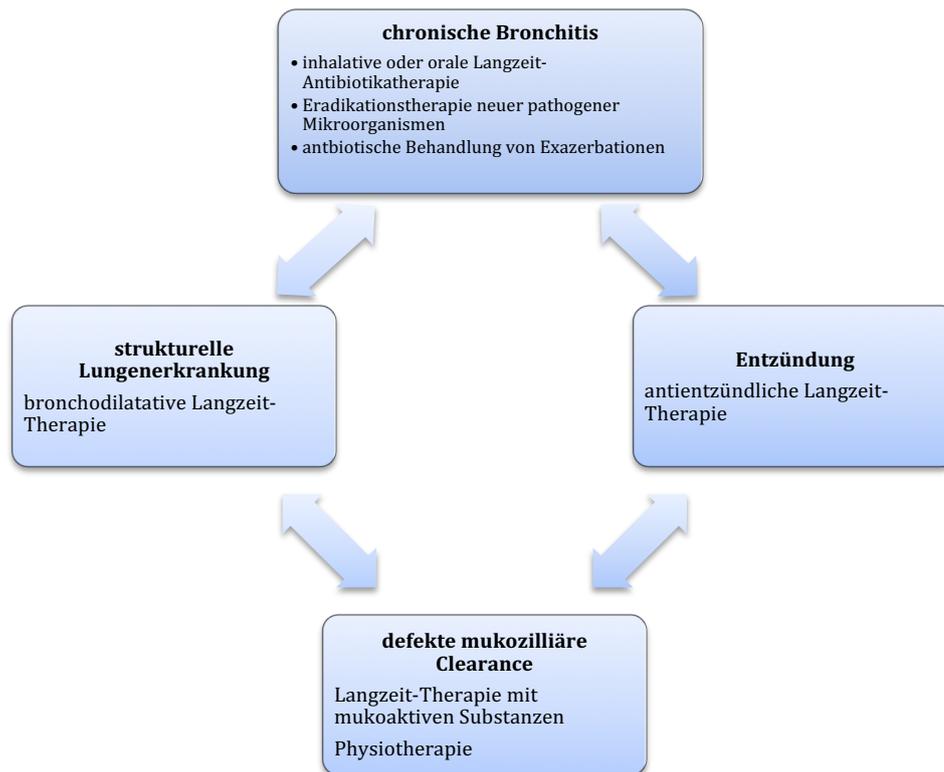


Abb. 3 Therapie der Bronchiectasen in Bezug auf Coles ‚Teufelskreis-Hypothese‘ (modifiziert nach (22)).

1.5.1 Grundsätzliche Empfehlungen

Wie bei anderen Lungenerkrankungen ist es ratsam, Patienten mit Bronchiectasen zu ermutigen, mit dem Rauchen aufzuhören. Obwohl es keine spezifischen Daten über den Vorteil bei Bronchiectasen-Patienten gibt, werden jährliche Influenzaimpfungen und eine einmalige Pneumokokkenimpfung empfohlen. Prinzipiell kann den Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Patienten mit chronischer Lungenerkrankung gefolgt werden (11).

1.5.2 Therapie der Grunderkrankung

Die Grunderkrankung, wenn diagnostiziert, wird zunächst behandelt. Beispielsweise kann bei einer Hypogammaglobulinämie eine Substitution mit Immunglobulinen (0,4 g/kg Körpergewicht alle 4–6 Wochen) erfolgen (11). Eine allergische broncho-pulmonale Aspergillose (ABPA) wird mit systemischen Steroiden und einer antimykotischen Antibiotikatherapie behandelt (17).

1.5.3 Sekret Drainage

Die BTS-Leitlinie gibt eine klare Empfehlung für eine Physiotherapie bei Patienten mit Non-CF-Bronchiectasen. Hier hat die Lagerungsdrainage eine große Bedeutung. CT-Bilder sollen dabei helfen, die betroffenen bronchopulmonalen Segmente zu identifizieren, um anschließend die

optimale Lagerung zu finden (21). Die Sekretmobilisation wird durch Atemtechniken der autogenen Drainage unterstützt. Technische Verfahren wie PEP (positive expiratory pressure) helfen, das Sekret aus den peripheren Atemwegen zu mobilisieren und leichter abzu husten. Oszillierende PEP-Systeme tragen auch zur Sekretmobilisierung bei. Dazu gehören Geräte wie Flutter und RC Cornet (21). Es gibt keine geeigneten systematisch erhobenen Daten zur Rolle der Physiotherapie in der akuten Exazerbation, manuelle Anwendungen werden aber aufgrund der akuten Belastung und muskulären Erschöpfung meist bevorzugt (17).

1.5.4 Inhalationstherapien

Um das Sekret mobilisieren zu können, muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Verflüssigung des Bronchialsekrets gewährleistet werden. Dies kann durch die Inhalation von hyperosmolaren Substanzen wie hypertoner Kochsalzlösung (6–7 %) und Mannitol unterstützt werden (11). Bei keiner dieser Substanzen konnte in Studien eine signifikante Wirkung in Bezug auf Exazerbationshäufigkeit und Keimlast bewiesen werden. Es wird empfohlen, individuell zu prüfen, ob der Patient dadurch eine subjektive Besserung empfindet (17).

1.5.5 Bronchodilatoren und Corticosteroide

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die die Rolle von kurz- und langwirksamen β -Mimetika in Bronchiektasen untersuchen (21). Eine generelle Anwendung wird daher nicht empfohlen. Es muss individuell entschieden werden, ob die Obstruktion, beispielsweise bei einer COPD- oder Asthma-Komorbidität, einer antiobstruktiven Therapie bedarf (17).

Es gibt keine Evidenz für die Rolle von oralen Corticosteroiden in Bronchiektasen. Diese sollen nur im Fall einer ABPA eingesetzt werden. Außer für Patienten mit einer Asthma-Komorbidität werden inhalative Glukokortikoide (ICS) nicht bei Patienten mit Bronchiektasen empfohlen (21).

1.5.6 Orale Antibiotika

Die kalkulierte antibiotische Therapie muss an das aktuelle Resistogramm angepasst werden. Am häufigsten wird bei Non-CF-Bronchiektasen *Haemophilus influenzae* nachgewiesen, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* und *Staphylococcus aureus* (23). Die angemessene Länge der antibiotischen Therapie bei einer Exazerbation ist nicht bekannt, die BTS- und ERS-Leitlinien empfehlen eine Dauer von 14 Tagen antibiotischer Therapie, angepasst an das Ergebnis der mikrobiologischen Sputumuntersuchung. Es wird

Einleitung

empfohlen, eine Sputumprobe vor Beginn der Therapie für eine mikrobiologische Untersuchung ins Labor zu schicken (21, 22).

1.5.7 Makroliden

Obwohl der Einsatz von Makroliden seit Jahren für die Therapie von Bronchiektasen weitgehend etabliert ist, gab es lange einen Mangel an Evidenz für deren Wirksamkeit bis 2012/2013 drei Studien publiziert wurden, die starke Evidenz für deren Nutzen gezeigt haben (24-26). Alle drei Studien haben die Exazerbationshäufigkeit als das primäre ‚outcome‘, setzen aber verschiedene Makrolide mit verschiedenen Dosierungen ein (24-26). Alle drei Studien zeigen eine signifikante Reduktion der Exazerbationshäufigkeit im Vergleich zum Placebo während der Therapiezeit. Die Hauptproblematik der Makrolid-Therapie ist die mögliche erhöhte Induktion von Resistenzen gegen oropharyngeale und andere Bakterientypen sowie gegen NTM (nichttuberkulöse Mykobakterien) (27). Verschiedene Metaanalysen weisen die positiven Effekte von Makroliden nach. Wu et al. (28) zeigen beispielsweise einen Effekt, der mit der Reduktion auf eine Exazerbation pro Patient pro Jahr gleichzusetzen ist sowie eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe und eine Reduktion des Sputumvolumens.

Die ERS-Leitlinien empfehlen die Dauertherapie mit Makroliden für Patienten mit einer chronischen Pseudomonas-Infektion, wenn eine inhalative antibiotische Therapie kontraindiziert ist sowie die Kombinationstherapie für Patienten, die trotz inhalativer antibiotischer Therapie eine hohe Exazerbationshäufigkeit aufweisen.

Es sind weitere Studien nötig, um die beste Dosierung der Makrolid-Therapie festzustellen, den Nutzen dieser Therapie zu optimieren und die Nebenwirkungen zu reduzieren.

1.5.8 Inhalative Antibiotika

Inhalative Antibiotika werden seit einiger Zeit zur Suppressionsbehandlung einer Kolonisation durch *Pseudomonas aeruginosa* mit rezidivierenden Exazerbationen und zur Eradikationsbehandlung bei Erstdiagnose eingesetzt (17). Diese erreichen intrabronchial eine hohe Wirkstoffkonzentration und haben deutlich weniger Nebenwirkungen als systemische Antibiotika. Es wurde nachgewiesen, dass inhalative Antibiotika bei CF-Patienten pulmonale Beschwerden reduzieren und die Exazerbationshäufigkeit und Hospitalisierungsrate senken (29). Es gibt aber bis heute nicht genügend Daten über die Wirksamkeit inhalativer Antibiotika bei Non-

Einleitung

CF-Bronchiektasen. Aufgrund dessen sind diese in keinem europäischen Land zur Behandlung von Non-CF-Bronchiektasen zugelassen und müssen ‚off-label‘ eingesetzt werden (27).

Die Datenlage zeigt inzwischen eine Reduktion der Keimlast im Sputum, ist aber bezüglich der Reduktion der Exazerbationsrate nicht einheitlich. Zwei Studien zu inhaliertem Aztreonam (30) kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität (eine positiv und eine negativ). Beide zeigen eine deutliche Wirkung auf die Reduktion der Keimlast im Sputum. Das Antibiotikum wurde aber von einem Teil der Patienten schlecht toleriert, 20 % beziehungsweise 10 % mussten deswegen die Therapie stoppen. Die Hauptproblematik bestand in einer Zunahme der Dyspnoe und des Hustens. Eine weitere Studie zu inhaliertem Colistin (31) konnte eine Reduktion der Keimlast und eine Zunahme der Lebensqualität zeigen. Es kam aber nicht zu einer signifikanten Reduktion der Exazerbationsraten. Die wenigen verfügbaren Empfehlungen einigen sich in zwei Indikationen zum Einsatz inhalativer Antibiotika (21, 32):

1. mehr als drei Exazerbationen im letzten Jahr
2. wiederholter Nachweis von *P. aeruginosa* im Sputum

Die ERS-Leitlinien geben die Empfehlung, Patienten eine Eradikationstherapie anzubieten, wenn *Pseudomonas aeruginosa* neu isoliert wird (22).

1.6 Fragestellungen

Die wenigen verfügbaren Daten über die Epidemiologie und Ätiologie von Non-CF-Bronchiektasen in Deutschland zeigen bisher, dass sich 92 % der Bronchiektasen-Patienten in ambulanter Behandlung befinden (2). Obwohl Bronchiektasen eine chronische Erkrankung darstellen, die normalerweise eine lange ambulante Nachbehandlung erfordert, treffen die vorhandenen Daten auf Krankenhauspopulationen zu. Im ambulanten Setting können die epidemiologischen Daten variieren (6).

58 % der Bronchiektasen-Patienten, die 2013 von Ringshausen et al. analysiert wurden, hatten eine obstruktive Lungenfunktion (2). Es besteht der Verdacht, dass sich eine hohe Dunkelziffer dieser Patienten im vertragsärztlichen Setting befindet, wo sie möglicherweise als COPD-Patienten behandelt werden.

Eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* wurde in mehreren Studien mit einem Anstieg der Mortalität, Hospitalisierungsrate und Exazerbationshäufigkeit sowie mit einer schlechteren Lungenfunktion im Vergleich zu nicht kolonisierten Patienten in Verbindung gebracht (33). Die Rolle einer solchen Infektion ist auch in der ambulanten Versorgung von Bronchiektasen-Patienten wesentlich, da eine Eradikationstherapie einen positiven Effekt auf die Prognose der Erkrankung haben könnte.

Auch 2019 existiert keine verbindliche Leitlinie für die Behandlung von Non-CF-Bronchiektasen. Ebenso gibt es bis dato keine spezifische, für Non-CF-Bronchiektasen zugelassene, pharmakologische Therapie, was den ‚off-label‘-Verbrauch von Medikamenten nötig macht und es wahrscheinlicher macht, dass ein Bronchiektasen-Patient als COPD-Patient diagnostiziert wird, sobald er Zeichen einer chronisch bronchialen Obstruktion präsentiert und Bronchodilatoren oder inhalative Steroiden verschrieben bekommt (2).

Die oben genannten Tatsachen verdeutlichen, wie bedeutsam es ist, Daten aus der rein ambulanten Versorgung ohne Schwerpunkt zu sammeln, um die Versorgungsrealität abzubilden und die Patienten zu charakterisieren. Diese Daten sind für das bessere Verständnis der Erkrankung und damit für eine spezialisierte und angepasste Behandlung dieser Patienten essenziell. Die ursächlichen Erkrankungen, die für die Bronchiektasen verantwortlich sind, können so nicht nur besser erfasst, sondern auch besser, mit optimal dafür geeigneten Therapieoptionen, behandelt werden. Ebenso sind diese Daten für die Planung von Studien, die sich mit den möglichen

Fragestellungen

Therapieoptionen beschäftigen, von erheblicher Bedeutung, um eine bessere Lebensqualität und Prognose der Patienten zu erreichen.

Durch solche Datenbanken können auch bessere nationale und internationale Leitlinien entstehen, die die Erkennung und die Behandlung dieser Erkrankung einfacher machen. Das PROGNOSIS-Register (Prospective German Non-CF Bronchiectasis Patient Registry) (34) fing im dritten Quartal 2015 mit der Rekrutierung von Patienten an mit dem Ziel, durch ein deutschlandweites, prospektives, repräsentatives, longitudinales, beobachtendes Patientenregister epidemiologische Fragen zu beantworten und dazu beizutragen, deutschsprachige Empfehlungen zur Diagnose und zum Management zu etablieren (34). Für die Datenerhebung der Patienten im Zuge dieser Arbeit wurden die Datenerhebungsbogen des PROGNOSIS-Registers als Referenz genutzt.

Das Ziel dieser Arbeit ist somit, ein Beispiel für die Aussagekraft einer Kohorte von Non-CF-Bronchiectasen-Patienten zu zeigen und insbesondere die Merkmale einer Patientenpopulation im ambulanten, vertragsärztlichen Setting zusammenzufassen. Außerdem wird hier der Effekt einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion in der Erkrankungsbiographie auf den Krankheitsverlauf und somit als bedeutsamer Indikator für die Prognose der Erkrankung analysiert.

Die Ergebnisse der deskriptiven Datenerhebung sollen auch mit den Ergebnissen ähnlicher Datenbanken verglichen werden.

2 Methodik

2.1 Ethikerklärung

Die Ethikkommission der Charité hat keine Bedenken bezüglich der Veröffentlichung der aus diesem Projekt erarbeiteten Ergebnisse (**Antragsnummer: EA1/109/15**).

2.2 Studienpopulation

Die Patientenpopulation dieser Arbeit setzt sich aus ambulanten Patienten zusammen, die sich in lungenfachärztlicher Behandlung an der pneumologischen Praxis am Schloss Charlottenburg in Berlin befinden. Alle Patienten mit einer Bronchiektasen-Diagnose in der Krankenakte (elektronisch erfasste Daten) wurden zusammengefasst. Zu dem Zeitpunkt der Studienplanung befanden sich 137 Patienten mit einer solchen Diagnose in der Praxis in Behandlung. Die Patienten wurden nach Zeitpunkt der Erstdiagnose-Stellung sortiert. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Mai 2015 bis April 2016. In diesen zeitlichen Rahmen konnten die Daten von 50 Patienten erhoben werden. Die Datenerhebung erfolgte dann chronologisch aus der erstellten Liste von Patient N1 bis Patient N50. Die Reihenfolge wurde so ausgewählt, da besonders Interesse auf Patienten mit einer längeren Erkrankungsbiographie gelegt wurde, bei denen somit eine höhere Anzahl an Befunden über den Erkrankungsverlauf vorhanden war.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Anamnese, die mit dem Vorliegen einer Bronchiektase vereinbar ist (chronisch produktiver Husten > acht Wochen und/oder wiederholte Atemwegsinfektionen)
- durch eine CT des Thorax bestätigte Bronchiektase (bronchialer Innendurchmesser > Durchmesser der begleitenden Pulmonalarterie) in einem oder mehreren Lungenlappen

2.2.2 Ausschlusskriterien

- bekannte Mukoviszidose/zystische Fibrose (CF)
- Alter < 18 Jahre
- stattgehabte Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in SPSS, Version 22 (IBM SPSS Statistics) Statistik-Software. Erhoben wurden retrospektive demografische, klinische, epidemiologische und mikrobiologische Daten. Quelle der angegebenen Daten waren die Patientenakten und Anamnesebögen.

2.3.1 Demografische Daten

Die Basischarakteristika der Patienten wurden zu Beginn der Datenerhebung erfasst, darunter fielen Geburtsdatum und -ort, Geschlecht, ethnische Herkunft, Alter sowie Körpergewicht und -größe.

2.3.2 Lungenfunktion

Ein bedeutender Teil der Datenerhebung waren die Daten der Lungenfunktion der Patienten. Die folgenden Daten wurden erfasst:

- maximale Vitalkapazität in l und in % vom Soll
- FEV1 in l und in % vom Soll
- maximale Vitalkapazität/FEV1
- totale Lungenkapazität
- Residualvolumen
- Diffusionskapazität

Sofern erfolgt wurde die Blutgasanalyse erfasst (PO₂, PCO₂ (mm Hg), pH, BE, HCO₃).

2.3.3 Anamnese

Hier wurden relevante Information z.B. zur Dauer der Erkrankung, zum Rauchverhalt, zur prognoserelevanten Begleiterkrankungen und Medikamenten sowie Exazerbationen und Krankenhausaufnahmen abgefragt.

Bei der Auswahl der zu erfassenden Komorbiditäten erfolgte die besondere Berücksichtigung der Begleiterkrankungen, die gemäß deutscher DRG-Statistik am häufigsten bei stationären Patienten zu beobachten sind (6) sowie diejenigen, die in COSYCONET (*German COPD and Systemic Consequences - Comorbidities Network*) erfasst werden.

In der Raucheranamnese wurde dokumentiert, ob die Patienten aktive Ex- oder Nieraucher sind. Bei Aktiv- oder Ex-Rauchern wurden die Packungsjahre festgehalten. Die Dauer des Bestehens der Bronchiektasen wurde erhoben. Weiterhin erfasst wurden die folgenden anamnestisch bestehenden Vorerkrankungen:

- durchgemachte Atemwegsinfektionen: rezidivierende Pneumonien, rezidivierende Bronchitiden, Pertussis, Masern-Pneumonie, Lungentuberkulose und/oder pulmonale Infektion durch NTM
- Asthma, COPD und Allergien
- chronische Sinusitis, Polyposis nasi, rheumatische Erkrankung/Kollagenose und/oder entzündliche Darmerkrankung (CED)
- kardiovaskuläre Komorbiditäten: arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und/oder zerebrale Ischämie
- weitere Komorbiditäten: Diabetes mellitus, Dys-/Hyperlipoproteinämie/Hypercholesterinämie, Adipositas, Osteoporose, chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, neurologische Erkrankung, psychiatrische Erkrankung, Abhängigkeit oder schädlicher Gebrauch von Alkohol/Drogen/Medikamenten, aktive maligne Tumorerkrankung, pulmonale Hypertonie, gastroösophagealer Reflux und/oder Hyper-/Hypothyreose

Erfasst wurde auch, ob die Patienten in den letzten zwölf Monaten eine saisonale Influenzaimpfung oder jemals eine Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine (Pneumovax) erhalten haben.

2.3.4 Prognoserelevante Medikation

Es wurde protokolliert, ob die Patienten Statine, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Acetylsalicylsäure, andere Plättchenaggregationshemmer oder orale Antikoagulation einnehmen genommen haben.

2.3.5 Symptomatik

Dieser Punkt beinhaltet wesentliche Parameter der Krankheitslast z.B. Exazerbationen und Krankenhausaufnahmen sowie weitere Bronchiektasen-assoziierte Komplikationen.

Pulmonale Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten vor Beginn der Datenerhebung wurden dokumentiert. Ebenso erfasst wurde, ob die Patienten aufgrund der Bronchiektasen in den letzten

Methodik

zwölf Monaten ins Krankenhaus aufgenommen oder aufgrund dieser jemals auf einer Intensivstation behandelt wurden. Zwei weitere Parameter waren, ob die Patienten jemals Hämoptysen/Hämoptoe oder einen Pneumothorax hatten.

2.3.6 Immunologische Erkrankungen

Stattgefundene Maßnahmen für die Diagnose immunologischer Erkrankungen wurden festgehalten. Darunter wurde erfasst, ob bei den Patienten eine Serumelektrophorese, Immunglobuline, IgG-Subklassen, Impfantikörper, Autoantikörper und/oder der Rheumafaktor bestimmt wurden. Außerdem wurde protokolliert, ob sie auf ABPA und HIV getestet wurden.

2.3.7 Genetische Erkrankungen

Es wurde dokumentiert, ob und falls ja wie bei den Patienten folgende genetische Erkrankungen ausgeschlossen wurden: Alpha-1-Antitrypsin (AAT)-Mangel, Mukoviszidose (CF) und PCD.

2.3.8 Weitere assoziierte ursächliche Erkrankungen

Die hauptsächliche Ätiologie der Bronchiektasen wurde unterteilt in:

- idiopathisch
- postinfektiös
- COPD
- Asthma bronchiale
- primärer Immundefekt (CVID)
- sekundärer Immundefekt (z. B. HIV-Infektion, hämatologische Neoplasie oder Immunsuppression)
- ABPA
- Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel)
- PCD
- chronisch rezidivierende Aspiration
- rheumatologische Systemerkrankung
- CED

Bei einer Infektion als Ursache (postinfektiös) wurde zwischen Bronchiektasen nach einer Tuberkulose und nach einer Pneumonie unterschieden. Dazu wurde dokumentiert, ob bei den Patienten eine gastroösophageale Refluxerkrankung ausgeschlossen wurde und ob sie eine

chronische Aspiration von Mageninhalt oder Fremdkörperaspiration in der Krankengeschichte aufwiesen. Es wurde auch erfasst, ob die Patienten eine angeborene strukturelle Anomalie der Atemwege/Lunge hatten. Hier wurde zudem protokolliert, ob eine Bronchoskopie durchgeführt wurde.

2.3.9 Mikrobiologie

Durchgeführte mikrobiologische Untersuchungen wurden dokumentiert, falls sie in den letzten zwölf Monaten vor Datenerhebungsbeginn stattgefunden haben. Dazu wurde erfasst, ob die Patienten während der Durchführung klinisch stabil oder in einer Exazerbation waren (Verschlechterung der täglichen Symptomatik, die mit einer Änderung des klinischen Managements, z. B. Intensivierung der antiobstruktiven oder antimikrobiellen Inhalationen/ Atemtherapie, oraler oder parenteraler Antibiotikagabe, systemischer Prednisolongabe beziehungsweise Erhöhung der Dosis einer Prednisolongabe beziehungsweise Erhöhung der Dosis einer Prednisolondauertherapie und/oder Krankenhauseinweisung einhergeht). Die Art des benutzten Atemwegsmaterials und der Tag der Abnahme wurden protokolliert. Die durch die mikrobiologische Untersuchung gefundenen Erreger wurden erfasst. Ebenso dokumentiert wurde, ob die gefundenen Erreger Antibiotika-Resistenzen aufwiesen. Als bedeutsamer Indikator für die Prognose wurde erhoben, ob in der Krankengeschichte der Patienten jemals ein Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* auftaucht.

2.3.10 Mykobakterien

Falls bei den Patienten in den letzten zwei Jahren eine mykobakterielle Kultur durchgeführt wurde, wurde das mit Datum dokumentiert. Der Status während der Durchführung, das Atemwegsmaterial und die Ergebnisse dieser Kultur wurden in diesem Fall erhoben.

2.3.11 Radiologie

Das Datum der letzten CT des Thorax der Patienten wurde festgehalten. Das radiologische Ausmaß der Bronchiektasen wurde anhand der folgenden Parameter definiert:

- Anzahl der von den Bronchiektasen betroffenen Lungenlappen
- prädominanter Bronchiektasen-Typ: zylindrisch/tubulär, varikös oder zystisch/sakkulär
- prädominante Lokalisation: Oberlappen, Mittellappen/Lingula, Unterlappen oder diffus

Methodik

Zusätzliche radiologische Phänomene z. B. Bronchialwandverdickung, Emphysem/Bullae Schleimpfropf-Verlegung, milchglasartige Infiltrate, Blütenzweigphänomen, Konsolidierungen und Atelektasen wurden falls vorhanden miterhoben.

2.3.12 Chirurgische und pharmakologische Bronchiektasen-Therapie

Hier wurden thoraxchirurgische Eingriffe mit Datum erhoben, die aufgrund der Bronchiektasen durchgeführt wurden. Es wurde dokumentiert, wenn die Patienten in den letzten zwölf Monaten ein inhalatives Antibiotikum erhalten hatten. Name des Präparates und Dauer der Therapie wurden miterfasst. Außerdem wurde protokolliert, ob, welche und wie häufig die Patienten eine orale antibiotische Therapie in den letzten zwölf Monaten erhalten haben. Eine Dauertherapie mit folgenden Wirkstoffen wurde festgehalten:

- kurzwirksames inhalatives Betamimetikum (SABA)
- langwirksames inhalatives Betamimetikum (LABA)
- kurzwirksames inhalatives Anticholinergikum
- langwirksames inhalatives Anticholinergikum
- inhalatives Steroid
- orales Steroid
- inhalatives NaCl 0,9 %
- inhalative hypertone Kochsalzlösung
- inhalative rekombinante humane DNase (Pulmozyme)
- inhalatives Mannitol
- Makrolide
- Montelukast
- Antimykotikum
- Protonenpumpen-Inhibitor
- Theophyllin

Zur pharmakologischen Therapie wurde eine Sauerstoff-Langzeittherapie miterhoben.

2.3.13 Physiotherapie und Rehabilitation

Hier wurden Daten zur Praxis und Therapieadhärenz mit dem nicht-pharmakologischen Management, einer spezifischen Atemphysiotherapie und Daten zur pulmonalen Rehabilitation erhoben.

Eine verordnete Atemphysiotherapie wurde erfasst. Ebenso erhoben wurde, ob die Patienten eigenständig eine regelmäßige Atemphysiotherapie durchgeführt und ob sie ein Atemtherapiegerät dafür benutzt haben. Pulmonale Rehabilitationsmaßnahmen wurden mit Datum festgehalten.

2.4 Statistische Verfahren

Für die statistische Auswertung wurden die Patienten nach Geschlecht unterteilt. Außerdem wurden die Patienten nach Raucherstatus eingeordnet. Als wichtigster Parameter der Lungenfunktion wurde das FEV1 für die statistische Auswertung benutzt. Des Weiteren wurden die Patienten nach Pseudomonas-Status unterteilt.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms SPSS, Version 26 (IBM SPSS Statistics) Statistik-Software durchgeführt. Ebenso wurden die Box-Plot Diagramme mit SPSS erzeugt. Alle Tabellen und weiteren Abbildungen wurden mit Word für Mac, Version 16.16.7 (Microsoft) erzeugt. Die Variablen der Lungenfunktion sind als Mediane mit Minimal- und Maximalwert angegeben. Für den Vergleich der metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney U-Test, bei qualitativen Variablen der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Unterschiede wurden als signifikant gewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter fünf Prozent lag ($p\text{-Wert} < 0,05$). Bei wichtige Ergebnisse mit einer signifikanten Unterschied wurde ein Odds Ratio berechnet. Bei Kreuztabellen wurde, da es sich um eine Stichprobe von 50 handelt, die Korrektur nach Yates „Kontinuitätskorrektur“ benutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Von den fünfzig eingeschlossenen Patienten sind 16 (32 %) männlichen und 34 (68 %) weiblichen Geschlechts. Während 92 % der Patienten kaukasisch/weiß sind, sind 8 % türkischer Abstammung. 42 Patienten (86 %) sind in Deutschland, vier (8 %) sind in der Türkei und ein Patient (2 %) ist in Polen geboren, die restlichen zwei Patienten (4%) sind in einem anderen, nicht dokumentierten Land geboren. Das mittlere Alter beträgt 66 Jahre (Range 25–96 Jahre).

3.2 Lungenfunktion

Hinsichtlich der Lungenfunktionsparameter betrug der mittlere FEV1 81 % vom Soll und der Median 83 % (Range 23–126 %). In Tabelle 4 sind weitere Lungenfunktionsparameter zusammengefasst. Der Median des FEV1 bei Patienten, die fünfzig Jahre alt oder jünger waren (sieben Patienten), lag bei 93 % vom Soll (Range 63–117 %). Im Vergleich dazu war er 78 % vom Soll (Range 38–109 %) bei Patienten, die siebzig Jahre alt oder älter waren (25 Patienten) ($p=0,236$).

Tab. 4 Deskriptive Statistiken der Lungenfunktion der Patienten

Lungenfunktionsparameter	Einheit	Minimum	Maximum	Median
Maximale Vitalkapazität	Liter	1,13	5,37	2,68
Maximale Vitalkapazität	%Soll	45	127	87
FEV1	Liter	0,84	4,39	2,04
FEV1	%Soll	23	126	83
VCmax / FEV1 (Tiffeneau-Quotient)		46	118	101
Totale Lungenkapazität	Liter	73	140	108
Residualvolumen	Liter	80	246	152

3.3 Anamnese im Zusammenhang mit der BE-Erkrankung

54 % der Patienten berichteten über gehäufte Bronchitiden vor Erstdiagnose der Erkrankung. 38 % gaben an, eine oder mehrere Pneumonien durchgemacht zu haben. Dies waren fast ausschließlich Frauen (18 von 19 Patienten; $p=0,004$). Bei 18 % der Patienten wurde eine Tuberkulose in der Vorgeschichte festgestellt. Es fällt auf, dass keiner der Patienten eine Infektion durch NTM in der Erkrankungsbiografie aufweist.

Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war die häufigste pulmonale Komorbidität in der Patientenpopulation (24 %) gefolgt von Asthma (16 %). Diese und andere anamnestisch bestehende Vorerkrankungen werden in Tabelle 5 beschrieben. 38 % der Patienten hatten Hämoptysen in der Erkrankungsbiografie.

Tab. 5 Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen im Zusammenhang mit den Bronchiektasen

Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen	Häufigkeit	Prozent
COPD	12	24
Asthma	8	16
Polyposis nasi	4	8
Chronische Sinusitis	3	6
Allergien	2	4
Rheumatische Erkrankung/Kollagenose	2	4
Entzündliche Darmerkrankung	1	2

3.4 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Die Häufigkeiten der bedeutendsten kardiovaskulären Komorbiditäten werden in Tabelle 6 gezeigt. Am häufigsten wurde eine arterielle Hypertonie beschrieben (34 %). Bei 14 % der Patienten wurde eine koronare Herzkrankheit oder eine Herzrhythmusstörung diagnostiziert.

Ergebnisse

Tab. 6 Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen im Zusammenhang mit den Bronchiectasen: Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Kardiovaskuläre Komorbiditäten	Häufigkeit	Prozent	männlich	weiblich	p-Wert
Arterielle Hypertonie	17	34	7	10	0,498
Koronare Herzkrankheit (KHK)	7	14	1	6	0,518
Herzrhythmusstörungen	7	14	3	4	0,820
Myokardinfarkt	3	6	1	2	1,000
PAVK	1	2	1	0	0,697
Zerebrale Ischämie	0	0	0	0	
Herzinsuffizienz	0	0	0	0	

3.5 Weitere Komorbiditäten

Weitere Komorbiditäten sind in Tabelle 7 aufgelistet, hier kamen am häufigsten eine Dys-/Hyperlipoproteinämie und psychiatrische Erkrankungen (jeweils 12 %) vor. Keiner der Patienten hatte eine pulmonale Hypertonie in der Krankengeschichte.

Tab. 7 Anamnestisch bestehende Vorerkrankungen im Zusammenhang mit den Bronchiectasen: Weitere Komorbiditäten

weitere Komorbiditäten	Häufigkeit	Prozent	männlich	weiblich	p-Wert
Dys-/Hyperlipoproteinämie Hypercholesterinämie	6	12	3	3	0,490
Psychiatrische Erkrankung	6	12	2	4	1,000
Aktive maligne Tumorerkrankung	4	8	4	0	0,013
Osteoporose	3	6	0	3	0,557
Chronische Niereninsuffizienz	3	6	2	1	0,491
Diabetes mellitus	3	6	0	3	0,557
Gastroösophagealer Reflux	3	6	1	2	1,000
Hypothyreose	3	6	0	3	0,557
Neurologische Erkrankung	2	4	1	1	1,000
Adipositas	2	4	2	0	0,183

Ergebnisse

Abhängigkeit oder schädlicher Gebrauch von Medikamenten	1	2	1	0	0,697
Pulmonale Hypertonie	0	0	0	0	
Hyperthyreose	0	0	0	0	
Leberzirrhose	0	0	0	0	

3.6 Raucheranamnese

56 % der Patienten sind nie Raucher gewesen und nur 4 % waren zur Zeit der Datenerhebung aktive Raucher. 32 % hatten eine positive Raucheranamnese, aber mit dem Rauchen aufgehört (Ex-Raucher). Der restliche 8% hatte eine unbekannte Raucheranamnese (N=46). Der Median des FEV1 war 92 % (Range 41–126 %) bei Patienten ohne Raucheranamnese und 57 % (Range 23–117 %) bei Ex-Rauchern ($p=0,019$). Von den zwei aktiven Rauchern (4 %) hatte einer einen FEV1 von 49 %, der andere 99 %.

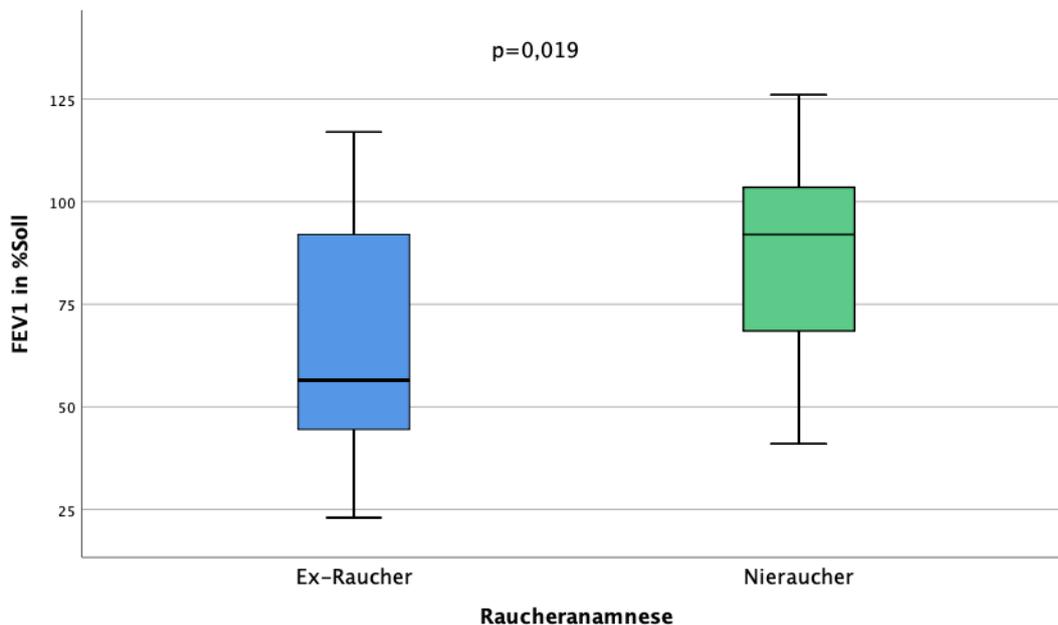


Abb. 4 FEV1 in %Soll bei Ex-Rauchern sowie Nierauchern

3.7 Impfungen

17 Patienten (34 %) erhielten eine Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung und nur vier (8 %) wurden in den letzten zwölf Monaten gegen saisonale Influenzaviren geimpft. Die Mehrheit der

Patienten (56 %) ist nicht geimpft worden. Bei der Polysaccharidimpfung handelt es sich um Pneumovax 23 (MSD SHARP AND DOHME GMBH). Bei den Influenzaimpfstoffen wurden die jeweils saisonal vom Paul-Ehrlich-Institut freigegebenen Impfstoffe geimpft.

3.8 Prognoserelevante Medikation

Am häufigsten erhielten Patienten einen ACE-Hemmer (18 %) gefolgt von Beta-Blockern und Acetylsalicylsäure (jeweils 14 %). Die Medikamente sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tab. 8 Prognoserelevante Medikation

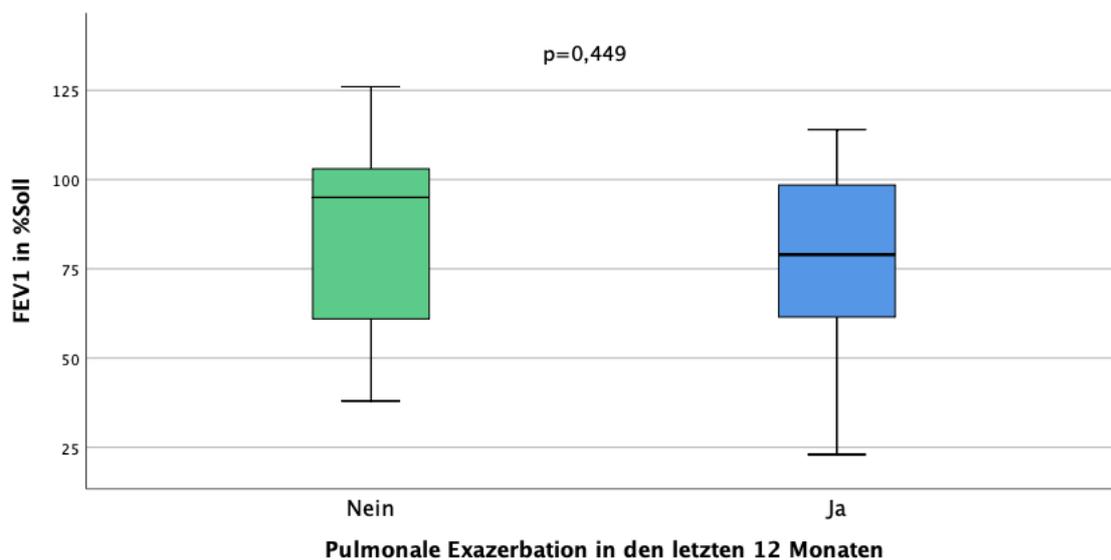
Medikation	Häufigkeit	Prozent	männlich	weiblich	p-Wert
ACE-Hemmer	9	18	3	6	0,580
Acetylsalicylsäure	7	14	3	4	0,709
Beta-1-Blocker	7	14	0	7	0,113
Statine	5	10	1	4	0,535
AT1-Blocker	4	8	2	2	0,394
Orale Antikoagulation	3	6	2	1	0,217
Andere Plättchenaggregationshemmer	1	2	0	1	0,490

3.9 Symptomatik und Exazerbationen

36 % der Patienten hatten eine pulmonale Exazerbation in den letzten zwölf Monaten vor Beginn der Datenerhebung, davon waren elf Frauen und fünf Männer betroffen ($p=0,913$). Mehr als zwei Exazerbationen in den letzten zwei Jahren wiesen 12 % auf. 26 % der Patienten, die in den letzten zwölf Monaten eine Exazerbation gehabt hatten, hatten mehr als zwei Ereignisse (6 % zwei, 12 % drei, 8 % vier). 38 % der Patienten wiesen im Laufe ihrer Erkrankungsbiografie Hämoptysen auf. Alle fünfzig Patienten beschrieben einen chronischen Husten. Die Zahlen diesbezüglich sind Tabelle 9 zu entnehmen. Der Median des FEV1 bei Patienten, die keine Exazerbation in den letzten zwölf Monaten vor Datenerhebung hatten, betrug 95 % (Range 38–126 %), bei Patienten, die eine oder mehrere hatten, lag er bei 79 % (Range 23–114 %) ($p=0,449$) (Abbildung 5).

Tab. 9 Symptomatik

Symptom	Häufigkeit	Prozent	männlich	weiblich	p-Wert
Chronisch produktiver Husten	50	100	16	34	
Jemals Hämoptysen/Hämoptoe	19	38	5	14	0,717
Pulmonale Exazerbation in den letzten zwölf Monaten	16	32	5	11	0,913
Mehr als zwei Exazerbationen in den letzten zwei Jahren	6	12	2	4	1,000
Aufnahme ins Krankenhaus aufgrund der Bronchiektasen in den letzten zwölf Monaten	4	8	0	4	0,132
Jemals Pneumothorax	2	4	1	1	1,000

**Abb. 5 FEV1 %Soll in Bezug auf pulmonale Exazerbationen**

3.10 Weitere assoziierte ursächliche Erkrankungen

Die Verteilung der Ätiologien wird in Abbildung 6 beschrieben. Die häufigste Ätiologie war idiopathisch (44 %) gefolgt von postinfektiös (42 %). Von den 21 Patienten mit einer postinfektiösen Ursache hatten 13 (26 % N=50) eine Pneumonie und acht (16 %) eine Lungentuberkulose. Lediglich ein Patient hatte eine chronische Aspiration von Mageninhalt in der Erkrankungsbiografie. Der Median des FEV1 war 83 % vom Soll (Range 47–109 %) bei Patienten mit einer idiopathischen Bronchiektase ($p=0,558$) und 94 % (Range 23–126 %) bei postinfektiöser

Ergebnisse

Genese ($p=0,072$). Patienten mit COPD als Ursache der Bronchiektase hatten im Durchschnitt die schlechteste Lungenfunktion, der Median des FEV1 war hier 44 % vom Soll (38–69 %) ($p=0,005$). Der einzige Patient mit einem primären Immundefekt als Genese der Erkrankung hatte einen FEV1 von 50 % vom Soll ($p=0,253$) und der Patient mit einer Lungenoperation als Ätiologie 48 % ($p=0,225$) (Abbildung 7).

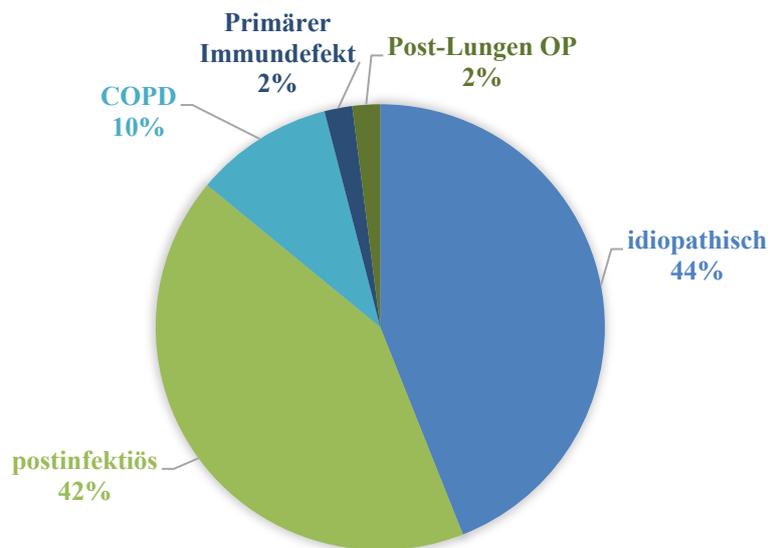


Abb. 6 Hauptsächliche Ätiologie der Bronchiektasen

Ergebnisse

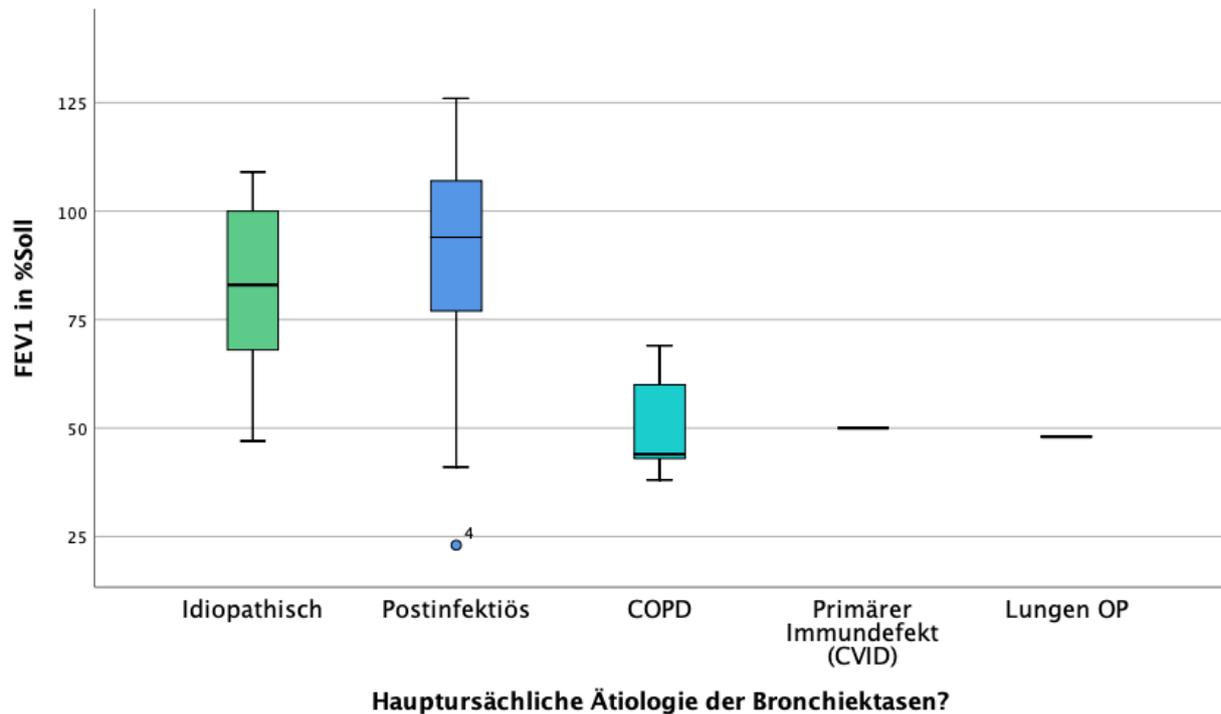


Abb. 7 FEV1 %Soll in Bezug auf die Ätiologie der Bronchiektasen

Patienten mit einer idiopathischen Bronchiektase waren häufiger Pseudomonas-positiv als Patienten mit einer postinfektiösen Genese (Tabelle 10).

Tab. 10 Pseudomonas-Nachweis in Bezug auf die Ätiologie der Bronchiektasen

Hauptsächliche Ätiologie		Jemals Pseudomonas		Gesamt	p-Wert
		nein	ja		
Hauptsächliche Ätiologie	Idiopathisch	15	7	22	0,612
	Postinfektiös	17	4	21	0,531
	COPD	4	1	5	1,000
	Primärer Immundefekt	0	1	1	0,580
	Post OP	1	0	1	1,000

3.11 Mikrobiologie und Mykobakterien

Eine mikrobiologische Diagnostik des Sputums in den letzten zwölf Monaten vor Datenerhebung erfolgte bei 36 % der Patienten. Von den 18 Patienten konnte bei 13 ein Keim nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Keimnachweise sind in Tabelle 11 aufgelistet. Es gab keinen Nachweis von *Aspergillus fumigatus*. Bei 13 Patienten (26 %) konnte *Pseudomonas aeruginosa* in der Krankengeschichte mikrobiologisch nachgewiesen werden, neun davon waren nie Raucher ($p=0,428$) und vier hatten mit dem Rauchen aufgehört (Ex-Raucher) ($p=1,000$). In den letzten zwei Jahren gab es keinen Nachweis atypischer Mykobakterien.

Tab. 11 Ergebnis der Bakteriologie

Bakterium	Häufigkeit	Prozent
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	33
Oropharyngeale Flora	3	17
Kein Bakterienwachstum	2	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	11
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	6
<i>Candida albicans</i>	1	6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6

3.11.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Bei Patienten mit *Pseudomonas*nachweis in der Erkrankungsbiografie war der Median des FEV1 68 % (Range 38–114 %) und ohne *Pseudomonas*nachweis 87 % (Range 23–126 %) ($p=0,170$) (Abbildung 8).

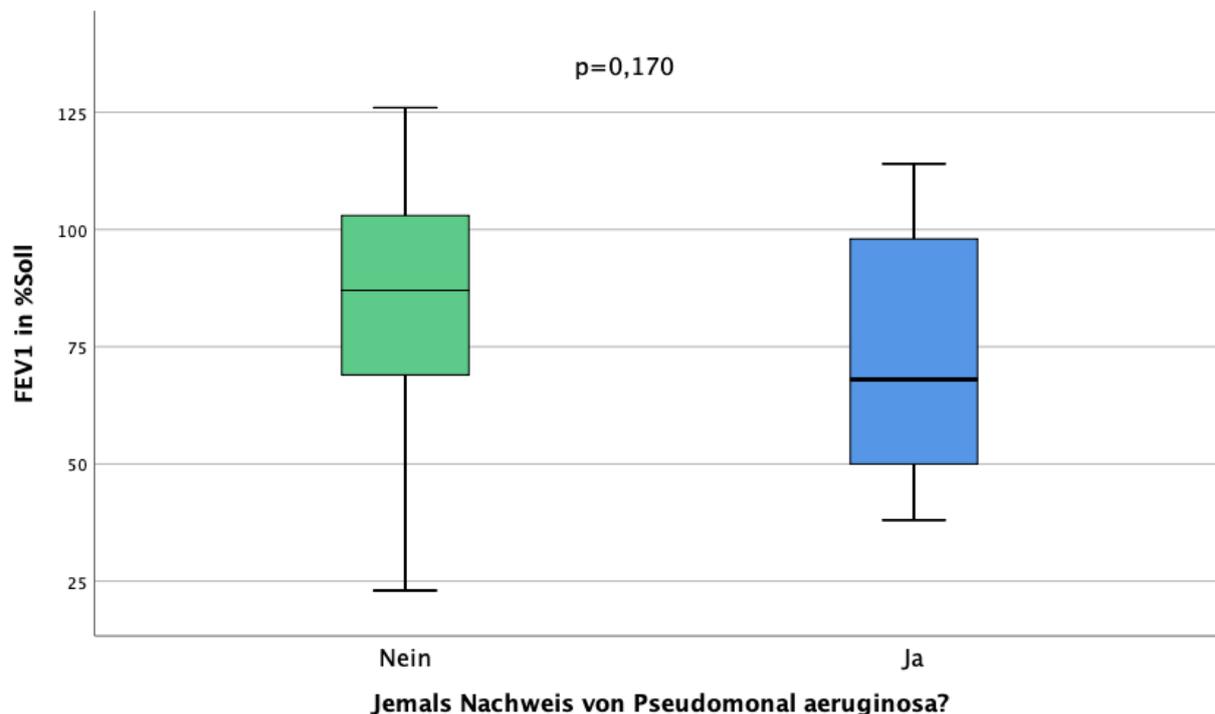


Abb. 8 FEV1 in %Soll der Patienten mit und ohne Nachweis von Pseudomonas aeruginosa

Von 13 Patienten, bei denen Pseudomonas aeruginosa in der Krankengeschichte nachgewiesen wurde, hatten sechs (46 %) eine pulmonale Exazerbation in den letzten zwölf Monaten und vier davon (30 %) mehr als zwei Exazerbationen in den letzten zwei Jahren. Im Vergleich dazu hatten zwölf von 37 Patienten (32 %), bei denen Pseudomonas aeruginosa noch nie nachgewiesen werden konnte, eine pulmonale Exazerbation in den letzten zwölf Monaten ($p=0,035$) und zwei davon (5%) mehr als zwei in den letzten zwei Jahren ($p=0,054$). Diese Ergebnisse werden in Tabelle 12 gezeigt. Abbildung 9 stellt die Prozentsätze der Pseudomonas-positiven Patienten dar, die eine/mehrere (77 %) oder keine (23 %) Exazerbation im letzten Jahr hatten.

Tab. 12 Pulmonale Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten bei Patienten mit/ohne Pseudomonas aeruginosa- Nachweis

		Exazerbation?			Gesamt
		nein	ja	mehr als zwei in den letzten zwei Jahren	
Jemals Nachweis von Pseudomonas aeruginosa	nein	23	12	2	37
	ja	3	6	4	13
	Gesamt	26	18	6	50

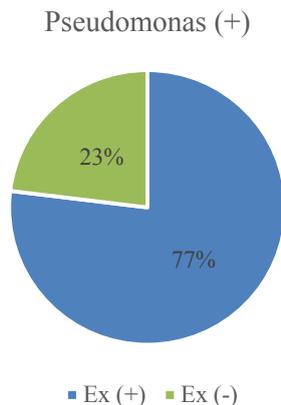


Abb. 9 Exazerbation in den letzten zwölf Monaten bei Pseudomonas-positiven Patienten

3.12 Radiologie

Bei 45 Patienten (N=45) war die prädominante Lokalisation der Bronchiektasen beschrieben. Hier waren der Unterlappen und der Mittellappen/die Lingula gleich häufig betroffen (38 %) gefolgt vom Oberlappen (22 %), bei 2% zeigten sich diffuse Bronchiektasen. Am häufigsten waren zwei Lappen betroffen (42 %) gefolgt von einem Lappen (36 %). Bei Patienten, bei denen der Bronchiektasen-Typ beschrieben wurde, war am häufigsten eine zystische Form angegeben. Hinsichtlich zusätzlicher radiologischer Phänomene wurden bei 30 % eine Bronchialwandverdickung, bei 12 % ein Emphysem/Bullae, bei 8 % Konsolidierungen, bei 6 % Blütenzweigphänomene und bei 2 % milchglasartige Infiltrate beschrieben.

Die Relation zwischen Ätiologie und Bronchiektasen-Lokalisation ist in Tabelle 13 dargestellt. Bei Patienten mit Oberlappen sowie Mittellappen/Lingula-Bronchiektasen wurde am häufigsten eine postinfektiöse Genese beschrieben (50 bzw. 59 %) ($p=1,000$ bzw. $0,147$). Patienten mit Unterlappen-Bronchiektasen hatten am häufigsten (59 %) eine idiopathische Genese der Erkrankung ($p= 0,312$).

Tab. 13 Relation zwischen Ätiologie und Lokalisation der Bronchiektasen

		Prädominante Lokalisation			
		Oberlappen	Mittellappen/ Lingula	Unterbereiche	diffus
Hauptsächliche Ätiologie	Idiopathisch	3	5	10	1
	Postinfektiös	5	10	4	0
	COPD	2	2	1	0
	Primärer Immundefekt	0	0	1	0
	Sonstige	0	0	1	0

3.13 Bronchiektasen-Therapie

3.13.1 Inhalative Therapie

Die angesetzte Dauertherapie wird in Tabelle 14 gezeigt. Das am häufigsten angesetzte Medikament zur Dauertherapie war ein LABA (54 %) gefolgt von einem SABA (52 %). 46 % der Patienten benutzen dauerhaft ein inhalatives Steroid. Es ist hierbei zu beachten, dass die einzelnen Medikamente auch in Kombination angewendet werden, ein Patient also mehrere Medikamente einnehmen kann.

Tab. 14 Inhalative Dauertherapie

Medikament	Häufigkeit	Prozent
LABA	27	54
SABA	26	52
Inhalatives Steroid	23	46
Langwirksames inhalatives Anticholinergikum	11	22
Inhalatives NaCl 0,9%	9	18
Inhalative hypertone Kochsalzlösung	7	14
Kurzwirksames inhalatives Anticholinergikum	6	12
Inhalative rekombinante humane DNase (Pulmozyme)	2	4
Inhalatives Mannitol	0	0

3.13.2 Antibiotika

3.13.2.1 Orale Antibiotika

Ein orales Antibiotikum erhielten 23 Patienten (46 %) im letzten Jahr. Am häufigsten erhielten diese Patienten das Antibiotikum ein einziges Mal (39 %) gefolgt von dreimal (26 %), zweimal (21 %) und viermal (13 %). Am allerhäufigsten wurde Levofloxacin verordnet (39 %) gefolgt von Amoxicillin (26 %).

Tab. 15 Orale Antibiotika

Antibiotikum	Häufigkeit	Prozent
Levofloxacin	9	39
Amoxicillin	6	26
Ciprofloxacin	1	4
Moxifloxacin	2	8
Cefuroxim	2	8
Sonstiges	3	13

3.13.2.2 Inhalative Antibiotika

10 % der Patienten erhielten eine inhalative Antibiotikatherapie in den letzten zwölf Monaten. Davon erhielten zwei (40 %) Tobramycin und drei (60 %) Ciprofloxacin. Die Inhalation wurde über das ganze Jahr durchgeführt.

3.13.3 Sonstige Therapie

3.13.3.1 Chirurgische Therapie

Fünf Patienten (10 %) erhielten aufgrund der Bronchiektasen einen thoraxchirurgischen Eingriff.

3.13.3.2 Physiotherapie und Rehabilitation

Bei 36 Patienten (72 %) wurde eine Atemphysiotherapie verordnet. 52 % (26 Patienten) haben eine eigenständige regelmäßige Atemphysiotherapie durchgeführt. Davon haben 18 (36 %) ein Atemtherapiegerät dafür benutzt. Am häufigsten wurde das Gerät Cornet verwendet. Lediglich sieben Patienten (14 %) haben eine pulmonale Rehabilitation durchgeführt. Bei diesen Patienten

Ergebnisse

war der Median des FEV1 87 % vom Soll (51–114 %), bei Patienten die keine Rehabilitation durchgemacht haben 82 % (23–126 %).

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Merkmale einer Kohorte von Non-CF-Bronchiektasen-Patienten im ambulanten, vertragsärztlichen Setting zu beschreiben und die Aussagekraft einer solchen Kohorte zu zeigen. Der Vergleich der Ergebnisse der Patientenpopulation der vorliegenden Arbeit mit Ergebnissen aus anderen stationären und ambulanten Kohorten soll dazu beitragen, die Ähnlichkeiten und Unterschiede verschiedener Patientengruppen festzustellen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf verschiedene Patientenpopulationen zu prüfen. Zu diesen Vergleichskohorten zählt das „European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration“ (EMBARC)-Register. Dies ist eine Initiative der europäischen Gesellschaft für Pneumologie mit dem Ziel, durch eine europäische prospektive Observationsstudie mehr Daten über Bronchiektasen-Patienten zu sammeln (35). Das Register beinhaltet zur Zeit Daten von mehr als 4000 Patienten. Im Kongress der europäischen Gesellschaft für Pneumologie „European Respiratory Society“ 2016 wurden die Daten von 2031 Patienten aus 23 europäischen Ländern (36) vorgestellt. Außerdem sollen die ersten Analysen des „United States Bronchiectasis Research Registry“ (BRR) zum Vergleich dienen (37). Die relevantesten Daten für den Vergleich dieser Kohorte mit einer deutschen Patientenpopulation sind die ersten Ergebnisse des PROGNOSIS-Registers (34) sowie die Ergebnisse einer Studie über die Prävalenz der Bronchiektasen-Erkrankung in Deutschland (2) und die Daten der Bronchiektasen-assoziierten Hospitalisierungen in Deutschland von Ringshausen et al. (6).

4.1 Demografische Daten

Das mittlere Lebensalter dieser Kohorte beträgt 66 Jahre. In den ersten publizierten Daten von EMBARC liegt es bei 63 Jahren. In den PROGNOSIS-Daten beträgt es 58 Jahre bei Patienten aus Unikliniken und Fachkliniken und 63 bei Patienten aus ambulanten Praxen. In den Daten des BRR liegt es bei 64 Jahren. In den vergangenen Jahren sind bessere diagnostische Möglichkeiten wie die HRCT des Thorax verfügbar geworden, die die Diagnose dieser Erkrankung in einem jüngeren Lebensalter ermöglichen. Es ist aber durchaus möglich, dass diese Verfahren nicht häufig genug in Anspruch genommen werden. Dies würde heißen, dass viele junge Patienten mit Bronchiektasen erst später im Leben, wenn sie durch die Folgen dieser oder anderer Erkrankungen einer intensiveren Diagnostik ausgesetzt sind, diagnostiziert werden, was das mittlere Lebensalter der Bronchiektasen-Patienten höher erscheinen lässt. Im Durchschnitt sind die Patienten dieser Kohorte 14 Jahre vor Einschluss in diese Studie mit einer Bronchiektasen-Erkrankung

diagnostiziert worden. Das heißt, dass die Mehrheit dieser Patienten im Erwachsenenalter diagnostiziert wurde. Unsere Kohorte hat ein etwas höheres Lebensalter als die EMBARC- und PROGNOIS-Kohorten.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten ist weiblichen Geschlechts (68 %). Diese Tendenz zeigt sich auch in den Daten des europäischen und amerikanischen Registers, so sind 58 % im EMBARC und 79 % der Patienten im BRR weiblich. Ebenso stammen 52 % bzw. 60 % der von Ringshausen et al. publizierten Daten aus Deutschland von Frauen. Die PROGNOIS-Daten zeigen, dass 59 % der Patienten aus Fach- und Unikliniken sowie 57% der Patienten aus Praxen weiblichen Geschlechts ist. In anderen Populationen spiegelt sich dies aber nicht wider. Das EMBARC-Register hat angefangen, nichteuropäische Zentren einzuschließen. Die ersten Daten aus Indien zeigen beispielsweise, dass 63 % der Patienten männlich sind und ein mittleres Alter von 51 Jahren aufweisen (38). Die Mehrheit dieser Kohorte ist kaukasisch/weiß, das ist auch der Fall bei der BRR-Kohorte. Daten aus anderen Populationen wären nötig, um mögliche populationspezifische Aspekte dieser Erkrankung zu untersuchen.

4.2 Lungenfunktion

Es fällt auf, dass die untersuchte Kohorte eine bessere Lungenfunktion aufweist als Kohorten, die auch aus Krankenhauspopulationen bestehen. Der mittlere FEV1-Wert betrug 81 % vom Soll, der Median 83 %. Im Vergleich dazu war der Median der FEV1 der EMBARC-Datenbank 71 % vom Soll. In den PROGNOIS-Daten war die Lungenfunktion der Patienten aus Praxen (Median 75 % vom Soll) besser als die der Patienten aus Unikliniken und Fachkliniken (Median 67 % vom Soll). Dadurch ist erkennbar, dass Patienten, die ambulant betreut werden, bessere Lungenfunktionsparameter haben. Außerdem stellt das Alter einen entscheidenden Faktor dar. Patienten, die fünfzig Jahre alt oder jünger waren, hatten in dieser Kohorte eine bessere Lungenfunktion (Median 93 % vom Soll) als Patienten, die siebzig Jahre alt oder älter waren (Median 78 % vom Soll). Hier können das Fortschreiten der Erkrankung mit dem Alter und die möglicherweise damit verbundenen weiteren Exazerbationen und Komorbiditäten bedeutsame Faktoren sein.

Tab. 16 Lungenfunktion als FEV1

	Kohorte		Median
	Unsere Kohorte		83 %
FEV1 in % vom Soll	EMBARC		71 %
	PROGNOSIS	Uni- und Fachkliniken	67 %
		Praxen	75 %

4.3 Anamnese im Zusammenhang mit der BE-Erkrankung

54 % der Patienten dieser Kohorte gaben an, vor der Erstdiagnose gehäuft Bronchitiden gehabt zu haben. 38 % hatten eine oder mehrere Pneumonien durchgemacht. Die Daten aus der BRR-Datenbank zeigen, dass 68 % der Patienten eine oder mehrere Pneumonien in der Erkrankungsbiografie zeigten, der Prozentsatz von Patienten, die unter Bronchitiden gelitten haben, ist hier nicht angegeben. Es fällt aber auf, dass die Anzahl an Patienten mit Pneumonien in unserer Kohorte deutlich niedriger ausfällt.

Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war die häufigste pulmonale Komorbidität in unserer Patientenpopulation (24 %) gefolgt von Asthma (16 %). In der Studie von Ringshausen et al. waren COPD und Emphysem die prädominanten Nebendiagnosen bei Bronchiektasen-Erkrankten, 39 % der hospitalisierten Patienten mit Bronchiektasen als Hauptdiagnose hatten auch eine COPD/ein Emphysem (6). Auch in den Daten des BRR war COPD eine signifikante Nebendiagnose der Bronchiektasen-Patienten (20 %). Hier litten außerdem 29 % der Patienten an einem Asthma bronchiale. In den Daten aus PROGNOSIS hatten über 14 % der Patienten, die in Fachkliniken und Unikliniken betreut wurden, eine COPD. Dieser Anteil lag bei Patienten, die sich in ambulanter Betreuung befanden, bei 20 %. Es stellt sich die Frage, ob die diagnostizierte COPD bei Bronchiektasen-Patienten eine ‚echte‘ COPD ist oder nur eine Form von Obstruktion, die mit der Bronchiektasen-Erkrankung assoziiert ist. Die Einordnung einer solchen Obstruktion als COPD bei Patienten mit Bronchiektasen würde den ‚off-label‘-Gebrauch von Medikamenten wie Bronchodilatoren und inhalativen Corticosteroiden verringern, da sie für die Therapie der COPD zugelassen sind (2).

Tab. 17 COPD als Komorbidität

		Unsere Kohorte	PROGNOSIS Uni-und Fachkliniken	PROGNOSIS Praxen	BRR
COPD	Nein	76%	87%	80%	80%
	Ja	24%	14%	20%	20%

Es fällt auf, dass keiner der Patienten aus dieser Kohorte jemals eine Infektion durch NTM hatte. In den Daten aus PROGNOSIS hatten ausschließlich 3 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 1 % der Patienten aus ambulanten Praxen eine Infektion durch NTM. Im Vergleich dazu hatte die Mehrheit der Patienten, die in der US-amerikanischen Datenbank BRR miteinbezogen sind, eine NTM-Infektion in der Erkrankungsbiografie. Dies ist ein entscheidender Punkt, da die Therapie der Bronchiektasen davon beeinflusst wird. Beispielsweise werden ungefähr 20 % der Bronchiektasen-Patienten in Europa mit Makroliden therapiert. Eine solche Therapie würde sich bei einer NTM-Infektion schwieriger präsentieren, da unter extremer Vorsicht gearbeitet werden müsste, um NTM-Resistenzen zu verhindern (38).

18 % der Patienten dieser Kohorte hatten eine pulmonale Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei diesen Patienten wurde die Tuberkulose auch als die Ätiologie der Erkrankung bewertet. Nur 4 % der BRR-Patienten hatten eine Tuberkulose durchgemacht. Daten aus anderen Ländern, in denen pulmonale Tuberkulose ein noch aktuelles gesundheitliches Problem darstellt, weisen einen erhöhten Prozentsatz an Patienten auf, die diese Ätiologie teilen. Eine Studie aus Griechenland zeigt beispielsweise, dass bei 22 % der Patienten eine Tuberkulose die Genese der Bronchiektasen-Erkrankung maßgeblich beeinflusst hat (39).

4.4 Hämoptysen

38 % der Patienten dieser Kohorte wiesen Hämoptysen in der Anamnese auf. Bei zwölf dieser 19 Patienten (63 %) war im Vorjahr eine Exazerbation aufgetreten. Im Vergleich dazu fällt auf, dass eine Exazerbation im selben Zeitraum nur bei zehn von 29 Patienten (34 %) ohne Hämoptysen aufgetreten war. Obwohl Hämoptysen ein guter Indikator für die Schwere der Erkrankung sind, ist die Zahl an Patienten, die diese aufwiesen, in unserer Kohorte höher als in der amerikanischen (23 %) und in der deutschen Kohorte (15 %). Die Patienten unserer Kohorte zeigten aber eine bessere Lungenfunktion. Es besteht der Verdacht, dass die Hämoptysen in anderen Datenbanken nicht immer dokumentiert wurden. Im Rahmen der Datenerhebung aus Hospitalisierungsdaten in Deutschland wurden Hämoptysen beispielsweise als Bronchiektasen-assoziierte Komplikationen

bei einer Hospitalisierung auf Grund der Bronchiektasen gewertet (6). Es besteht also die Möglichkeit, dass das Auftreten von Hämoptysen vor der Hospitalisierung nicht dokumentiert wurde.

4.5 Kardiovaskuläre Komorbiditäten

Weiterhin fällt auf, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten (14 %) eine koronare Herzkrankheit als Komorbidität aufweist. In den Daten von Bronchiektasen-assoziierten Hospitalisierungen aus Deutschland von Ringshausen et al. war dieser Anteil noch niedriger (9 %). Am häufigsten zeigten unsere Patienten eine arterielle Hypertonie als kardiovaskuläre Komorbidität (34 %). Das war auch der Fall in den Daten von Ringshausen et al. (28 %).

4.6 Weitere Komorbiditäten

Eine Dys-/Hyperlipoproteinämie oder Hypercholesterinämie war zusammen mit einer psychiatrischen Erkrankung bei 12 % der Patienten die häufigste weitere Komorbidität unserer Kohorte. Die Daten aus der BRR-Kohorte zeigen, dass die gastroösophageale Refluxkrankheit häufig als Komorbidität bei Bronchiektasen-Patienten in den USA präsent ist. Bei 47 % der Patienten aus diesen Daten wurde die Erkrankung als Komorbidität angegeben. Im Vergleich dazu litten nur 6 % unserer Patienten und 3 % der Patienten der deutschen Kohorte von Ringshausen et al. an einer gastroösophagealen Refluxkrankheit. Dieses zeigt sich auch in den Daten aus PROGNOSIS. Hier wurde nur bei 4 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 2 % der Patienten aus ambulanten Praxen eine gastroösophageale Refluxkrankheit als Komorbidität angegeben. Die Daten aus den USA zeigen auch, dass NTM-Patienten häufiger von dieser Komorbidität betroffen sind (51 %) im Vergleich zu 40 % der Patienten ohne NTM-Infektion.

4.7 Raucheranamnese

Es ist nicht verwunderlich, dass Patienten ohne Raucheranamnese eine bessere Lungenfunktion aufzeigen als die, die Ex- oder Aktiv-Raucher sind. Es fällt jedoch auf, dass die Mehrheit der Patienten dieser Kohorte nie geraucht hat (56 %). Die Daten aus den USA zeigen auch, dass die Mehrheit der Patienten nie geraucht hat (60 %). Die PROGNOSIS-Daten zeigen auch, dass die Mehrheit der in Uni- und Fachkliniken betreuten Patienten nie geraucht hat (57 %). Im Vergleich dazu waren 50% der Patienten die ambulant betreut werden Nie-Raucher und 43 % Ex-Raucher gewesen. Obwohl Rauchen definitiv ein negativer Faktor für den Krankheitsverlauf ist, scheint es

keine wesentliche Ursache der Erkrankung zu sein. Im Vergleich dazu sind fast ausschließlich Raucher von einer COPD betroffen.

4.8 Impfungen

Obwohl jährliche Influenzaimpfungen und eine einmalige Pneumokokkenimpfung empfohlen werden (11), erhielten nur 34 % der Patienten eine Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung und nur 8 % wurden im Vorjahr gegen Influenzaviren geimpft. Im Vergleich dazu zeigen die PROGNOSIS-Daten, dass sowohl in den Uni- und Fachkliniken wie auch im ambulanten Versorgungsbereich die Mehrheit der Patienten geimpft wurde. 74 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 70 % der Patienten aus Praxen wurden laut diesen Daten gegen Influenzaviren geimpft. Eine Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung erhielten 48 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 58 % der Patienten aus Praxen.

4.9 Symptomatik und Exazerbationen

Die Patienten dieser Kohorte hatten im Allgemeinen weniger Exazerbationen als die Patienten des BRR. Es ist aber zu vermerken, dass beide Kohorten unterschiedliche Observationszeiträume umfassen. 32 % der Patienten unserer Kohorte hatten eine oder mehrere pulmonale Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten vor der Datenerhebung. Im Vergleich hierzu hatten 64 % der Patienten des BRR eine oder mehrere Exazerbationen in den letzten zwei Jahren. Im Schnitt hatten die Patienten des amerikanischen Registers drei Exazerbationen in den letzten zwei Jahren. Hier fällt auf, dass Patienten mit einer NTM-Infektion weniger Exazerbationen hatten. Die Daten aus der PROGNOSIS-Datenbank zeigen, dass Patienten aus Uni- und Fachkliniken vermehrt unter Exazerbationen litten. Im Durchschnitt hatten diese Patienten zwei Exazerbationen im letzten Jahr. Im Vergleich dazu hatten Patienten, die in Praxen betreut wurden, im Durchschnitt eine Exazerbation im Vorjahr. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Schwere der Erkrankung in den verschiedenen medizinischen Versorgungsbereichen unterschiedlich ist. Patienten, die ambulant betreut werden, scheinen nicht nur eine bessere Lungenfunktion, sondern auch weniger Exazerbationen im Jahr zu haben. Unsere Daten zeigen die Relation zwischen Lungenfunktion und Exazerbationen. Der Median des FEV1 von Patienten ohne Exazerbation im Vorjahr war mit 95 % deutlich höher als der von Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen (79 %). 51 % der Patienten aus den EMBARC-Daten hatten eine oder mehrere Exazerbationen pro Jahr.

Wie in der Literatur beschrieben leiden Bronchiektasen-Patienten häufig unter Husten und produktivem Husten. Alle Patienten dieser Kohorte gaben an, unter chronischem Husten zu leiden. Die Mehrheit (73 %) der Patienten der amerikanischen Datenbank gab auch an, einen täglichen Husten zu haben, bei 53 % war dieser Husten produktiv. 72 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 65 % der Patienten aus ambulanten Praxen hatten laut PROGNOSIS-Daten täglich einen produktiven Husten.

Ringshausen et al. zeigen einen jährlichen Anstieg der Bronchiektasen-assoziierten-Hospitalisierungen in Deutschland von 2 % (6). Trotzdem fällt auf, dass nur 8 % der Patienten dieser Kohorte im letzten Jahr auf Grund der Bronchiektasen ins Krankenhaus aufgenommen wurden und keiner der Patienten jemals aufgrund der Bronchiektasen-Erkrankung auf einer Intensivstation war. Diese Daten stimmen mit den besseren Lungenfunktionen unserer Patienten überein. Im Vergleich dazu waren 46 % der Patienten aus den PROGNOSIS-Daten die in Uni- und Fachkliniken betreut wurden mindestens einmal im letzten Jahr hospitalisiert.

4.10 Ätiologie

Die häufigste Ätiologie dieser Kohorte war idiopathisch (44 %) gefolgt von postinfektiös (42 %) (hauptsächlich Post-Pneumonie). Dies war auch der Fall bei der EMBARC-Kohorte, wo 39 % der Patienten idiopathische und 27 % postinfektiöse Bronchiektasen hatten. Die Daten des PROGNOSIS-Registers zeigen auch, dass diese beide Ätiologien am häufigsten vorkommen, hier wurden bei 36 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 32 % der Patienten aus ambulanten Praxen idiopathische Bronchiektasen beschrieben. Eine postinfektiöse Genese wurde bei 18 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 33% der Patienten aus Praxen beschrieben. Die Daten aus den verschiedenen Registern und die aus dieser Kohorte zeigen, dass die Ursache der Bronchiektasen bei der Mehrheit der Patienten nicht gefunden werden konnte und deswegen als idiopathisch klassifiziert wurde. Es stellt sich die Frage, ob die diagnostischen Möglichkeiten in diesen Fällen ausgeschöpft wurden oder ob die Ursachensuche zu früh aufgegeben wurde. Obwohl die Basismaßnahmen zur Diagnose (Diagnosesicherung durch CT, infektiologische Situation und funktionelle Einschränkung in der Lungenfunktion) in unserer Praxis immer durchgeführt wurden, erfolgte die ergänzende Diagnostik nicht in jedem Fall. Nur bei 26 % der Patienten ist beispielsweise eine PCD mittels Saccharin-Test ausgeschlossen worden und nur 22 % der Patienten sind auf eine ABPA mittels Gesamt-IgE und oder Pricktest getestet worden. Es besteht die Möglichkeit, dass die diagnostischen Maßnahmen bei den Patienten der anderen Datenbanken auch nicht ganz erschöpft wurden, so dass die idiopathische Ideologie die

häufigste geblieben ist. Das Wissen um die ätiologischen Faktoren der Bronchiektasen-Erkrankung hat eine bedeutende klinische Funktion inne, da es einen direkten Einfluss auf das therapeutische Vorgehen hat. Es besteht sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Suche nach der Ätiologie dieser Erkrankung Optimierungsbedarf und es ist, wie bereits erwähnt, von erheblicher Bedeutung, die Suche nach dieser nicht zu früh abubrechen.

4.11 Mikrobiologie und die Rolle von *Pseudomonas aeruginosa*

Zusätzlicher Ziel dieser Arbeit war es, der Effekt einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion in der Erkrankungsbiographie auf den Krankheitsverlauf und somit als bedeutsamer Indikator für die Prognose der Erkrankung zu analysieren. *Pseudomonas aeruginosa* war der am häufigsten nachgewiesene Erreger in unserer Kohorte (33 %). In den Daten aus dem amerikanischen (BRR) und deutschen (PROGNOSIS) Registern aus Uni- und Fachkliniken wurde dieser Erreger ebenfalls am häufigsten nachgewiesen (33 % und 35 % jeweils). Die ambulant behandelte Patienten der PROGNOSIS-Daten hatten auch am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger nachgewiesen (40 %). Der Zusammenhang zwischen Mikrobiologie und Exazerbationshäufigkeit wurde unter anderem in der Studie ‚Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study‘ untersucht (7). Diese Studie stellte eine klare Assoziation zwischen Mikrobiologie und Exazerbationshäufigkeit fest. Die Exazerbationshäufigkeit steigt von $1,29 \pm 0,9$ bei Patienten ohne regelmäßige Keimbesiedlung im Sputum über $2,04 \pm 1,4$ bei Patienten besiedelt mit einem Pathogen, das häufig in den Atemwegen zu finden ist, bis auf $2,85 \pm 1,5$ bei Patienten mit einer *Pseudomonas-aeruginosa*-Besiedlung.

Die Metaanalyse ‚A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis‘ (33) zeigt die negative Auswirkung der *Pseudomonas-aeruginosa*-Besiedlung. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse, die 21 Kohortenstudien mit insgesamt 3283 Bronchiektasen-Patienten auswertete, zeigen, dass die Patienten mit *P.-aeruginosa*-Besiedlung ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den Patienten ohne *P.-aeruginosa*-Besiedlung hatten ($p < 0,0001$). Das Risiko der Hospitalisierung war bei diesen Patienten siebenmal höher ($p < 0,0001$) und sie hatten im Durchschnitt eine Exazerbation mehr pro Jahr ($p < 0,0001$). Außerdem war das FEV1 um 15 % niedriger als erwartet.

In Übereinstimmung mit diesen Daten zeigen unsere Ergebnisse, wie der Nachweis dieses Erregers mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion mit einem Mittelwertunterschied von 12 % (Mittelwert des FEV1 72 % mit *Pseudomonas*-Nachweis, im Vergleich zu 84 % ohne

Pseudomonas-Nachweis) verbunden ist. Mit $p=0,170$ ist dieser Unterschied jedoch in unserer Kohorte nicht signifikant.

Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass der Nachweis von Pseudomonas mit einem signifikanten Anstieg der Exazerbationshäufigkeit verbunden ist (Exazerbation in den letzten zwölf Monaten bei 77 % der Pseudomonas-positiven gegen 38 % Pseudomonas-negativen Patienten $p=0,035$). Die Chance, eine Exazerbation zu haben, war also bei Pseudomonas-positiven Patienten fünfmal so hoch wie bei Pseudomonas-negativen Patienten (OR 5,48). Der Effekt einer Infektion mit *P. aeruginosa* lässt sich also auch in einer kleinen Kohorte aus ambulanten Patienten reproduzieren. Obwohl diese Ergebnisse die Assoziation von *P. aeruginosa* und einer schlechteren Prognose der Erkrankung zulassen, bleibt immer noch die Frage: Ist der Nachweis von *P. aeruginosa* ein Zeichen für die Schwere einer Bronchiektasen-Erkrankung? Oder ist eine Infektion mit diesem Keim die Ursache für den Fortschritt der Erkrankung? Dies wird sich wahrscheinlich erst durch eine große randomisierte kontrollierte Studie über den Effekt einer Eradikationstherapie für *P. aeruginosa* beantworten lassen. Die Besserung bzw. das Ende einer Verschlechterung der Lungenfunktion, Hospitalisierungsrate, Exazerbationshäufigkeit und Mortalität nach einer gelungenen Eradikation von *P. aeruginosa* könnten den Effekt einer solchen Infektion endgültig nachweisen (33). Eine solche Studie wurde schon in einem Konsensus der EMBARC als eine Priorität für die Bronchiektasen-Forschung beschrieben (40). Auch als Priorität werden Studien gesehen, die sich mit dem Zeitpunkt und der Form (oral, i. v. und inhalativ) der Eradikationstherapie beschäftigen, da die aktuellen Empfehlungen aus Daten der Pseudomonas-Eradikationstherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose stammen (21).

Tab. 18 Pseudomonas-Nachweis im Zusammenhang mit einer Exazerbation

		keine ex	ex ja	Total
Jemals Nachweis von Pseudomonas aeruginosa?	Nein	23	14	37
	Ja	3	10	13
Total		26	24	50

Eine mikrobiologische Diagnostik des Sputums erfolgte bei 36 % der Patienten dieser Kohorte in den letzten zwölf Monaten vor der Datenerhebung. Die Tatsache, dass in dieser Zeit nicht bei allen Patienten eine Untersuchung des Sputums erfolgte, zeigt, dass es Optimierungsbedarf in der mikrobiologischen Diagnostik gibt. Mikrobiologische Untersuchungen des Sputums sind auch im infektfreien Intervall wesentlich, da der Nachweis von Erregern eine Rolle bei einer späteren kalkulierten antibiotischen Therapie (im Fall einer Exazerbation) spielen kann.

4.12 Radiologie

Laut Literatur befinden sich Bronchiektasen am häufigsten im Unterlappen und sind charakteristisch für idiopathische Bronchiektasen, aber auch mit COPD, Infektionen oder Aspiration assoziiert. Mittellappen-Bronchiektasen sind mit NTM, Infektionen oder PCD assoziiert (38). Die Daten aus dem EMBARC-Register stimmen mit den Daten der Literatur überein. Hier wurden Bronchiektasen am häufigsten im linken Unterlappen (74 %) gefolgt vom rechten Unterlappen (73 %) gefunden. Die Daten aus unserer Kohorte und die aus dem amerikanischen Register weichen von diesen Daten ab. Im BRR war der Mittellappen am häufigsten betroffen (69 %). Hier hatten aber auch Patienten mit einer NTM-Infektion (73 %) häufiger eine Mittellappen-Bronchiektase als Patienten ohne NTM-Infektion (64 %). Bei unseren Patienten waren der Mittellappen/Lingula und der Unterlappen gleich häufig betroffen (38%). In unserer Kohorte ließen sich Unterlappen-Bronchiektasen zudem mit einer idiopathischen Genese assoziieren (59 %). Im Vergleich dazu waren Mittellappen/Lingula-Bronchiektasen am häufigsten mit einer postinfektiösen Genese assoziiert (ebenfalls 59 %).

4.13 Bronchiektasen-Therapie

4.13.1 Inhalative Therapie

Obwohl es einen Mangel an Daten und randomisierten kontrollierten Studien gibt, die die Wirksamkeit von inhalativen Betamimetika prüfen (41), sind sie in den amerikanischen und europäischen Patientendatenbanken als die am häufigsten angesetzten Medikamente zur Dauertherapie der Bronchiektasen angegeben. 61 % der Patienten des BRR und 56 % der Patienten des EMBARC-Registers haben dauerhaft ein inhalatives Betamimetikum benutzt. Unsere Daten konnten diese Tatsache auch bestätigen. Ein LABA war auch in unserer Kohorte das am häufigsten angesetzte Medikament (54 %). Die Daten aus PROGNOSIS zeigen, dass ein kurzwirksames inhalatives Betamimetikum sowohl bei Patienten aus Uni- und Fachkliniken (70 %) als auch bei ambulanten Patienten (76 %) am häufigsten angesetzt wurde. Ähnlich wie Beta-2-Agonisten werden inhalative Corticosteroide trotz mangelnder Wirksamkeitsevidenz häufig bei Bronchiektasen-Patienten angesetzt, 46 % unserer Patienten erhielten eine Dauertherapie mit einem inhalativen Corticosteroid. In den Daten aus dem BRR waren es 39 % der Patienten. Die ersten Daten des EMBARC-Registers zeigen sogar, dass ein inhalatives Corticosteroid am

häufigsten verwendet wurde (55 %), häufig in Kombination mit einem LABA (56 %). 21% der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 38 % der Patienten aus ambulanten Praxen der PROGNOSIS-Datenbank erhielten ebenso ein inhalatives Steroid. Diese Fakten zeigen, wie bedeutsam es ist, dass die Wirksamkeit dieser Therapieoptionen mit Hilfe von randomisierten kontrollierten Studien untersucht wird. Aus diesem Grund nennt die ‚EMBARC Clinical Research Collaboration‘ dies auch als eine Forschungspriorität (40).

4.13.2 Antibiotika

In unserer Kohorte wurden orale Antibiotika nur im Fall einer Exazerbation verordnet (46 %). Am häufigsten wurde Levofloxacin benutzt. Die Daten aus dem amerikanischen Register zeigen, dass 41 % der Patienten ein orales Antibiotikum bei Exazerbation der Erkrankung erhielten. 39 % der Patienten des BRR erhielten außerdem ein Antibiotikum als Suppressionstherapie (Langzeittherapie). Dies war der Fall bei 19 % der Patienten des EMBARC-Registers. 34 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken sowie 5 % der aus der ambulanten Versorgung der PROGNOSIS-Datenbank erhielten eine Dauertherapie mit einem oralen Antibiotikum. Es fällt auf, dass keiner unserer Patienten eine orale antibiotische Suppressionstherapie erhalten hat.

Die hohen Kosten einer inhalativen Antibiotikatherapie sowie die Tatsache, dass es bis heute in Deutschland keine zugelassene antibiotische Medikation für die Dauertherapie von Non-CF-Bronchiektasen gibt, spiegeln sich in der Medikamentenverordnung wider. Die monatlichen Kosten für Präparate, die bei zystischer Fibrose zugelassen sind (beispielsweise Colistin 2x1-2 Mio. I.E.), liegen bei 1000–2000 Euro und für Tobramycin (2x300 mg) bei 2800 Euro. Inhalative Antibiotika wurden bei nur 10 % der Patienten unserer Kohorte angesetzt, diese Therapie erfolgte über das ganze Jahr. Die Anzahl an Patienten, die ein inhalatives Antibiotikum erhalten haben, lag im BRR-Register ebenso bei 10 % und im EMBARC-Register bei 11 %. Die Daten aus dem deutschen Register (PROGNOIS) zeigen, dass 27 % der Patienten aus Uni- und Fachkliniken und nur 4 % der Patienten aus Praxen ein inhalatives Antibiotikum verwendet haben. Die Ergebnisse aus verschiedenen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativen Antibiotika wie zum Beispiel Ciprofloxacin für die Therapie von Non-CF-Bronchiektasen geprüft haben sind bereits publiziert (42). Diese konnten keinen positiven Effekt einer inhalativen Antibiotikatherapie zeigen.

4.14 Limitationen

Die entscheidendste Limitation dieser Arbeit ist die Größe der Studienkohorte. Teilweise sind die durchgeführten statistischen Erhebungen lediglich deskriptiv und die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist durch die Größe der Kohorte eingeschränkt. Mit 50 Patienten sind Subgruppenanalysen und statistische Analysen nur eingeschränkt durchführbar. Beispielsweise konnte kein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Kategorien in Abhängigkeit vom Geschlecht gezeigt werden. Allerdings zeigt der Vergleich mit den zitierten Registerstudien, dass die Hautergebnisse in einer größeren ambulanten Kohorte reproduzierbar sind. Festzuhalten ist jedoch, dass es bis dato insbesondere aus dem deutschsprachigen Raum nur wenig Daten bezüglich der ambulanten Versorgung und der Charakteristika von Bronchiektasenpatienten gibt. Dieser Umstand schränkt deshalb auch die Möglichkeit eines Vergleichs mit anderen ambulant erhobenen Daten ein.

Die retrospektive Art der Datenerhebung bringt ebenso Limitationen mit sich. Möglicherweise fehlerhaft dokumentierte Daten in den Patientenakten können, wenn nicht erkannt, die Ergebnisse verfälschen. Ebenfalls problematisch bei der Auswertung sind nicht dokumentierte Daten, da diese auch ein limitierender Faktor bei der statistischen Analyse der Daten sind. Allerdings wurden die Daten in einem Zentrum erhoben (Praxis) in der sich die Patienten üblicherweise Quartalweise vorstellen und zum Teil über Jahre betreut wurden. Daten wurden immer wieder abgefragt und die Akten konnten so vervollständigt werden.

Die Durchführung einer prospektiven Studie mit einer größeren Studienkohorte über einen längeren Zeitraum könnte diese Probleme lösen. Hier zeigt sich wieder die Bedeutung der nationalen sowie internationalen Datenerhebung in Patientenregistern sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Patientenversorgung.

4.15 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten und analysierten Daten in mehrerer Hinsicht vergleichbar mit den vorhandenen Daten aus verschiedenen nationalen sowie internationalen Patientenkohorten sind. Es konnte gezeigt werden, dass die in größeren Kohorten gewonnene Erkenntnisse sich gut auf ein ambulantes, in der vertragsärztliches nicht universitäres Umfeld übertragen lassen. Da die überwiegende Zahl von

Bronchiectasenpatienten in Deutschland ausschließlich ambulant behandelt werden ist dies von besonderem Wert.

Beispielsweise zeigen die Ergebnisse, dass Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen sind. Ebenfalls scheint COPD die wichtigste Komorbidität zu sein. Es zeigt sich, dass die idiopathische Ätiologie der Bronchiectasen die häufigste ist. Der negative Effekt einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* lässt sich ebenso in einer kleinen ambulanten Kohorte zeigen, wobei die Aussagekräftigkeit der Ergebnissen natürlich durch den monozentrischen Charakter und die kleine Patientenzahl eingeschränkt sind. Die Daten machen aber auch Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen sichtbar. Beispielsweise zeigen Patienten aus der hier beschriebenen Kohorte eine bessere Lungenfunktion sowie weniger Pneumonien in der Erkrankungsbiografie.

Um folgende Fragen zu beantworten, sind weitere nationale und internationale Patientenregister sowie prospektive, randomisierte Studien nötig:

- Ist eine diagnostizierte COPD bei Bronchiectasen-Patienten eine ‚echte‘ COPD oder nur eine Form von Obstruktion, die mit der Bronchiectasen-Erkrankung assoziiert ist?
- Ist die idiopathische Ätiologie der Bronchiectasen ein Zeichen dafür, dass die diagnostischen Möglichkeiten in diesen Fällen nicht ausgeschöpft wurden?
- Ist der Nachweis von *P. aeruginosa* ein Zeichen für die Schwere einer Bronchiectasen-Erkrankung? Oder ist eine Infektion mit diesem Keim die Ursache für den Fortschritt der Erkrankung?

Wenn diese Fragen beantwortet sind, sollte es möglich sein, die Prinzipien und Strategien einer spezifischen Therapie für die Patienten, die an Non-CF-Bronchiectasen erkrankt sind, weiter zu optimieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Molecular Immunology*. 2013;55(1):27-34.
2. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1805-7.
3. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment. *Respiratory Medicine*. 91(7):395-8.
4. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in Bronchiectasis Among Medicare Beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142(2):432-9.
5. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and Burden of Bronchiectasis-Associated Hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010;138(4):944-9.
6. Ringshausen FC, de Roux A, Pletz MW, Hämäläinen N, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis-Associated Hospitalizations in Germany, 2005–2011: A Population-Based Study of Disease Burden and Trends. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71109.
7. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(5):576-85.
8. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, Wilson R. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):843-9.
9. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6-15.
10. Derichs N. Diagnostics of bronchiectasis. *Der Pneumologe*. 2014;11(4):306-11.
11. Rademacher J, Welte T. Bronchiectasen ñ Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(48):809-15.
12. Rademacher J, Ringshausen FC. Epidemiology of non-CF bronchiectasis. *Der Pneumologe*. 2014;11(4):301-5.
13. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgraduate Medical Journal*. 2010;86(1018):493-501.
14. Fajac I, Viel M, Sublemontier S, Hubert D, Biennvenu T. Could a defective epithelial sodium channel lead to bronchiectasis. *Respiratory Research*. 2008;9(1):46-.
15. de Roux A. Treatment of patients with non-CF bronchiectasis in private practices. *Der Pneumologe*. 2014;11(4):330-6.
16. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznik RH, Wedzicha JA. Bronchiectasis, Exacerbation Indices, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2004;170(4):400-7.
17. Allewelt M, de Roux A. Non-CF-Bronchiectasen: Aktuelle therapeutische Entwicklungen. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141(10):694-9.
18. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, Jaffe A. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *European Respiratory Journal*. 2005;26(1):8-14.
19. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, Chalmers JD, De Soyza A, Dimakou K, Elborn JS, Feldman C, Flume P, Goeminne PC, Loebinger MR, Menendez R, Morgan L, Murriss M, Polverino E, Quittner A, Ringshausen FC, Tino G, Torres A, Vendrell M, Welte T, Wilson R, Wong C, O'Donnell A, Aksamit T. Pulmonary exacerbation in adults with

bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *European Respiratory Journal*. 2017;49(6).

20. Alzeer AH, Al-Mobeirek AF, Al-Otair HAK, Elzamzamy UAF, Joherjy IA, Shaffi AS. Right and Left Ventricular Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients With Bronchiectasis. *Chest*. 2008;133(2):468-73.

21. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(Suppl 1):i1-i58.

22. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers James D. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3).

23. Green H, Jones AM. The Microbiome and Emerging Pathogens in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(02):225-35.

24. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, 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(12):1251-9.

25. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, 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(12):1260-7.

26. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 380(9842):660-7.

27. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1446-62.

28. Wu Q, Shen W, Cheng H, Zhou X. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014;19(3):321-9.

29. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp M-M, Doering G, Tiddens HAWM, Angyalosi G. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 11(5):419-26.

30. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, Boersma WG, De Soyza A, Shao L, Zhang J, Haas L, Lewis SA, Leitzinger S, Montgomery AB, McKevitt MT, Gossage D, Quittner AL, O'Riordan TG. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(9):738-49.

31. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. Inhaled Colistin in Patients with Bronchiectasis and Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(8):975-82.

32. Anne B Chang SCB, Paul J Torzillo, Paul T King, Catherine A Byrnes, Graeme P Maguire, Anne E Holland, Peter O'Mara, Keith Grimwood. Clinical Practice Guideline chronic supportive ung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. The Thoracic Society of Australia and New Zealand. 2014.

33. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(11):1602-11.

34. Rademacher J, de Roux A, Ringshausen FC. PROGNOSIS – das deutsche Bronchiektasen-Register. *Pneumologie*. 2015;69(07):391-3.

35. Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M, Dimakou K, Clifton I, van der Eerden M, Rohde G, Murriss-Espin M, Masefield S, Gerada E, Shteinberg M, Ringshausen F, Haworth C, Boersma W, Rademacher J, Hill AT, Aksamit T, O'Donnell A, Morgan L, Milenkovic B, Tramma L, Neves J, Menendez R, Paggiaro P, Botnaru V, Skrgat S, Wilson R, Goeminne P, De Soyza A, Welte T, Torres A, Elborn JS, Blasi F. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Research*. 2016;2(1):00081-2015.
36. Haworth CS, Johnson C, Aliberti S, Goeminne PC, Ringhausen F, Boersma W, De Soyza A, Murriss M, Polverino E, Vendrell M, Chalmers JD. Management of bronchiectasis in Europe: Data from the European bronchiectasis registry (EMBARC). *European Respiratory Journal*. 2016;48(suppl 60).
37. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, Johnson M, Eden E, Griffith D, Knowles M, Metersky M, Salathe M, Thomashow B, Tino G, Turino G, Carretta B, Daley CL. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest*. 2017;151(5):982-92.
38. Chalmers JD. Bronchiectasis: Phenotyping a Complex Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;14(sup1):S12-S8.
39. Dimakou K, Triantafyllidou C, Toumbis M, Tsikritsaki K, Malagari K, Bakakos P. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respiratory Medicine*. 2016;116:1-7.
40. Aliberti S, Masefield S, Polverino E, De Soyza A, Loebinger MR, Menendez R, Ringshausen FC, Vendrell M, Powell P, Chalmers JD. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *European Respiratory Journal*. 2016.
41. Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(4).
42. Aksamit T, Bandel T-J, Criollo M, De Soyza A, Elborn JS, Operschall E, Polverino E, Roth K, Winthrop KL, Wilson R. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemporary Clinical Trials*. 58:78-85.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ana Victoria López-Zertuche Ortiz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Epidemiologie und Mikrobiologie von Patienten mit Non-CF Bronchiektasen im ambulanten, vertragsärztlichen Setting. Erhebung aus einer Berliner Schwerpunktpraxis im Vergleich mit Daten aus anderen Zentren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ana Victoria López-Zertuche Ortiz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Posterpräsentation beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. in Leipzig 2016: A. Lopez, R. Stahlmann, F. Ringshausen, J. Rademacher, T. Welte, A. de Roux. Epidemiologie und Mikrobiologie von Patienten mit Non-CF Bronchiektasen im ambulanten, vertragsärztlichen Setting, Erhebung aus einer Berliner Schwerpunktpraxis; Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., März 2016, Leipzig, Deutschland

Beitrag im Einzelnen: 100%. Datenerhebung, Datenanalyse, Erstellung von Grafiken, Abstract und Poster.

Posterpräsentation beim 2nd World Bronchiectasis Conference in Milan 2017: A. Lopez, R. Stahlmann, F. Ringshausen, J. Rademacher, T. Welte, A. de Roux. Epidemiology and microbiology of Non-CF Bronchiectasis (NCFB) Patients in a community based outpatient care practice; 2nd World Bronchiectasis Conference, July 2017, Milan, Italy

Beitrag im Einzelnen: 100%. Datenerhebung, Datenanalyse, Erstellung von Grafiken, Abstract und Poster.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

9.1 Posterpräsentationen

- A. Lopez, R. Stahlmann, F. Ringshausen, J. Rademacher, T. Welte, A. de Roux. Epidemiologie und Mikrobiologie von Patienten mit Non-CF Bronchiektasen im ambulanten, vertragsärztlichen Setting, Erhebung aus einer Berliner Schwerpunktpraxis; Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., März 2016, Leipzig, Deutschland
- A. Lopez, R. Stahlmann, F. Ringshausen, J. Rademacher, T. Welte, A. de Roux. Epidemiology and microbiology of Non-CF Bronchiectasis (NCFB) Patients in a community based outpatient care practice; 2nd World Bronchiectasis Conference, July 2017, Milan, Italy

10 Danksagung

Ich danke folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben:

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann, für die geduldige und immer hilfsbereite Betreuung.

Meinem Betreuer, Dr. med. Andrés de Roux, für die große Unterstützung, Motivation und Aufmunterung in Zeiten von Zweifel, die maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern, Heidy Ortiz Pohlenz und Juan Manuel López Zertuche, dafür, dass sie mir mein ganzes Leben lang das Gefühl gegeben haben, dass ich meine Ziele erreichen kann.