

Diplomarbeit

**Prävalenz von Bronchiektasien bei Non-CF-Patienten
mit Pseudomonas-Nachweis in respiratorischen Sekreten**

eingereicht von

Christian Gilbert

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Pneumologie

unter der Anleitung von

Dr. Michael Meilinger

PD Dr. Martin Hoenigl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.01.2015

Christian Gilbert eh

Gleichheitsgrundsatz

Um den Lesefluss in dieser Arbeit nicht zu behindern, wurde auf die explizite Nennung beider Geschlechter verzichtet. Es wurde hier die männliche Form verwendet. Sofern nicht explizit erwähnt bezieht sich der Inhalt dieser Arbeit auf beide Geschlechter.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Dr. Michael Meilinger der mir jederzeit mit fachlichen und inhaltlichen Ratschlägen zur Seite stand und mir bei Unklarheiten immer auf die Sprünge geholfen hat. Auch meinem Zweitbetreuer, Herrn PD Dr. Martin Hönipl, möchte ich an dieser Stelle herzlich für seine Unterstützung danken.

Des Weiteren möchte ich meine beiden Großeltern und meine Großtante Elfriede erwähnen, deren Unterstützung und Vertrauen ich immer genießen durfte.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nehmen meine Eltern ein, ohne deren liebevolle Fürsorge das Studium nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung

Hintergrund: Gegenwärtig gibt es wenige epidemiologische Daten über die Häufigkeit von Bronchiektasien bei Non-Zystische Fibrose (CF)-Patienten mit kulturellem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* aus dem respiratorischen Trakt. Oftmals werden Bronchiektasien bei diesen Patienten wegen fehlender Bildgebung nicht diagnostiziert. Aufgrund signifikant erhöhter Mortalität ist eine frühe Diagnose und entsprechende Therapie aber essentiell.

Methoden: Es wurden die erfassten Daten (Begleiterkrankungen, Häufigkeit des *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis, Antibiotikaresistenzen, Co-Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und Art des Krankenhausaufenthaltes) des Landeskrankenhauses Graz aus dem Zeitraum 1. Januar 2011 bis 30. Juni 2012 von insgesamt 383 Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis im Respirationstrakt analysiert (326 Non-CF und 57 CF). In die Berechnung der Prävalenz flossen nur die Werte der Non-CF-Patienten ein, bei denen Thoraxbilder zur Überprüfung von Bronchiektasien verfügbar waren (n=158). Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS-Version21.

Ergebnisse: Von den 326 Non-CF-Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis aus dem Respirationstrakt waren bei 158 Personen auswertbare CT-Bilder vorhanden. Ältere Bildgebungen vor 2010 wurden ausgeschlossen. Unter den 158 Non-CF-Patienten konnten 30 Patienten mit Bronchiektasien gefunden werden. Dies ergibt eine Prävalenz von 19%. Entgegen der initialen Annahme fanden wir keine signifikant häufigere *Pseudomonaskolonisation* bei Bronchiektasie-positiven-Patienten gegenüber den Patienten ohne Bronchiektasien (p=0,301).

Diskussion: Non-CF-Bronchiektasien werden durch vermehrten Einsatz hochauflösender computertomographischer Bilder immer präsenter im klinischen Alltag. Die ermittelte Prävalenz von 19% zeigt einen hohen Anteil an Bronchiektasien unter Non-CF-Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis aus dem Respirationstrakt, weshalb bei diesen Patienten ein CT-Thorax zur weiteren Abklärung durchgeführt werden sollte.

Abstract

Background: Currently there are only few epidemiological data about the prevalence of bronchiectases in non-CF- patients with *Pseudomonas aeruginosa* colonisation of the respiratory tract. Often bronchiectases are not diagnosed in these patients due to lack of CT-scans of the thorax. Because of a significantly increased mortality, an early diagnostic approach and appropriate treatment are essential.

Methods: Between January 1st 2011 and June 30th 2012, recorded data of 383 patients (underlying diseases, frequency of cultural detection of *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, co-infections with *Staphylococcus aureus* and hospitalisation) of the Landeskrankenhaus Graz with cultures of the respiratory tract growing *Pseudomonas aeruginosa* were analysed (326 Non-CF and 57 CF). For the calculation of the prevalence, only data of non-CF-patients with available CT-scans (n=158) were used. For the statistical analysis SPSS Version 21 was used.

Results: We found 326 non-CF- patients with cultural detection of *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory specimens. In 158 cases, CT-scans of the thorax were available in the considered period from 2010. Among these 158 patients, 30 patients with bronchiectasis were identified. This results in a prevalence of 19 %. Contrary to the initial assumption we found no significantly higher rate of *Pseudomonas* colonisation in patients with bronchiectasis when compared to patients without identified bronchiectasis (p=0.301).

Conclusion: Non- CF-bronchiectases are increasingly present in everyday life at the hospital as a result of the increasing use of high-resolution computer tomography. The determined prevalence of 19% illustrates a high proportion of bronchiectases among non-CF-patients with detections of *Pseudomonas aeruginosa* in the respiratory tract. Consequently, detection of *pseudomonas* in the respiratory tract of non-CF patients should be followed by further diagnostic imaging to rule out bronchiectasis.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1 Pseudomonas	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Pseudomonas aeruginosa	1
1.3 Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa	3
1.4 Intrinsische und erworbene Resistenzmechanismen	4
1.5 Therapie.....	11
1.5.1 Behandlung tiefer Atemwegsinfektionen.....	11
1.5.2 Therapie bei akut exazerbierter COPD (AECOPD).....	12
2 Bronchiektasien.....	14
2.1 Epidemiologie.....	14
2.2 Ätiologie	17
2.3 Pathogenese	19
2.4 Diagnostik.....	21
2.5 Therapie.....	24
2.5.1 Operation.....	25
2.5.2 Sekretdrainage.....	25
2.5.3 Bronchopulmonale Physiotherapie.....	26
2.5.4 Atemwegshydration und Mukolytika	26
2.5.5 Antiinflammatorische und Immunmodulatorische Therapie	27
2.5.6 Kortikosteroide	27
2.5.7 Makrolide	27
2.5.8 Antibiotika.....	28
3 Material und Methoden.....	30
3.1 Hauptfragestellungen	30
Fragestellung I.....	30
Fragestellung II	30
3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	30
3.3 Datenerfassung.....	30
3.4 Erhobene Parameter.....	30
3.5 Statistische Auswertung	35
4 Ergebnisse.....	36

4.1	Patientenkollektiv	36
4.2	Begleiterkrankungen	38
4.3	Weitere Faktoren	39
4.4	Antibiotikaresistenzen	41
4.4.1	Vergleich der Resistenzen zwischen Non-CF-Patienten und CF-Patienten 44	
4.4.2	Pseudomonas aeruginosa-Nachweise und Resistenzen	45
4.4.3	Hospitalisation und Resistenzen	46
5	Diskussion	48
5.1	Einschränkungen dieser Arbeit	48
5.2	Überprüfung der Fragestellung I	48
5.3	Überprüfung der Fragestellung II	49
5.4	Antibiotikaresistenzen- bzw. sensibilitäten	49
5.5	Schlussfolgerung	51
6	Literaturverzeichnis	52

Glossar und Abkürzungen

AECOPD	Akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung
AM	Ampicillin
AN	Amikacin
ATM	Aztreonam
AUG	Augmentin = Amoxicillin + Clavulansäure
BAP	Bronchoscope-Associated Pneumonia
CAP	Community-Acquired Pneumonia
CAZ	Ceftazidim
CF	Zystische Fibrose
CFN	Cefalexin
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CIP	Ciprofloxacin
CL	Colistin
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPC	Ciprofloxacin + Colistin
CPD	Cefpodoxim
CRO	Ceftriaxon
CSC	Colistin + Ciprofloxacin
CTX	Cefotaxim
CXM	Cefuroxim
CZ	Cefazolin
CZA	Ceftazidim + Amikacin
CZF	Ceftazidim + Fosfomycin
CZT	Ceftazidim + Tobramycin
ERT	Ertapenem
FEP	Cefepim
FOC	Fosfomycin + Ceftazidim
FOM	Fosfomycin + Meropenem
FOS	Fosfomycin
GM	Gentamicin
HAP	Hospital-Acquired Pneumonia
HIV	Humane Immundefizienz-Virus

ICU	Intensive care units
IPM	Imipenem
LEV	Levofloxacin
LI	Linezolid
MEM	Meropenem
MOXI	Moxifloxacin
MRA	Meropenem + Amikacin
MRF	Meropenem + Fosfomycin
MRT	Meropenem + Tobramycin
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NAC	N-acetylcystein
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance
PT	Piperacillin + Tazobactam
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythomatodes
SXT	Trimethoprim + Sulfonamid
TBC	Tobramycin + Ceftazidim
TE	Tetrazyklin
TIG	Tigecyclin
TOB	Tobramycin
TOM	Tobramycin + Meropenem
QS	Quorum sensing
VAP	Ventilator-Associated Pneumonia
YK	Yukon Kuskokwim

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Inzidenz von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verschiedener Infektionslokalisationen (2).....	1
Abbildung 2 Three-component efflux pump (13)	4
Abbildung 3 Biofilm formation progresses through 4 general phases of development (15)	4
Abbildung 4 Ablösung von Tochterkolonien (16)	5
Abbildung 5 Virulence mechanisms employed during <i>P. aeruginosa</i> infections (17)	6
Abbildung 6 Trends in the rate of use of fluoroquinolones and the proportion of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates that were nonsusceptible to ciprofloxacin at the 14 facilities studied, 1998–2003 (19).....	9
Abbildung 7 Trend in annual prevalence of bronchiectasis by sex in the U.S. (24).....	14
Abbildung 8 Average annual prevalence of bronchiectasis by age and sex, 2000 to 2007 (24).....	15
Abbildung 9 Average annual prevalence of bronchiectasis by race and sex, 2000 to 2007 (24).....	15
Abbildung 10 Prevalence of bronchiectasis (cases/1,000 births) in YK (26)	16
Abbildung 11 Kaplan-Meier survival curves for the groups, with and without bronchiectasis (27).....	17
Abbildung 12 Vicious cycle hypothesis. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiec- tasis. <i>Eur J Respir Dis Suppl</i> 1986 (33).....	19
Abbildung 13 Hematoxylin and eosin stain of the bronchial wall in a patient with bronchiectasis (<i>left</i>) versus a normal subject (<i>right</i>). <i>A</i> = Pseudostratified columnar, ciliated epithelium; <i>B</i> = thickened epithelium with intraepithelial lymphocytes; <i>C</i> = submucosa with dense infiltrate of lymphocytes and plasma cells; <i>D</i> = blood vessel with reactive endothelial cells (30)	20
Abbildung 14 Computertomographische Kriterien für die Diagnose „Bronchiektasen“. Durchmesser des Bronchus größer als begleitende Pulmonalarterie (kleiner Kreis), fehlende Verjüngung des Bronchus in der Peripherie (großer Kreis) (38).....	22
Abbildung 15 Therapieziele und Therapieansätze bei Bronchiektasien (38).....	25
Abbildung 16 Altersgruppen in Jahren.....	37
Abbildung 17 Patientengruppen	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Medizinisch bedeutungsvolle Pseudomonaden (4)	2
Tabelle 2 Examples of quorum sensing (QS) regulated virulence factors and their effects to the human host (17)	7
Tabelle 3 Resistenzraten von <i>P. aeruginosa</i> aus Atemwegsmaterialien (n = 266) (18)	8
Tabelle 4 Acquired resistance mechanisms to anti-pseudomonal agents (12)	10
Tabelle 5 Vor- und Nachteile einer Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination (18).....	12
Tabelle 6 Vor- und Nachteile einer Betalaktam-Fluorchinolon-Kombination (18).....	12
Tabelle 7 Ätiologie von Non-CF-Bronchiektasien (30)	18
Tabelle 8 Common symptoms and signs occurring in non-CF bronchiectasis I (35)	21
Tabelle 9 Common symptoms and signs occurring in non-CF bronchiectasis II (35).....	21
Tabelle 10 Verteilungsmuster von Bronchiektasien (40)	23
Tabelle 11 Suggested antibiotic regimes based on sputum microbiological profile (35)	29
Tabelle 12 Kriterien des Krankheitsgrades von Bronchiektasien	35
Tabelle 13 Geschlecht und Alter des Gesamtkollektivs	36
Tabelle 14 Patientenverteilung nach Altersgruppe.....	36
Tabelle 15 Geschlecht und Alter der Non-CF-Patienten mit Bronchiektasien	38
Tabelle 16 Begleiterkrankungen bei Patienten mit und ohne Bronchiektasien.....	39
Tabelle 17 Weitere Faktoren	39
Tabelle 18 Nachweishäufigkeit zwischen Bronchiektasiengruppe und Non- Bronchiektasiengruppe	40
Tabelle 19 Besondere Erkrankungen.....	41
Tabelle 20 Antibiotikaresistenzen in der Gesamtheit.....	42
Tabelle 21 Antibiotikaresistenzen der Gruppe mit Bronchiektasien.....	43
Tabelle 22 Antibiotikaresistenzen – Vergleich zwischen Non-CF- und CF-Patienten.....	44
Tabelle 23 Antibiotikaresistenzen von Non-CF- und CF-Patienten - Differenzwerte	45
Tabelle 24 <i>P. aeruginosa</i> -Nachweise und Resistenzen.....	46
Tabelle 25 Hospitalisation und Resistenzen	47

1 Pseudomonas

1.1 Epidemiologie

Pseudomonas aeruginosa ist ein vielseitiger Krankheitserreger mit einem breiten Spektrum an möglichen Infektionen im Menschen. Im Gesundheitswesen ist das Bakterium eine wesentliche Ursache von Infektionen bei anfälligen Personen einschließlich bei jenen mit chronischen Lungenerkrankungen, chronischen schlecht heilenden Wunden, Verbrennungen, Neutropenie oder bei Aufenthalt auf der Intensivstation. In diesen Fällen kann die Morbidität und Mortalität aufgrund des Keims sehr hoch sein. Angesichts der vielfältigen Eigenschaften zur Resistenz ist der richtige Umgang bzw. die gezielte Therapie umso wichtiger (1). Laut National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) hat sich die Inzidenz nosokomialer Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* von 1975 bis 2003 erhöht. Nosokomiale Pneumonien von 9,6% auf 18,1%, Harntraktinfektionen von 9,3% auf 16,3% und Infektionen nach Operationen von 4,7% auf 9,5% (Abbildung 1) (2).

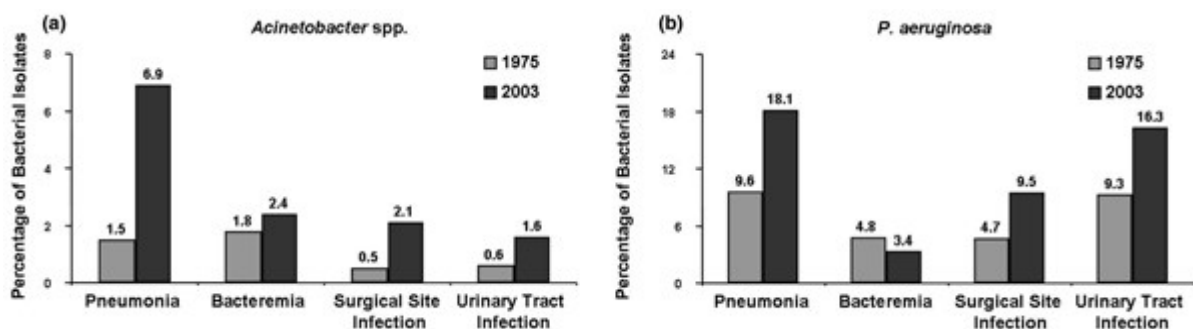


Abbildung 1 Inzidenz von *Pseudomonas aeruginosa* verschiedener Infektionslokalisationen (2)

Immer größer werdende klinische Relevanz wird dem Keim auf Intensivstationen zugeteilt. So wurde in einer nordamerikanischen durchgeführten Studie (2001), mit Beteiligung von 25 Intensivstationen, *Pseudomonas aeruginosa* (12,2%) nach *Staphylococcus aureus* (24,1%) am zweithäufigsten aus Blut, Urin, Wunden und dem respiratorischen Trakt isoliert (3).

1.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonaden gehören zu den gramnegativen, nicht sporenbildenden Stäbchenbakterien. Sie sind aufgrund einer oder mehrerer Geißeln beweglich und ihre Größe variiert zwischen 0,5 bis 5,0µm. Der Energiebedarf wird durch Sauerstoff gesättigt, weswegen sie zu den obligaten Aerobiern gezählt werden (4).

Die Gattung der Pseudomonaden beinhaltet zahlreiche Arten u.a. *Pseudomonas aeruginosa*. Tabelle 1 zeigt hierfür Beispiele, welche auch klinische Relevanz besitzen.

Pseudomonaden

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Pseudomonas putida</i>	<i>Pseudomonas syringae</i>
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Pseudomonas mednocina</i>

Tabelle 1 Medizinisch bedeutungsvolle Pseudomonaden (4)

Bei *Pseudomonas aeruginosa* handelt es sich um ein gram-negatives, stäbchenförmiges Bakterium das im Jahre 1882 von dem Franzosen Carle Gessard aus grünem Eiter isoliert wurde (5). Die Namensgebung ist auf die grünlich-bläuliche Färbung des Eiters bei eitrigem Infektionskrankheiten zurückzuführen. Häufig kommen diese Bakterien in wässrigen Umgebungen wie zum Beispiel in Waschbecken, Leitungswasser, Duschen etc., aber auch in feuchten Arealen in Krankenhäusern vor. Studien haben gezeigt, dass die Erreger ebenso in destilliertem Wasser, Kontaktlinsenlösungen und in Warmwasserbecken zu finden sind (6,7, 8, 9). Außerdem sind sie ein Pflanzenpathogen für Tabak, Tomaten und Blattsalat (5).

Die Relevanz dieses Bakteriums in der Medizin beruht auf seiner Pathogenität für den Menschen, welche vor allem bei Immunsupprimierten mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann. Außerdem trägt *Pseudomonas* wesentlich zur Morbidität und Mortalität bei Patienten mit zystischer Fibrose und sonstigen chronischen Lungenerkrankungen bei. Neben virulenten Faktoren wie Exotoxinen und Enzymen, kann *Pseudomonas aeruginosa* einen Biofilm produzieren der es vor Umwelteinflüssen sowie Antikörper des Menschen und vor dessen Phagozyten schützt (4,10).

1.3 Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*

Für Menschen mit einem intakten Immunsystem und intakter lokaler Immunabwehr besteht prinzipiell ein sehr geringes Risiko für eine schwerwiegende Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Infektionen mit diesem Keim können sowohl akut als auch chronisch verlaufen. Die Fähigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* eine akute oder chronische Infektion zu verursachen hängt im hohen Ausmaß davon ab, wie sich die Bakterien im Betroffenen vermehren.

Bei einer Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* werden (wie in Pneumonien im Allgemeinen) 2 verschiedene Ansteckungsmöglichkeiten differenziert.

1. Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)

Hierbei wird der Keim, der zu einer Pneumonie führt, während des Krankenhausaufenthaltes erworben. Häufig geschieht dies durch künstliche Beatmung des Patienten, zum Beispiel über einen Endotrachealtubus (Ventilator-Associated Pneumonia). Laut Definition muss der Patient hierfür mindestens für 48 Stunden intubiert sein, um es als eine VAP bezeichnen zu können (11).

Zur HAP zugehörig gibt es noch die Bronchoscope-Associated Pneumonia (BAP). Dabei handelt es sich um eine Infektion durch ein kontaminiertes Bronchoskop, das beim Einführen die Lunge des Patienten mit *Pseudomonas* infiziert, also iatrogener Genese.

2. Community-Acquired Pneumonia (CAP)

Die Community-Acquired Pneumonia wird außerhalb des Krankenhauses erworben (11).

Pseudomonas aeruginosa ist eine der häufigsten Ursachen für nosokomiale Infektionen. Schwere Infektionen, wie Pneumonien oder Bakteriämien werden mit hohen Mortalitätsraten in Verbindung gebracht und sind oft schwierig zu behandeln (12).

1.4 Intrinsische und erworbene Resistenzmechanismen

Pseudomonas aeruginosa besitzt intrinsische Resistenzen gegen einige Klassen von Antibiotika und hat die Fähigkeit durch Mutationen in verschiedenen chromosomalen Genorten oder durch den Erwerb von neuen Genabschnitten durch Plasmide und/oder Integrone weitere Resistenzen zu bilden. Das im Bakterium vorhandene Enzym, die sogenannte chromosomal kodierte induzierbare AmpC Beta-lactamase, bietet Schutz vor Penicillinen und Cephalosporinen. Ein weiterer intrinsischer Schutzmechanismus sind Effluxsysteme in den Zytoplasmamembranen. (13). Ein Beispiel hierfür ist das MexAB-OprM, welches im Gegensatz zu anderen Pumpsystemen, natürlich im Bakterium vorkommt.

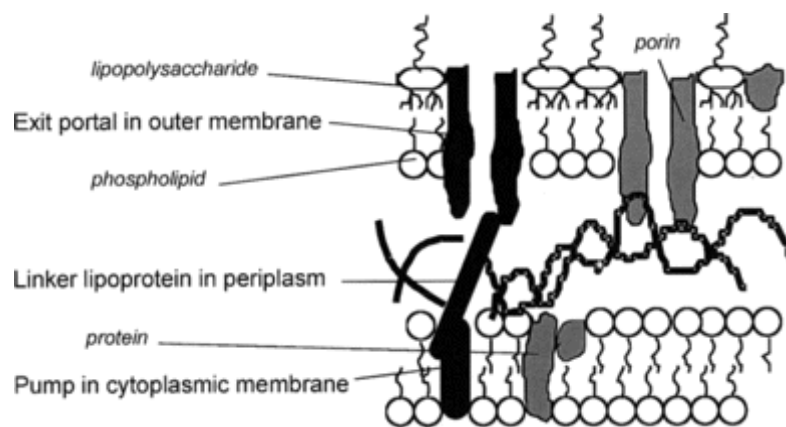


Abbildung 2 Three-component efflux pump (13)

Die Pumpe liegt dabei in der Zellmembran und ist über ein Lipoprotein mit einem an der äußeren Membran liegenden Ausgang verbunden, wo die Ausschleusung bestimmter Stoffe stattfindet. Eine Mutation im *mexR*-Repressor-Gen führt zu einer Überproduktion dieser Pumpsysteme und somit zu einem signifikant erhöhten Schutz. Meist können die Mutationen der Pumpsysteme an Orten mit hoher Bakteriendichte beobachtet werden. Zum Beispiel in Abszessen, Empyemen, diabetischen Fußinfektionen und chronischen Lungenerkrankungen. Antiseptika und Biozide können ebenfalls eine Überexpression des Gens bewirken (14). Ein weiterer Schutzmechanismus der Pseudomonaden wird der Möglichkeit der Synthese von Biofilmen zugeschrieben.

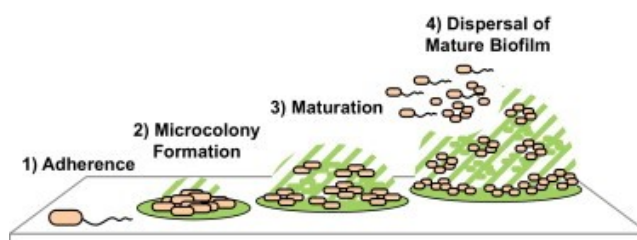


Abbildung 3 Biofilm formation progresses through 4 general phases of development (15)

Wie in Abbildung 3 veranschaulicht, gelangt das Bakterium mittels Geißel an eine Oberfläche an die es sich anhaftet. Diese Oberfläche kann abiotisch sein (Plastik, Metall, Glas) oder biotisch wie im respiratorischem Trakt des Menschen. Dabei spielt die Geißel eine wichtige Rolle für die Adhärenz und für die darauffolgende Reifung des Biofilms. Die Bindung an die Oberfläche ist der erste Schritt zur Bildung eines Biofilms. Veränderungen in den Genexpressionen führen zu einer Herabregulation der polaren Flagellen und gleichzeitig zu einer erhöhten Genexpression für Typ IV Pili. Diese Oberflächenstrukturen gewährleisten eine adäquate Adhärenz der Bakterien. Gleichzeitig beginnen sie vermehrt extrazelluläre polymere Substanzen zu produzieren um die Bindung zur Oberfläche und untereinander nochmals zu verstärken. Nach circa 24 Stunden der Bakterienvermehrung kommt es bereits zur Entstehung des reifen Biofilms. Intrinsische Signale veranlassen die Bildung neuer Flagellen an den außen gelegenen Bakterien und führen zu deren Ablösung für eine mögliche Neubesiedelung an einer anderen Stelle (15). Dieser Prozess der Ablösung benötigt zuvor eine enzymatische Durchtrennung extrazellulärer Matrix.

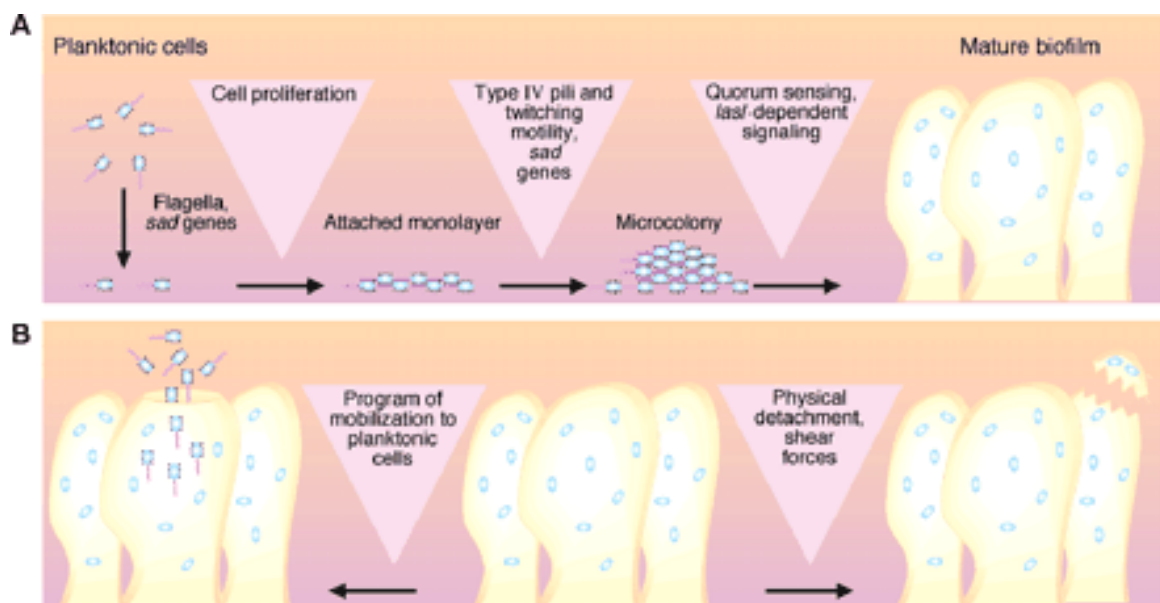


Abbildung 4 Ablösung von Tochterkolonien (16)

Abbildung 4 B stellt die 2 verschiedenen Freisetzungsvorgänge dar. Auf der linken Seite führen gesteuerte Ereignisse im Biofilm zu einer lokalen Hydrolyse der extrazellulären Polysaccharid-Matrix und Umwandlung einer kleinen Gruppe von Bakterien in frei bewegliche planktonische Zellen, die den Biofilm verlassen. Auf der rechten Seite führen physikalische Kräfte zu einer Ablösung mehrerer Zellen inklusive Biofilm, die sich zu einer neuen Lokalisation treiben lassen (16).

Der Prozess der Reifung des Biofilms involviert dutzende bis hunderte Veränderungen der Genexpressionen (15). Bei Vorhandensein von Biofilmen sind Bakterien signifikant besser geschützt vor antibiotischen Therapien.

Diese koordinierte Genexpression durch Zell-zu-Zell-Kommunikation wird als Quorum sensing (QS) bezeichnet (17).

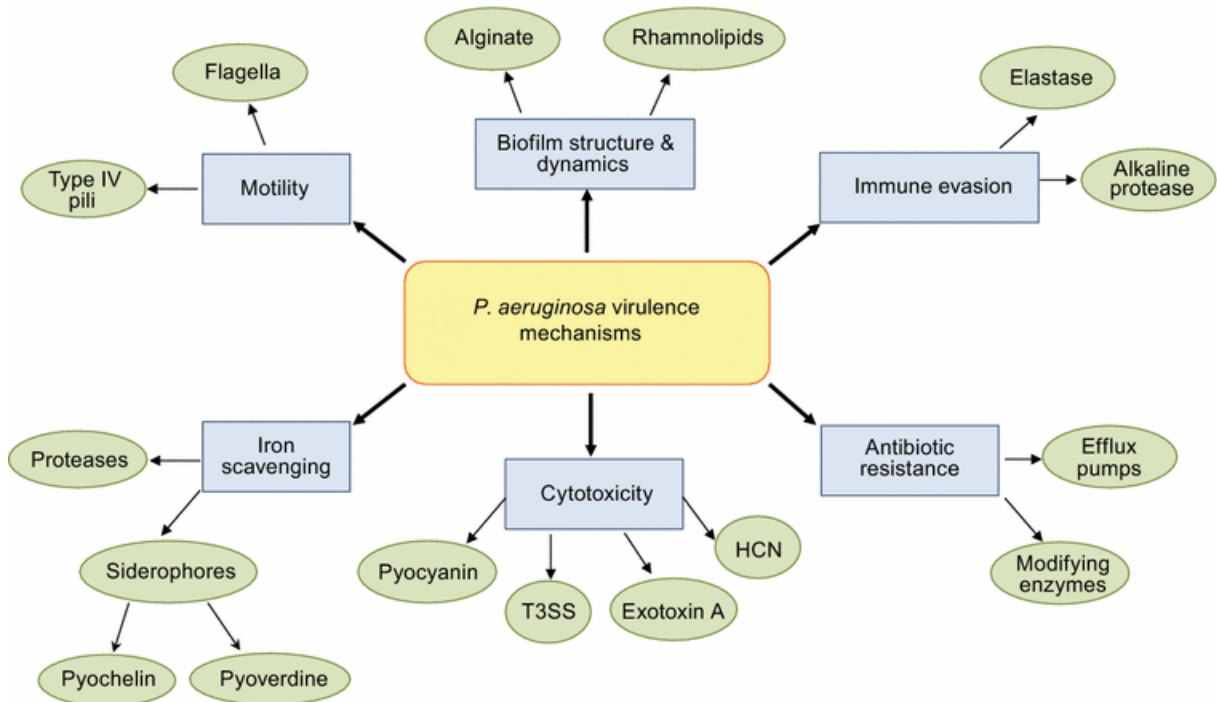


Abbildung 5 Virulence mechanisms employed during *P. aeruginosa* infections (17)

Neben den bisher genannten Fähigkeiten zur Resistenz besitzt *Pseudomonas aeruginosa* noch viele weitere Virulenzfaktoren (siehe Abbildung 5).

Tabelle 2 zeigt Beispiele für Virulenzfaktoren und ihr Nutzen für *Pseudomonas aeruginosa* und Auswirkungen auf den Wirt.

QS regulierte Gene	Proteine oder Viruenzfaktoren	Auswirkungen auf den Wirt während der Infektion	Nutzen für Pseudomonas aeruginosa
lasB	Elastase	Verminderte Produktion von Elastin, Kollagen und anderen Matrixproteinen	Extrazellulärer Eisenerwerb von Wirtproteinen
lasA	Protease	Durchbrechen der epithelialen Barriere	Staphylolytische Aktivität, Umgehung des Immunsystems und verbesserte Kolonisation
toxA	Exotoxin A	Zelltod	Organisation einer Infektion, verbesserte Kolonisation
aprA	Alkaline Protease	Verminderung des Komplementsystems und Zytokinen des Wirts	Umgehung des Immunsystems und persistierende Kolonisation
rhlAB	Rhamnosyltransferasen (Rhamnolipide)	Nekrose von Makrophagen und Lymphozyten des Wirts	Umgehung des Immunsystems, Bildung des Biofilms
lecA	Lectin	Paralyse der Atemwegszilien	Organisation einer Infektion, verbesserte Kolonisation,
hcnABC	Cyanwasserstoffe	Cellular respiration arrest, Verminderte Lungenfunktion	Verbesserte Kolonisation

Tabelle 2 Examples of quorum sensing (QS) regulated virulence factors and their effects to the human host (17)

Die Arbeitsgemeinschaft „Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. aus Mitteleuropa (Deutschland, Schweiz und Österreich) hat im Jahr 2006 Daten über die Resistenzentwicklung verschiedener Keime aus Atemwegsisolaten veröffentlicht.

Antibiotikum	Resistenzentwicklung in %
Cefepim	8,3 %
Ceftazidin	11,3 %
Meropenem	6,0 %
Piperacillin/Tazobactam	10,2 %
Ciprofloxacin	16,2 %
Amikacin	6,0 %
Gentamicin	15,8 %
Tobramycin	7,1 %

Tabelle 3 Resistenzraten von *P. aeruginosa* aus Atemwegsmaterialien (n = 266) (18)

In einer Studie aus den U.S.A. stellte sich heraus, dass besonders bei Vortherapien mit Fluorchinolonen ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit Ciprofloxacin-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* besteht (siehe Abbildung 6) (19).

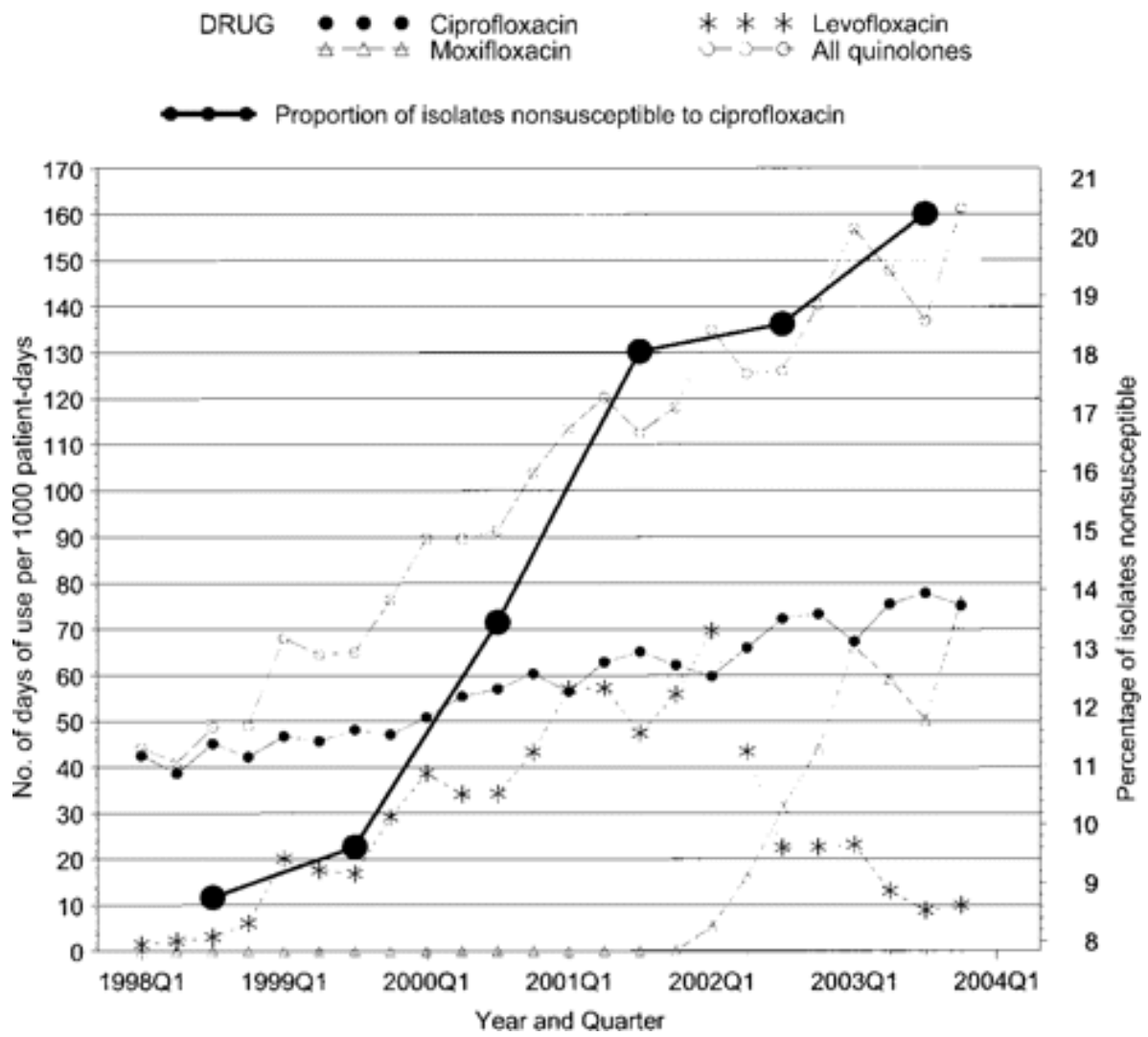


Abbildung 6 Trends in the rate of use of fluoroquinolones and the proportion of *Pseudomonas aeruginosa* isolates that were nonsusceptible to ciprofloxacin at the 14 facilities studied, 1998–2003 (19)

Tabelle 4 zeigt verschiedene erworbene Resistenzmechanismen.

Resistenzmechanismus	Betroffene anti-pseudomonale Wirkstoffe
A) Erworben durch Mutation	
Senkung von AmpC	Penicilline, Cepheme, Monobactame
Wegfall von OprD	Carbapeneme
Herabregulierung von Effluxpumpen:	
1) MexA–MexB–OprM	Alle β -Lactame außer Imipenem, Fluorchinolone
2) MexC–MexD–OprJ	Manche β -Lactame, Fluorchinolone
3) MexE–MexF–OprN	Fluorchinolone
4) MexX–MexY–OprM	Manche β -Lactame, Fluorchinolone, Aminoglykoside
GyrA and/or ParC modification	Fluorchinolone
Membranveränderungen	Polymyxine. Aminoglykoside
B) erworbene exogene Resistenzgene	
β-Lactamasen:	
1) Narrow-spectrum molecular class A (e.g., PSE-1, PSE-4, TEM-1) and class D (e.g., OXA-3) enzymes	Penicilline, Cefoperazone Penicilline, Cepheme, Monobactame
2) Extended-spectrum molecular class A (e.g., PER-1, VEB-1, GES-1, GES-2, TEM-42, SHV-5) and class D (e.g., OXA-11, OXA-14, OXA-18, OXA-28) enzymes	Alle β -Lactame außer Monobactame
3) Molecular class B metallo-enzymes (IMP-, VIM-, SPM- and GIM-type enzymes)	
Aminoglykosid-modifizierende Enzyme:	
1) AAC(3)-I	Gentamicin,
2) AAC(3)-II	Gentamicin, tobramycin, netilmicin
3) AAC(6')-I	Tobramycin, netilmicin, amikacin
4) AAC(6')-II	Gentamicin, tobramycin, netilmicin
5) ANT(2')-I	Gentamicin, tobramycin

Tabelle 4 Acquired resistance mechanisms to anti-pseudomonal agents (12)

1.5 Therapie

1.5.1 Behandlung tiefer Atemwegsinfektionen

Zu den pseudomonaswirksamen Betalaktamen gehört Piperacillin. Es besitzt eine gute bis sehr gute Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und kann bei Ko-Infektionen mit *Staphylococcus aureus* oder Anaerobier mit Sulbactam oder Tazobactam als Kombinationstherapie verwendet werden.

Anwendbare Cephalosporine sind Ceftazidim und Cefepim wobei Ceftazidim keine ausreichende Aktivität gegenüber grampositiven Kokken besitzt und aufgrund dessen nicht als kalkulierte Monotherapie ambulant erworbener Atemwegsinfektionen geeignet ist.

Aus der Gruppe der Carbapeneme anwendbare Wirkstoffe sind Imipenem und Meropenem (18).

Insgesamt ist die Behandlung und Antibiotikawahl einer durch *Pseudomonas aeruginosa* erworbenen Pneumonie kompliziert. Derzeit gibt es keine offizielle, optimale Antibiotikatherapie. Der Einsatz von 2 verschiedenen Wirkstoffen (Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination & Betalaktam-Fluorchinolon-Kombination) hat Vor- und Nachteile (siehe Tabelle 5 & 6).

Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination

Vorteil	- Zusätzlicher bis synergetischer Effekt (20)
Nachteile	- Obligatorischer Einsatz eines Drug Monitorings - Vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen- (Nephro- Ototoxizität)

Tabelle 5 Vor- und Nachteile einer Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination (18)

Betalaktam-Fluorchinolon-Kombination

Vorteile	- Zusätzlicher bis synergetischer Effekt (20) - Verbesserte Gewebepenetration durch Fluorchinolone
Nachteile	- Erhöhte Resistenzentwicklung von Pseudomonas aeruginosa gegenüber Fluorchinolonen (21) - Keine Klinische Studien vorhanden

Tabelle 6 Vor- und Nachteile einer Betalaktam-Fluorchinolon-Kombination (18)

1.5.2 Therapie bei akut exazerbierter COPD (AECOPD)

Bei der AECOPD handelt es sich um einen Zustand, „*der durch eine akute, über das normale Maß der täglichen Schwankungen hinausgehende Zunahme der Dyspnoe und/oder des Auswurfs und/oder einer Änderung der Sputumfarbe gekennzeichnet ist*“ (18). Bis heute gibt es keine generelle Indikation zur antibiotischen Therapie bei AECOPD. In Hinblick auf Pseudomonas aeruginosa wird eine Antibiose nur dann empfohlen wenn:

- Pseudomonas aeruginosa nachgewiesen werden konnte
- Bronchiektasien befunden wurde
- Patienten beatmet werden

da sonst eher das Risiko für Resistenzen überwiegt (v.a. bei Fluorchinolonthherapie) (18).

Treffen einer oder mehrere Punkte zu, werden bei AECOPD werden folgende Antibiotika empfohlen:

- Piperacillin + Tazobactam
- Cefepim
- Ceftazidim
- Imipenem
- Meropenem (18)

Bei wiederholten Exazerbationen durch *Pseudomonas aeruginosa*, insbesondere bei bestehenden Bronchiektasien, ist auch eine inhalative antibiotische Therapie in Erwägung zu ziehen (Siehe Kapitel 2.5.8).

Vorausgegangene Antibiotikatherapien innerhalb der letzten 3 Monate erfordern einen Wechsel der zuletzt verwendeten Wirkstoffklasse, um eine mögliche Resistenzentwicklung zu vermeiden (18).

2 Bronchiektasien

Bronchiektasien, auch Bronchiektasen genannt, sind irreversible sackförmige oder zylindrische Erweiterungen der Bronchien unterschiedlicher Genese. Klinisch manifestieren sie sich meist durch Husten mit (möglicherweise übelriechendem) Sputum. Auskultatorisch können grobblasige Rasselgeräusche und auch Giemen imponieren. Bei hochgradigen Bronchiektasien fallen häufiger Hämoptysen, rezidivierende bronchopulmonale Infekte und Zeichen chronischer Hypoxie (Zyanose, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel) auf (22,23).

2.1 Epidemiologie

Bronchiektasien sind insgesamt keine seltene Erkrankung und dennoch ist die Prävalenz bis heute nicht gut dokumentiert. Ihre Relevanz wird jährlich deutlicher. Allein von 2000 bis 2007 ist die Prävalenz in den USA jedes Jahr um circa 8,74% gestiegen (siehe Abbildung 7) (24).

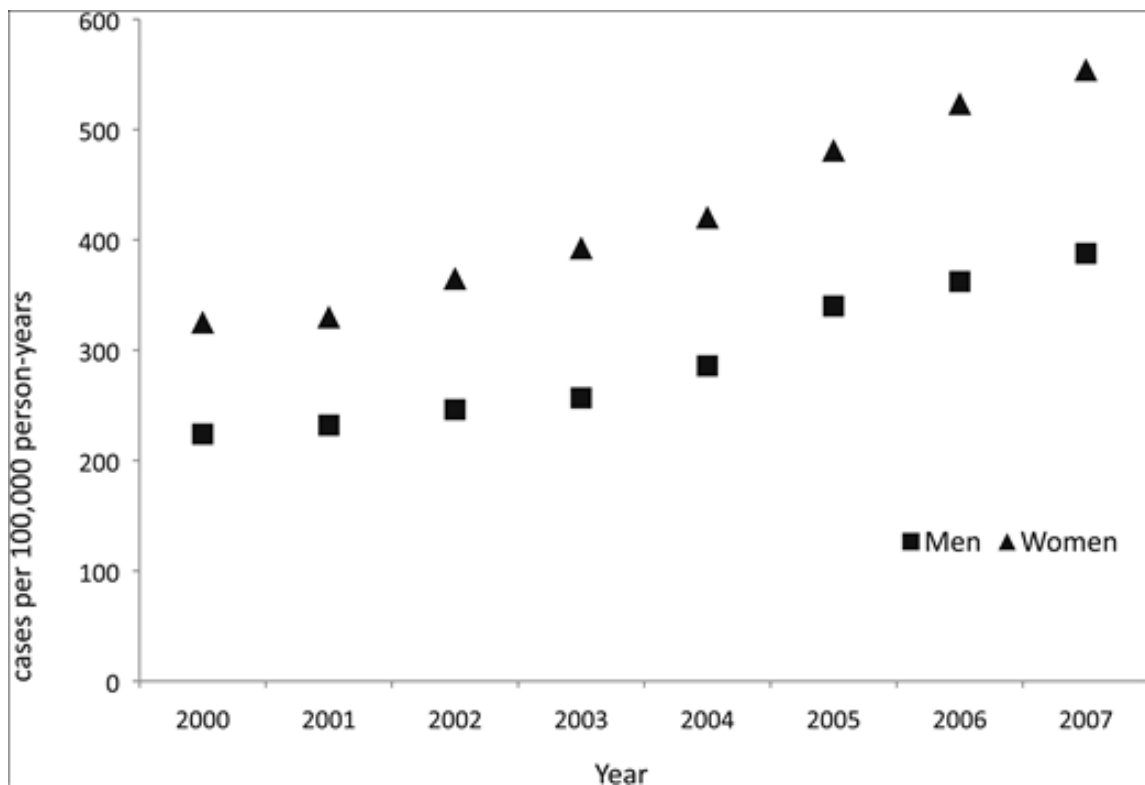


Abbildung 7 Trend in annual prevalence of bronchiectasis by sex in the U.S. (24)

Ob die Erhöhung der jährlichen Neuerkrankungen tatsächlich real ist oder ob sie der immer häufigeren Anwendung von Computertomographien zugeschrieben werden, kann nicht sicher differenziert werden.

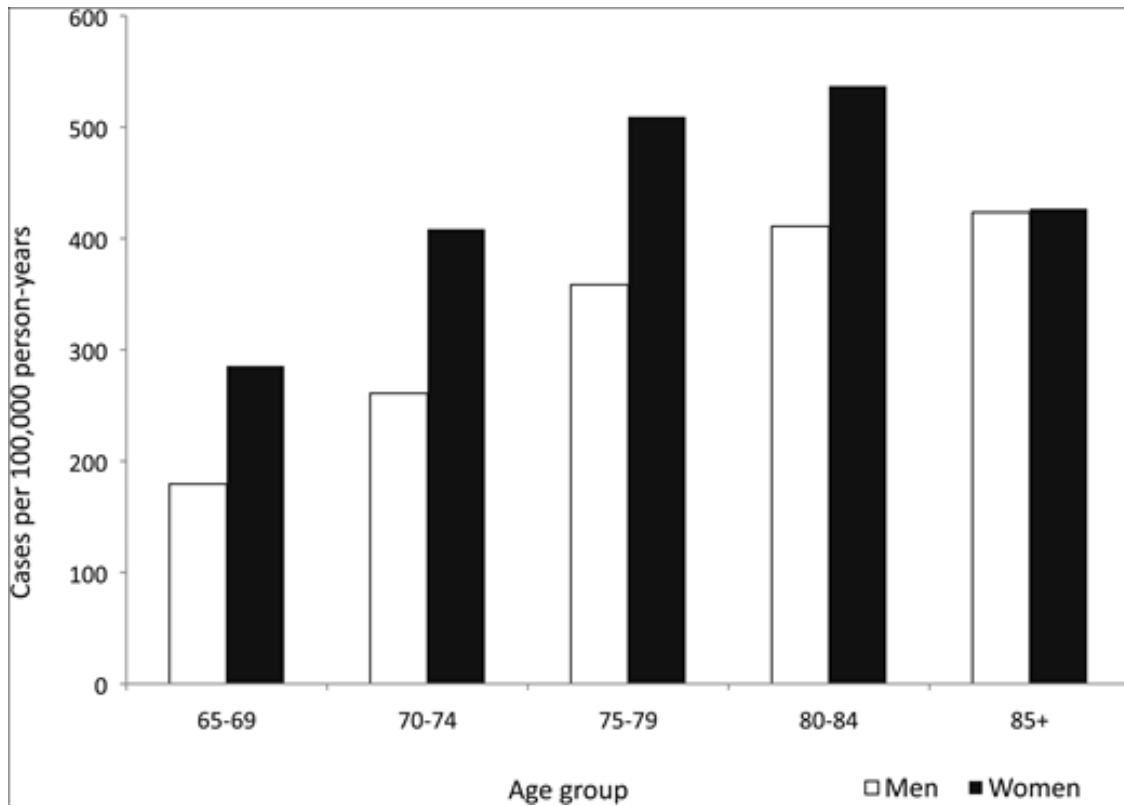


Abbildung 8 Average annual prevalence of bronchiectasis by age and sex, 2000 to 2007 (24)

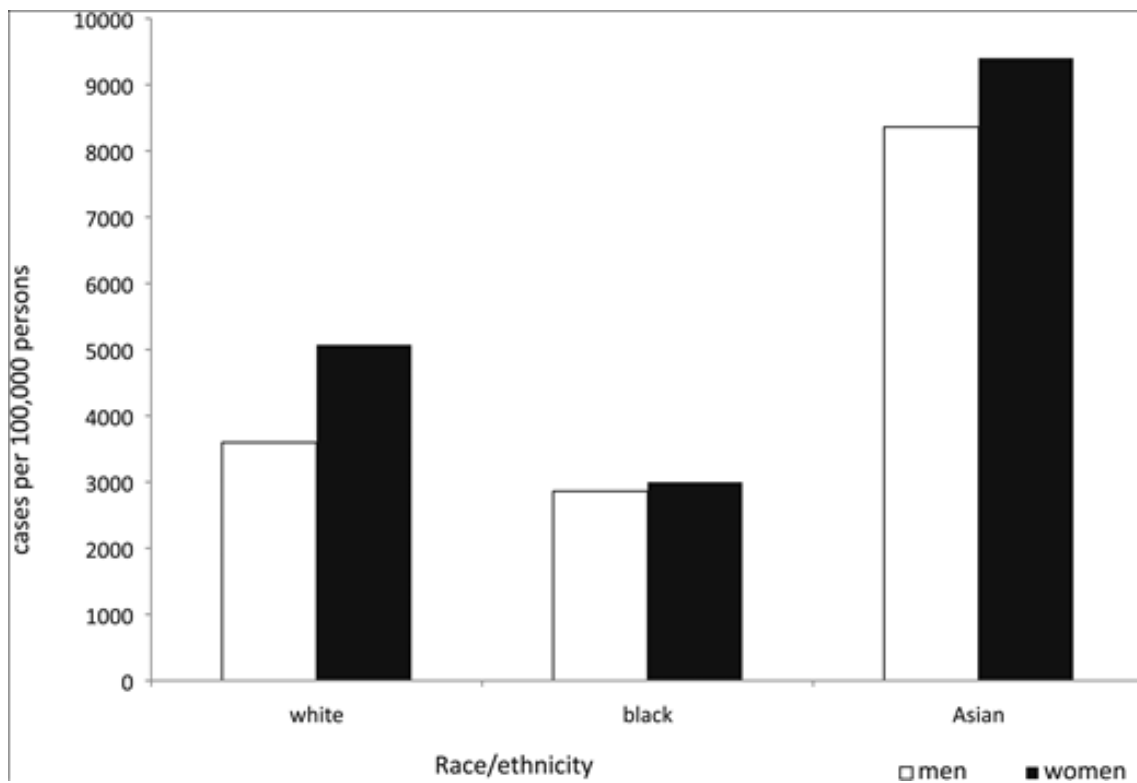


Abbildung 9 Average annual prevalence of bronchiectasis by race and sex, 2000 to 2007 (24)

Abbildung 8 zeigt, dass die Prävalenz der Erkrankung mit dem Alter zunimmt und ihren Höhepunkt zwischen dem 80. und 84. Lebensjahr hat. Sowohl Abbildung 8 als auch Abbildung 9 lassen einen höheren betroffenen Frauenanteil in jedem Alter und jeder Rasse erkennen. Kinder sind eher selten betroffen. Eine Studie jedoch zeigte, dass Kinder von Ureinwohnern in Industrieländern (USA, Australien und Neuseeland) ein erhöhtes Risiko für Non-CF-Bronchiektasien haben (25). Die Prävalenz in Yukon Kuskokwim Delta, Alaska hat sich bei einheimischen Kindern zwischen 1940 und 1980 nicht verringert (siehe Abbildung 10) (26).

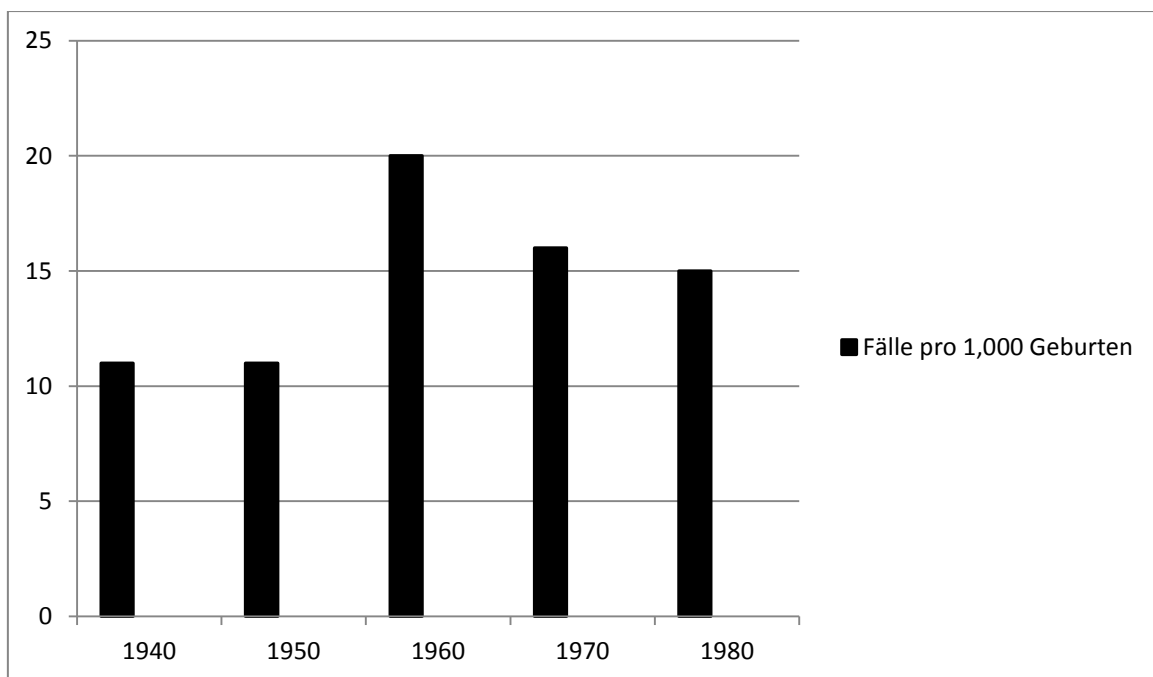


Abbildung 10 Prevalence of bronchiectasis (cases/1,000 births) in YK (26)

Diese hohe Prävalenz ist wahrscheinlich das Ergebnis von vielen respiratorischen Infekten im jungen Alter und hat nichts mit geographischen Prädispositionen oder der Rasse zu tun. Gründe für diese hohe Anzahl an respiratorischen Infektionen sind Isolation der Einheimischen, Armut, überfüllte Haushalte und einfache Lebensbedingungen (26).

In einer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie konnte bewiesen werden, dass Bronchiektasien die Mortalität bei COPD erhöhen. Wie in Abbildung 11 zu sehen, sind Patienten mit COPD und Bronchiektasien signifikant die Sterberate höher als bei denjenigen ohne Bronchiektasien (27). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2005 hat die

Inzidenz von Personen unter 15 Jahren in Neuseeland auf 3,7 pro 100.000 jährlich geschätzt (28).

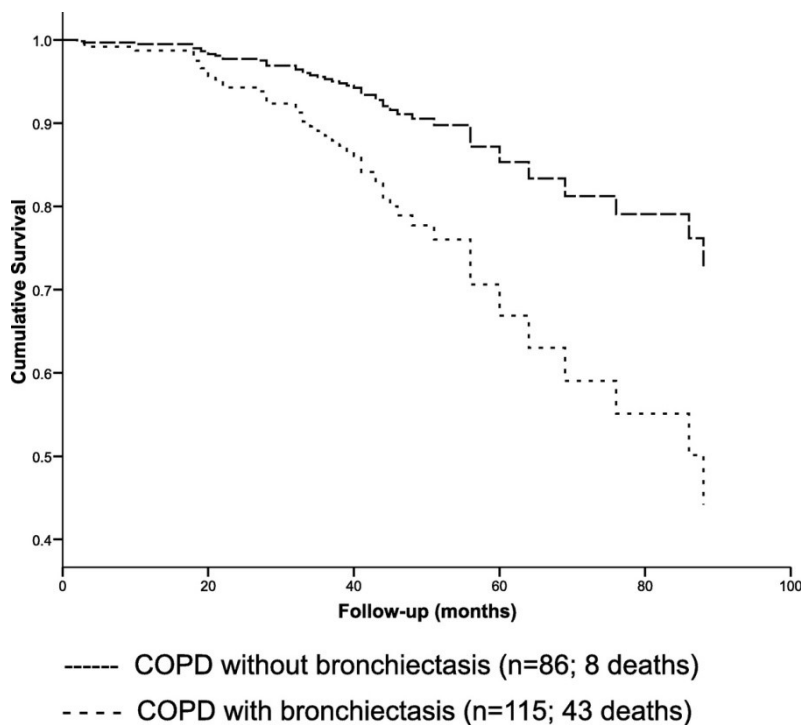


Abbildung 11 Kaplan-Meier survival curves for the groups, with and without bronchiectasis (27)

2.2 Ätiologie

Heutzutage sind viele Erkrankungen bekannt die mit Bronchiektasien einhergehen können. Als eine der häufigsten zugrundeliegenden Erkrankungen ist hier die zystische Fibrose (Mukoviszidose) zu nennen. Dabei handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, verursacht durch Mutation eines Gens, das für die Kodierung des „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Proteins zuständig ist. Das Fehlen dieses Proteins führt zu einer Fehlfunktion der Chloridkanäle und damit verbunden zu zähflüssigem Schleim in den Bronchien, welcher ein optimaler Nährboden für Krankheitserreger wie *Pseudomonas aeruginosa* ist. Die Folgen sind chronischer Husten, rezidivierende Lungeninfekte und Bronchiektasien (29). Neben der zystischen Fibrose sind zahlreiche andere Erkrankungen bekannt, denen Bronchiektasien zugrunde liegen können. Tabelle 7 zeigt Beispiele für Non-CF Bronchiektasien.

Ätiologie	
Autoimmunerkrankungen	Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom
Zilienabnormitäten	Primär-ziliäre Dyskinesie
Chronisch-entzündliche Bindegewebsserkrankungen	Mounier-Kuhn-Syndrom Marfansyndrom William-Campbell-Syndrom
Hypersensitivität	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
Immunsuppression	Immunglobulinmangel HIV
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Morbus Crohn Colitis Ulzerosa
„Injury“	Pneumonie, Infektionen in der Kindheit Aspiration Rauchinhalation
Malignitäten	Stammzelltransplantation; Host-versus-Graft Chronisch-lymphatische Leukämie
Obstruktionen	Tumor
Andere	Alpha1-Antitrypsin-Mangel Yellow-Nail-Syndrom Young's Syndrom

Tabelle 7 Ätiologie von Non-CF-Bronchiektasien (30)

Jedoch kann die Ätiologie nicht immer geklärt werden. In einer aus dem Jahr 2000 durchgeführten Studie aus dem Vereinigten Königreich mit 150 erkrankten Patienten (u.a. CF) blieben trotz genauer Evaluation 53 Prozent als idiopathisch klassifiziert (31). In einer weiteren Studie waren es 26 Prozent (32). Nach Auswertung beider Studien war eine postinfektiöse Genese führend als Ursache der Bronchiektasien und zeigte sich für etwa ein Drittel der idiopathischen Fälle der ersten Studie verantwortlich.

2.3 Pathogenese

Sowohl bei angeborenen als auch bei erworbenen Bronchiektasien geht man zunächst von einer Schädigung der Bronchialwand als Ausgangssituation aus. Die folgenden körpervermittelten Reaktionen führen anschließend zu einem Teufelskreis, welcher erstmals 1986 von Cole PJ beschrieben wurde (33).

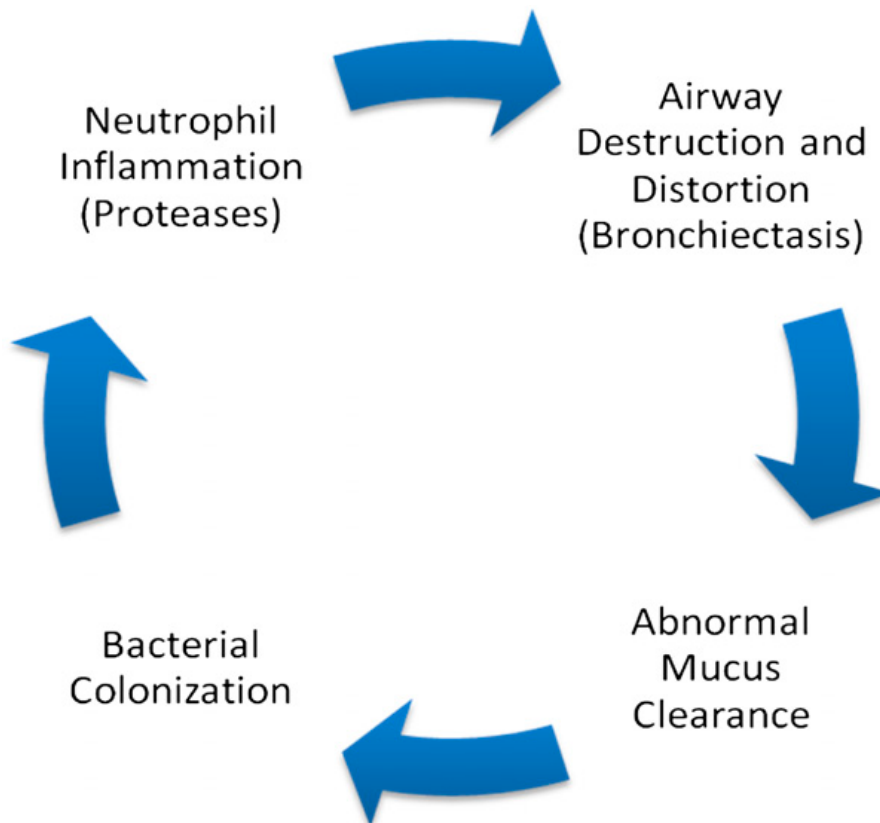


Abbildung 12 Vicious cycle hypothesis. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl 1986 (33)

Dieses Modell besagt, dass durch ein initiales Ereignis eine Atemwegsinfektion mit darauffolgender Lungeninfektion entsteht. Anschließend werden proinflammatorische Zytokine (Interleukine 6, Interleukine 8 und neutrophile Elastasen) freigesetzt welche Mediatoren bilden. Diese führen zu einer Schleimdrüsenhypertrophie und somit zu einer vermehrten Schleimproduktion. Die mukoziliäre Clearance wird geschädigt, die im physiologischen Zustand sowohl Schleim als auch Bakterien aus dem respiratorischen Trakt Richtung Rachen transportiert. Ist dies nicht mehr gewährleistet, können Bakterien und andere Keime infiltrieren und proliferieren. Die folgenden Infektionen verursachen Entzündungsreaktionen mit weiterer Schädigung des umliegenden Gewebes.

In diesen Lungenbereichen sind die Luftwege dann permanent entzündet, geschädigt und dilatiert (34).

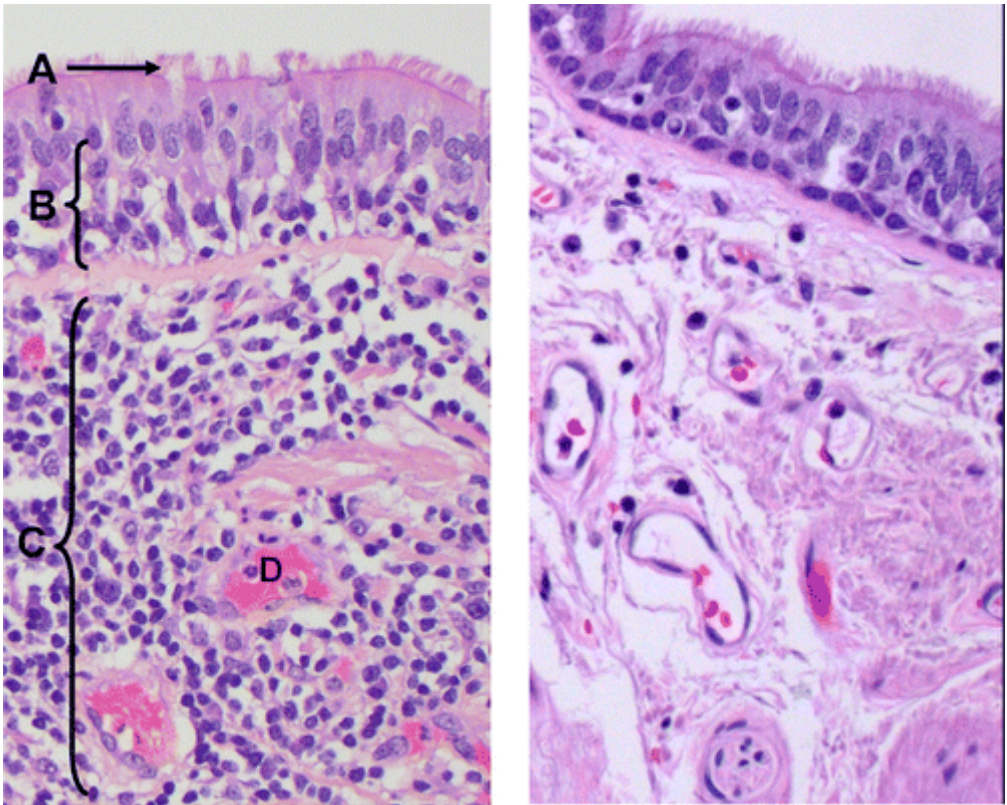


Abbildung 13 Hematoxylin and eosin stain of the bronchial wall in a patient with bronchiectasis (*left*) versus a normal subject (*right*). *A* = Pseudostratified columnar, ciliated epithelium; *B* = thickened epithelium with intraepithelial lymphocytes; *C* = submucosa with dense infiltrate of lymphocytes and plasma cells; *D* = blood vessel with reactive endothelial cells (30)

2.4 Diagnostik

Patienten mit Prädispositionen oder typischen Symptomen sollten diagnostisch auf Bronchiektasien untersucht werden. Oft besteht eine erhebliche Verzögerung zwischen dem Ausbruch von Symptomen und der Diagnose. Der Zeitpunkt der Diagnose hat therapeutische und prognostische Auswirkungen. Je eher die Diagnose gestellt wird, desto eher kann die jeweilige Therapie beginnen mit dementsprechend größerem Erfolg (35).

Symptome	Vorkommen
Husten	>90 %
Erhöhte tägliche Sputumproduktion	70-96 %
Hämoptysen	25-50 %
„Pleuritic chest pain“	19-46 %
Rhinosinusitis	33-73 %
Fatigue	73 %

Tabelle 8 Common symptoms and signs occurring in non-CF bronchiectasis I (35)

Zeichen	Vorkommen
„Finger clubbing“	2-3 %
Knistern	69-73 %
Keuchen	21-34 %

Tabelle 9 Common symptoms and signs occurring in non-CF bronchiectasis II (35)

Die hochauflösende Thorax-Computertomographie hat sich heutzutage als beste Methode zur radiologischen Diagnosestellung bewährt und ist somit Gold-Standard (36). In der Bildgebung sind dilatierte Bronchien, mit einem größeren Durchmesser als die begleitenden Arterien zu sehen (Siegelring-Phänomen). Je nach Größendifferenz werden verschiedene Krankheitsgrade differenziert (37). Ein weiteres Merkmal ist die fehlende Verjüngung des Bronchus in der Peripherie (38,39).



Abbildung 14 Computertomographische Kriterien für die Diagnose „Bronchiektasen“. Durchmesser des Bronchus größer als begleitende Pulmonalarterie (kleiner Kreis), fehlende Verjüngung des Bronchus in der Peripherie (großer Kreis) (38).

Verteilungsmuster	Differentialdiagnosen
Fokal	<ul style="list-style-type: none"> • oberlappenbetont <ul style="list-style-type: none"> ○ zystische Fibrose ○ proximal: allergisch bronchopulmonale Aspergillose ○ postspezifisch • mittellappenbetont <ul style="list-style-type: none"> ○ nichttuberkulöse Mykobakterien ○ primäre Ziliendyskinesie • unterlappenbetont <ul style="list-style-type: none"> ○ Alpha1-Antitrypsin ○ idiopathisch
Diffus	<ul style="list-style-type: none"> • toxisch • Aspiration • Fremdkörper • Tumor

Tabelle 10 Verteilungsmuster von Bronchiektasien (40)

2.5 Therapie

Wie bereits oben beschrieben sind Bronchiektasien irreversibel und somit ist das primäre Ziel bei der Behandlung, zum einen die Verbesserung der klinischen Symptomatik (Verbesserung der Lebensqualität) und zum anderen die Prävention vor einer Progression. Im Vordergrund steht das Aufspüren von möglichen Ursachen, um diese gezielt zu behandeln und einen dementsprechend besseren Erfolg zu erzielen. Nicht selten sind diese Ursachen aber unbekannt (idiopathische Bronchiektasien) (41).

Weitere Therapieziele sind:

1. die Zunahme der mukoziliären Clearance beziehungsweise Sekret Drainage
2. die Behandlung der Infektion
3. die Therapie der Atemwegsobstruktion
4. die Behandlung der chronischen, progressiven Entzündung (42).

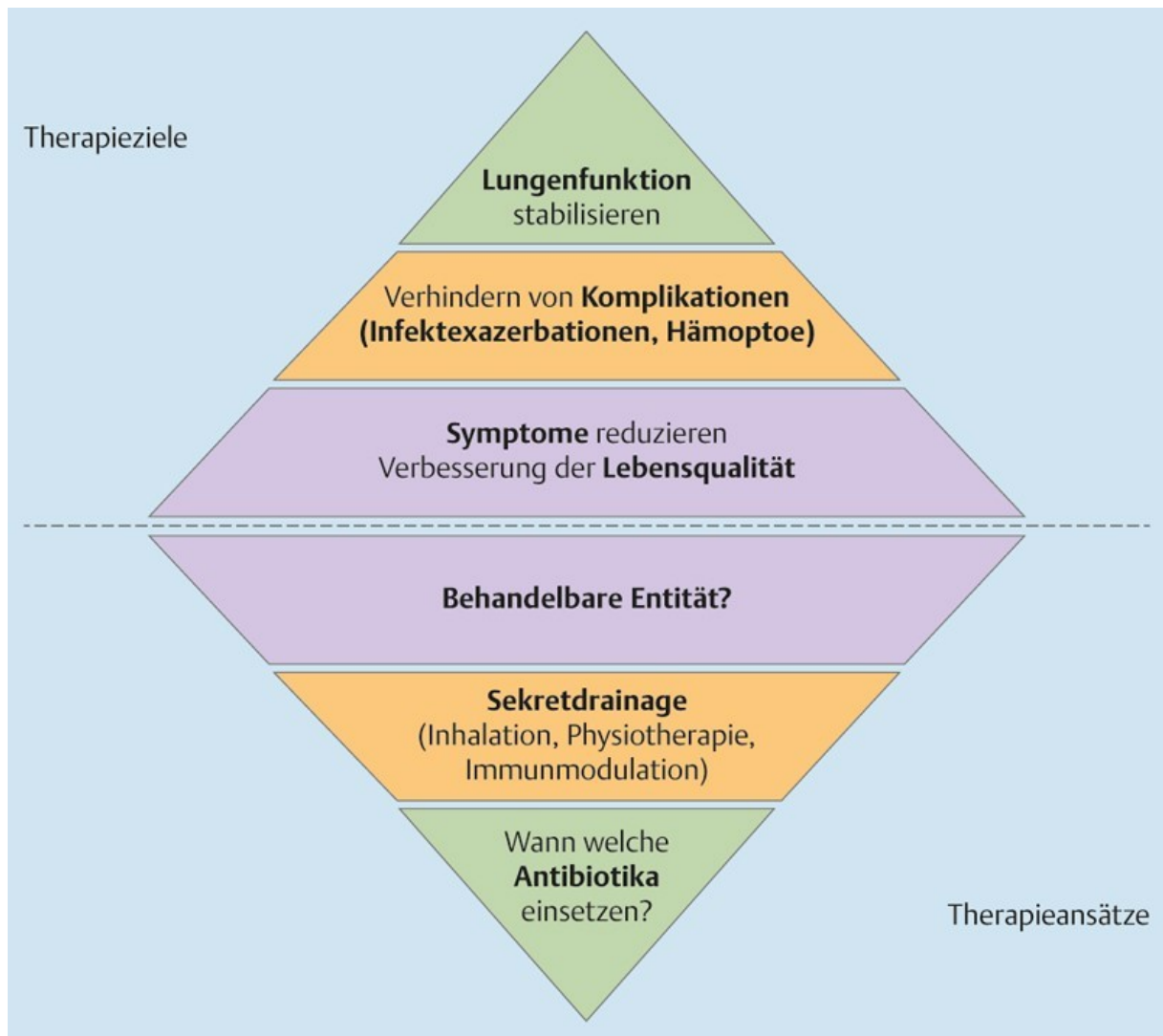


Abbildung 15 Therapieziele und Therapieansätze bei Bronchiektasien (38)

2.5.1 Operation

Die einzige kurative Behandlung der Bronchiektasien ist die chirurgische Resektion der betroffenen Stelle. Vorausgesetzt, es handelt sich um einen einseitig lokalisierten Bereich der Lunge und bestimmte andere krankheitsauslösende Grundursachen konnten vorher ausgeschlossen werden (41). Je früher eine Komplettresektion stattfindet, desto besser ist das Ergebnis (43).

2.5.2 Sekret drainage

Die mukoziliäre Clearance ist bei Bronchiektasien gestört. Um diesen Teil des Circulus vitiosus (siehe Abbildung 12) zu durchbrechen werden verschiedene Maßnahmen durchgeführt. Dazu gehören Physiotherapie, Inhalationstherapien und immunmodulatorische Ansätze (38).

2.5.3 Bronchopulmonale Physiotherapie

Die Physiotherapeutischen Maßnahmen sind ein wichtiger Bestandteil bei der Therapie. Es gibt sowohl aktive als auch passive (z.B. Lagerungsdrainage) Techniken, die sich jedoch von Institut zu Institut und bei verschiedenen Physiotherapeuten unterscheiden können (44).

2.5.4 Atemwegshydration und Mukolytika

Neben der Physiotherapie ist die meistangewendete Methode die Atemwegshydration mit hyperosmolaren Substanzen. Die häufigste, billigste und am besten untersuchte Substanz ist die hypertone Kochsalzlösung. Es ist bekannt, dass bei Inhalation die mukoziliäre Clearance verbessert wird, indem die Atemwegsoberflächen mit Wasser angereichert werden (Rehydration) und somit der Schleim mobilisierbar wird (45). Zusätzlich haben zahlreiche Studien herausgefunden, dass die hypertone Kochsalzlösung Auswirkungen auf die inflammatorische Antwort innerhalb der Atemwege hat und dass sie auf bestimmten Ebenen die proinflammatorischen neutrophilen Chemokine und Interleukin 8 positiv beeinflussen kann (46). Außerdem besitzt sie zusätzlich immunmodulatorische Eigenschaften durch welche sie inflammatorische Zytokine aus Glykosaminyglykan-Brücken des Mukus herauslösen kann, damit diese durch Proteolyse wieder abgebaut werden können (38).

Die Idee hinter Mukolytika ist die Reduktion der Viskosität des Schleimes (47). N-Acetylcystein (NAC), ein Thiol-Derivat, bewirkt bei direktem Kontakt mit Schleim (in-vitro) zu einer Reduzierung der Viskosität und Elastizität. Jedoch führt es bei Inhalation, aufgrund seiner sehr säurehaltigen Eigenschaft (pH=2,2), zu Atemwegsirritationen, Husten und Bronchospasmen (48). Aerolisierte Dornase alpha (auch DNase genannt) verbessert die Lungenfunktion (FEV1) und verringert die Hospitalisation bei Patienten mit CF, hat aber keine Wirkung bei Non-CF-Patienten (49,50). Bromhexin scheint der einzige Wirkstoff dieser Klasse zu sein, der einen gewissen positiven Effekt bei der Behandlung von Exazerbationen von CF-Bronchiektasien hat (51). Insgesamt werden Mukolytika bei Non-CF-Bronchiektasien aber nicht empfohlen, da die Wirksamkeit im Vergleich zu CF-Patienten gering sein dürfte (52). Unklar ist, ob der Unterschied dadurch besteht, dass Non-CF-Patienten meist älter sind und somit einen schwächeren Hustenstoß zur Sekretmobilisation haben oder weil Bronchiektasien bei Non-CF-Patienten eher basal lokalisiert sind (38).

2.5.5 Antiinflammatorische und Immunmodulatorische Therapie

Ein weiterer Schritt den Circulus vitiosus zu unterbrechen ist die Unterbindung der neutrophilen Inflammation. Zwei dafür häufig verwendete Wirkstoffe sind die Makrolide und die Steroide (38).

2.5.6 Kortikosteroide

Inhalative Kortikosteroide können in hohen Dosen bei Non-CF-Bronchiektasien zu einer verringerten Produktion von Sputum bzw. zu einer Verringerung der darin enthaltenen Entzündungszellen führen (53, 54), erzielen aber keine Verbesserung der Lungenfunktion wie z.B. die Einsekundenkapazität (FEV_1) oder Reduktion von Exazerbationen (55). Bei zusätzlich asthmatischer Komponente können inhalative Steroide allerdings indiziert sein. Auch systemische Kortikosteroide zeigten keine wesentliche Besserung von Lungenfunktion oder Exazerbationsrate. Hier überwiegen eher die unerwünschten Nebeneffekte (Katarakt, Osteoporose, Diabetes, Hypertonie) als dass sie einen Vorteil mit sich bringen (30).

2.5.7 Makrolide

Neben den antibiotischen Eigenschaften üben Makrolide ebenfalls immunmodulatorische Wirkungen auf den Körper aus, ohne das Immunsystem zu unterdrücken (56). Zu den immunmodulatorischen Wirkungen gehören:

- Reduktion der Mukusproduktion
- Hemmung der Biofilmproduktion
- Suppression inflammatorischer Mediatoren
- Herabmindern der Leukozytenherstellung und –funktion (57,56).

In einer randomisierten-kontrollierten Studie mit 83 Teilnehmern konnte festgestellt werden, dass die Gruppe mit Makroliden gegenüber der Gruppe mit Placebo signifikant weniger infektiöse Exazerbationen erleidet und eine bessere Lebensqualität empfindet. Zu berücksichtigen sind aber die potenziellen entstehenden Antibiotikaresistenzen, vor allem bei Monotherapie (58).

2.5.8 Antibiotika

Antibiotika allgemein bilden den Grundstein bei der Therapie von akuten Exazerbationen und sind ein wichtiger Bestandteil der Prophylaxe zur Prävention akuter Ereignisse. Sputumproben für mikrobiologische Kulturen sollten zu verschiedenen Zeitpunkten gesammelt werden, um eine gezielte antibiotische Therapie zu ermöglichen. Kolonisationen eines bestimmten Mikroorganismus werden als chronisch gewertet, wenn dieser dreimal oder öfter aufeinanderfolgend innerhalb eines halben Jahres in getrennten Kulturen festgestellt wurde (34).

Antibiotika werden in folgenden Szenarien verabreicht:

- Eradikation von Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa* und/oder MRSA)
- Suppression chronisch-bakterieller Kolonisationen
- Behandlung von Exazerbationen.

Das Ergebnis einer antibiotischen Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Bei leichten bis moderaten Bronchiektasien mit erst kürzlich akquiriertem Keim kann eine antibiotische Eradikation oft erfolgreich sein, wohingegen bei ausgedehnten Bronchiektasien mit länger bestehender Keimkolonisation ein Eradikationsversuch oft nicht mehr zum Ziel führt (44).

Derzeit gibt es wenige randomisierte-klinische Studien mit Placebo-kontrollierten Gruppen die eine Wirksamkeit antibiotischer Therapien bei Exazerbationen von Kindern und Erwachsenen beweist. Die aktuellen Leitlinien für non-CF Bronchiektasien der British Thoracic Society empfehlen eine prompte Therapie mit Antibiotika bei Patienten mit vorhandenen Exazerbationen (mit Verschlechterung über mehrere Tage) und bei gleichzeitig schlimmer werdenden lokalen Symptomen (u.a. Husten, vermehrtes Sputum mit Änderung der Viskosität, Hämoptysen, Atembeschwerden). Oft werden hohe Dosen benötigt. 14 Tage ist die empfohlene Therapiedauer bei oralen Antibiotika. Intravenöse Antibiotika werden zum Beispiel dann benötigt wenn es zu keiner Besserung unter oraler Therapie kommen sollte. Die Wahl der Antibiotika sollte nach einer lokalen oder nationalen Leitlinie erfolgen, basierend auf einem antimikrobiologisches Anfälligkeits- bzw. Resistenzmuster (35). Tabelle 11 zeigt häufig benutzte Antibiotika bei bekannten Keimen.

Bakterienwachstum im Sputum	Empfohlene Antibiotika
Haemophilus influenza Typ B	Amoxicillin 1 g tds for 2 weeks, Doxycycline 100 mg bd × 2/52
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin 750 mg BD for 2 weeks If no response or resistant to above, consider IV alternatives for 2 weeks: Ceftazidime 2 g tds for 2 weeks IV, Piperacillin/Tazobactam 4.5 g tds IV or Meropenem 1 g tds IV
Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin 1 g tds for 2 weeks
Moraxella catarrhalis	Augmentin 625 mg tds for 2 weeks or Ciprofloxacin 500 mg BD for 2 weeks
Staphylococcus aureus	Flucloxacillin 1 g qds for 2 weeks

Tabelle 11 Suggested antibiotic regimes based on sputum microbiological profile (35)

Bei Patienten mit Zystischer Fibrose und Pseudomonas-Kolonisation ist die inhalative Antibiotikatherapie seit Jahren etabliert. Sie hat den Vorteil, dass sie eine hohe Wirkstoffkonzentration intrabronchial erreicht und gleichzeitig deutlich weniger Nebenwirkungen verursacht als systemische Antibiotika. Die Anwendung bei Non-CF-Patienten könnte ebenfalls eine sinnvolle Alternative sein, ist aber aufgrund der limitierten Datenlage von internationalen Fachgesellschaften nur in ausgewählten Indikationen empfohlen (59).

3 Material und Methoden

3.1 Hauptfragestellungen

Fragestellung I

Wie hoch ist die Prävalenz von CT-gesicherten Bronchiektasieerkrankungen in einem Kollektiv von Pseudomonas-positiven Non-Cf-Patienten?

Fragestellung II

Kann bei den Bronchiektasie-positiven Patienten signifikant häufiger eine vorbekannte Pseudomonaskolonisation (Pseudomonas-Nachweis in den vorangegangenen zwei Jahren) nachgewiesen werden?

3.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 383 Patienten mit positivem respiratorischen Nachweis auf Pseudomonas aeruginosa untersucht, deren Daten vom Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin und vom Labor für Infektiologie und Mikrobiologie des Instituts für Innere Medizin am LKH Graz bereitgestellt wurden. Zeitraum der Erfassung 1. Januar 2011 bis 31. Juni 2012.

3.3 Datenerfassung

Die Datenerhebung erfolgte aus einer Passwort-geschützten Datenbank an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Pneumologie. Zur ergänzenden Datensammlung wurde open-MEDOCS (Steiermärkisches medizinisch-pflegerisches Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk) verwendet. Die Daten wurden stets vertraulich behandelt und zur weiteren statistischen Aufarbeitung anonymisiert.

3.4 Erhobene Parameter

Aus den oben genannten Quellen wurden mehrere verschiedene Parameter aus der Datenbank für den jeweiligen Patienten erhoben und in eine Excel-Datei übernommen. Diese Daten wiederum wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 21) bearbeitet und analysiert.

Zur Person

- Geburtsdatum und Alter
- Geschlecht
- Möglicher Exitus letalis

Bronchiektasien im CT

- Bei Vorhandensein der Bildgebung: ob Bronchiektasien zu sehen sind und wenn ja, welcher Krankheitsgrad. CT-Bilder, die vor 2010 (n=8) erstellt wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Staphylococcus aureus

- Mögliche Ko-Infektion mit Staphylococcus aureus.

Nachweis

- Stationärer oder ambulanter Aufenthalt des Patienten.

Pneumonie

- Erworbene Pneumonie während des Aufenthalts.

Weitere Erkrankungen und Risikofaktoren

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Maligne (nicht hämatologische) Erkrankungen
- Hämatologische Erkrankungen
- Diabetes Mellitus
- Neutropenie
- Nikotinabusus
- HIV
- Medikamentöse Immunsuppression

Die Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wurden aus Arztbriefen und Pflegedokumentationen entnommen.

Hospitalisation

- Vorherige Hospitalisation in den letzten 6 Monaten

Intensive care units

- Aufenthalt auf der Intensivstation.

Intubation/Tracheostoma

- Patienten, die beim Aufenthalt intubiert waren oder ein Tracheostoma hatten.

Lokalisation von Pseudomonas aeruginosa, Ort der Probeentnahme

- Sputum
- Rachen
- Bronchiallavage
- Trachealsekret
- Tubussekret/Tracheostoma
- Pleurapunktat

Die Sensibilitäts- bzw. Resistenzmuster aus den vorliegenden Antibiogrammen wurden dokumentiert. Manche Antibiotika wirkten intermediär. Diese wurden bei den Ergebnissen den Resistenzen hinzugezählt. Jedoch wurden nicht alle Antibiotika bei jedem einzelnen Fall getestet. Die gängigen auf Resistenz getesteten Antibiotika im Labor für Infektiologie und Mikrobiologie des Instituts für Innere Medizin am LKH Graz waren:

- Amoxicillin (AM)
- Augmentin = Amoxicillin + Clavulansäure (AUG)
- Piperacillin + Tazobactam (PT)
- Cefuroxim (CXM)
- Cefotaxim (CTX)
- Ceftazidim (CAZ)
- Cefepim (FEP)
- Imipenem (IPM)
- Meropenem (MEM)
- Gentamicin (GM)
- Tobramycin (TOB)

- Amikacin (AN)
- Trimethoprim + Sulfonamid (SXT)
- Ciprofloxacin (CIP)
- Levofloxacin (LEV)
- Tigecyclin (TIG)
- Cefoxitin (FOX)
- Tetrazyklin (TE)
- Cefalexin (CFN)
- Aztreonam (ATM)
- Ertapenem (ERT)
- Doripenem (DORI)

Seltener und meist nur bei CF-Patienten wurden folgende Antibiotika untersucht (aufgrund von Nachforderungen):

- Moxifloxacin (MOXI)
- Fosfomycin (FOS)
- Colistin (CL)
- Cefazolin (CZ)
- Ceftriaxon (CRO)
- Linezolid (LI)
- Cefpodoxim (CPD)

Die untersuchenden Antibiotika vom Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Graz waren:

- Amikacin (AN)
- Augmentin = Amoxicillin + Clavulansäure (AUG)
- Ampicillin (AMP)
- Aztreonam (ATM)
- Cefepim (CAZ)
- Cefotaxim (CTX)
- Ceftazidim (CAZ)
- Cefuroxim (CXM)
- Ciprofloxacin (CIP)

- Ertapenem (ERT)
- Gentamicin (GM)
- Imipenem (IPM)
- Levofloxacin (LEV)
- Meropenem (MEM)
- Piperacillin + Tazobactam (PT)
- Tobramycin (TOB)

Außerdem wurden am Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin Graz Antibiotika-Kombinationstestungen durchgeführt:

- Ciprofloxacin + Colistin (CPC)
- Colistin + Ciprofloxacin (CSC)
- Ceftazidim + Amikacin (CZA)
- Ceftazidim + Fosfomycin (CZF)
- Ceftazidim + Tobramycin (CZT)
- Fosfomycin + Ceftazidim (FOC)
- Fosfomycin + Meropenem (FOM)
- Meropenem + Amikacin (MRA)
- Meropenem + Tobramycin (MRT)
- Tobramycin + Ceftazidim (TBC)
- Tobramycin+ Meropenem (TOM)
- Meropenem + Fosfomycin (MRF)

Bronchiektasien-Krankheitsgrade

Das Bewertungssystem der verschiedenen Krankheitsgrade von Bronchiektasien ist in Tabelle 12 zu sehen. Dies wurde analog den Empfehlungen der European Respiratory Society angewandt (37).

Schweregrad	1	2	3
Kriterien	Durchmesser der dilatierten Bronchien leicht größer als der Durchmesser des begleitenden Gefäßes	Durchmesser der dilatierten Bronchien 2-3 fach größer als der Durchmesser des begleitenden Gefäßes	Durchmesser der dilatierten Bronchien >3 größer als der Durchmesser des begleitenden Gefäßes

Tabelle 12 Kriterien des Krankheitsgrades von Bronchiektasien

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mittels SPSS (Version 21) der Firma IBM. Der Fokus lag dabei auf der deskriptiven Statistik der Daten. Zur Bestimmung der Korrelationsstärke wurde der Pearson-Koeffizient bestimmt. Ergebnisse wurden bei einem p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurde im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 30.06.2012 *Pseudomonas aeruginosa* am Landeskrankenhaus Graz bei 383 Personen aus respiratorischen Sekreten nachgewiesen. 289 Patienten im Jahr 2011 und 94 Patienten im ersten Halbjahr des Jahres 2012. Bei 57 handelte es sich um Personen mit bekannter zystischer Fibrose. Der älteste Patient war 90 Jahre alt, der jüngste 3 Monate.

Patienten	383
Geschlecht	Männlich 239(62,4%) Weiblich 144 (37,6%)
Alter	49,8 Jahre (SD ± 26,4)
Durchschnittsalter männlich	51,5 Jahre (SD ± 23)
Durchschnittsalter weiblich	47,1 Jahre (SD ± 26,5)

Tabelle 13 Geschlecht und Alter des Gesamtkollektivs

Altersgruppen des Gesamtkollektivs	Anzahl der Patienten pro Altersgruppe n=383	Prozentualer Anteil pro Altersgruppe
< 20 Jahre	78	20,4%
20 – 40 Jahre	49	12,8%
40 – 60 Jahre	71	18,5%
60 – 80 Jahre	151	39,4%
> 80 Jahre	34	8,9%

Tabelle 14 Patientenverteilung nach Altersgruppe

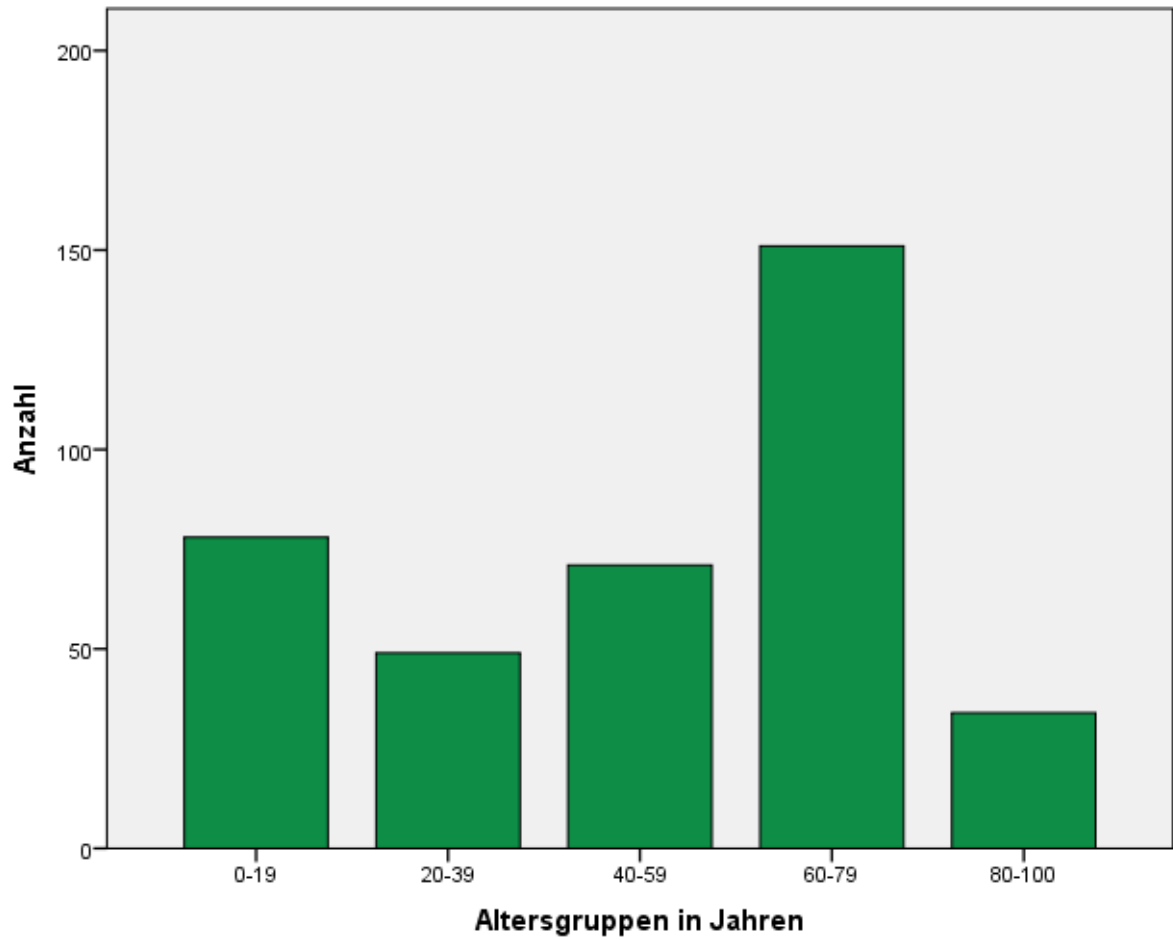


Abbildung 16 Altersgruppen in Jahren

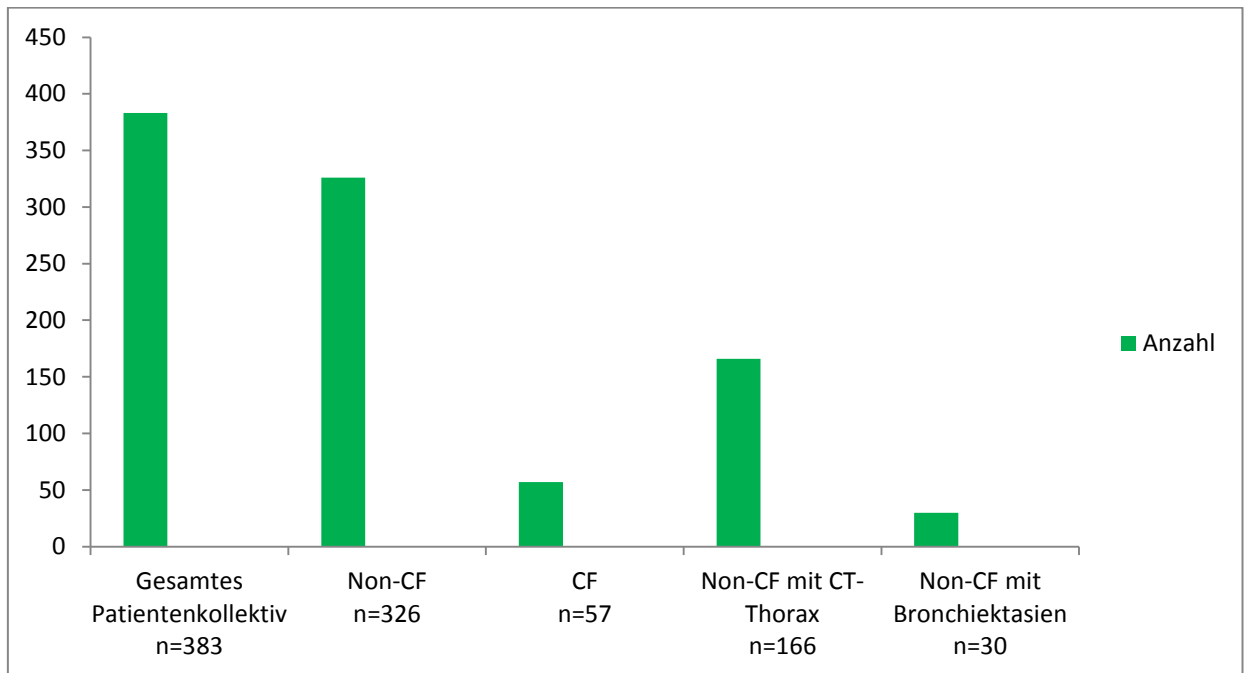


Abbildung 17 Patientengruppen

Abbildung 17 zeigt die verschiedenen Patientengruppen die in dieser Arbeit untersucht wurden. Da in dieser Arbeit speziell die Non-CF Patienten (n=326) zu betrachten sind, wird der Anteil der Patienten mit CF in den folgenden Ergebnissen nicht mit einberechnet. Nur bei Vergleichen mit Non-CF-Patienten (siehe 4.4.1) wurde auf die Daten zurückgegriffen. Von den insgesamt 326 Patienten waren bei 160 Personen keine CT-Bilder des Thorax innerhalb der Krankenhäuser der Steiermärkischen Krankenanstaltsgesellschaft aus den Jahren ab 2010 vorhanden. Bei 8 weiteren Personen lag eine Bildgebung vor, welche jedoch vor 2010 erstellt wurde. Um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen Patienten mit nachgewiesenen Bronchiektasien bzw. Patienten ohne Bronchiektasien machen zu können, wurden nur Patienten mit verwertbarer Bildgebung in die Auswertung miteinbezogen. Somit verblieben 158 Patienten bei denen eine klare Aussage bezüglich des Vorhandenseins von Bronchiektasien getroffen werden konnte.

4.2 Begleiterkrankungen

Bronchiektasien

Bei 30 Patienten konnten Bronchiektasien diagnostiziert werden. Dies ist ein Anteil von 19% der 158 Non-CF-Patienten mit CT-Thorax.

Non-CF-Patienten mit Bronchiektasien	30
Geschlecht	Männlich 20 (66,7%) Weiblich 10 (33,3%)
Alter	62,3 Jahre (SD ± 17,3)
Durchschnittsalter männlich	63 Jahre (SD ± 18,4)
Durchschnittsalter weiblich	66,8 Jahre (SD ± 15,5)

Tabelle 15 Geschlecht und Alter der Non-CF-Patienten mit Bronchiektasien

27 Patienten hatten Bronchiektasien des Krankheitsgrades 1. Bei einer Person konnte Grad 2 festgestellt werden und bei 2 weiteren Grad 3. Weitere Begleiterkrankungen sind in Tabelle 16 dargestellt.

Begleiterkrankung	Patienten ohne Bronchiektasien n=128	Patienten mit Bronchiektasien n=30	Chi-Quadrat
COPD	41 (32%)	14 (46,7%)	0,13
Pneumonie	35 (27,3%)	11 (36,7%)	0,324
Herzinsuffizienz	27 (21,1%)	7 (23,3%)	0,79
Niereninsuffizienz	36 (28%)	9 (30%)	0,84
Diabetes mellitus	25 (19,5%)	6 (20%)	0,95
Maligne hämatologische Erkrankungen	18 (14,1%)	5 (16,7%)	0,72
Maligne nicht-hämatologische Erkrankungen	35 (27,3%)	11 (36,7%)	0,31

Tabelle 16 Begleiterkrankungen bei Patienten mit und ohne Bronchiektasien

4.3 Weitere Faktoren

In Tabelle 17 sind die weiteren untersuchten Faktoren innerhalb der Gruppe ohne Bronchiektasien (n=128) und der Gruppe mit Bronchiektasien (n=30) zu sehen.

	Patienten ohne Bronchiektasien n=128	Patienten mit Bronchiektasien n=30
Nikotinabusus	40 (31,25%)	6 (20%)
Immunsuppression	16 (12,5%)	9 (30%)
ICU	71 (55,5%)	7 (23,3%)
Intubation/Tracheostoma	70 (54,7%)	7 (23,3%)
Staph. Aureus	10 (7,8%)	3 (10%)
Hospitalisation	81 (63,3%)	22 (73,3%)
Exitus letalis	40 (31,3%)	7 (23,3%)
HIV	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 17 Weitere Faktoren

Lokalisation

Die Proben für den Nachweis entstammten aus verschiedenen Lokalisationen. Am häufigsten wurden sie aus dem Sputum (66mal) und aus Trachealsekreten (51mal) entnommen. 41 Proben stammten aus Bronchiallavagen.

Häufigkeit des Nachweises

Zusätzlich wurde notiert, wie oft *Pseudomonas aeruginosa* bei den einzelnen Patienten diagnostiziert wurde. Um Fragestellung II beantworten zu können wurde die Gruppen mit Bronchiektasien (n=30) und die Non-CF-Gruppe mit vorhandenen CT-Thorax-Bildern aber ohne nachweisbaren Bronchiektasien (n=128) verglichen (siehe Tabelle 18).

	Anzahl mit einmaligen Nachweisen	Anzahl mit mehrmaligen Nachweisen
Ohne Bronchiektasien n = 128	77 (60,2%)	51 (39,8%)
Mit Bronchiektasien n = 30	15 (50%)	15 (50%)

Tabelle 18 Nachweishäufigkeit zwischen Bronchiektasiengruppe und Non-Bronchiektasiengruppe

Der berechnete p-Wert von 0,301 zeigt keine signifikante Korrelation.

Besondere Erkrankungen

Neben den Begleiterkrankungen und den anderen untersuchten Faktoren wurden, falls vorhanden, besondere Erkrankungen zusätzlich dokumentiert (siehe Tabelle 19).

Besondere Erkrankungen	
5x Asphyxie	3x IRDS
2x Myotubuläre Myopathie	2x Tetraparese
2x univentrikuläres Herz	1x Tetraplegie
1x Campomele-Dysplasie mit Tracheomalazie	1x Criss-Cross-Herz
1x Crouzon-Syndrom	1x Duchenne Muskeldystrophie
1x Dravet-Syndrom	1x Fallot'sche Tetralogie
1x Griscelli-Syndrom	1x FIRES-Syndrom
1x AV-Malformation	1x Hyperinsulinismus unklarer Genese
1x Marfansyndrom	1x Mekoniumaspiration
1x Morbus Hunter	1x Morbus Pompe
1x kongenitaler Hydrozephalus	1x Osteosarkom
1x Pierre-Robin-Syndrom	1x totale Lungenvenenfehlöffnung
1x Kartagener Syndrom	1x Mounier-Kuhn-Syndrom
1x oto-palato-digitales Syndrom	1x Leberzirrhose

Tabelle 19 Besondere Erkrankungen

4.4 Antibiotikaresistenzen

Insgesamt wurde *Pseudomonas aeruginosa* bei den Patienten auf 44 verschiedene Antibiotika und Antibiotikakombinationen getestet. Tabelle 20 zeigt die Anzahl der jeweiligen Tests mit Resistenzen und Sensitivitäten. Hierfür wurden auch auf Daten der Patienten ohne CT-Thorax zurückgegriffen (n=326). Antibiotika die eine zu geringe Anzahl an Tests aufweisen (<30) wurden aufgrund der zu fehlenden Signifikanz nicht in die Tabelle übernommen. Diese waren Penicillin (P), Rifampicin (RA), Colistin (CL), Cefazolin (CZ), Ceftriaxon (CRO), Linezolid (LI), Cefpodoxim (CPD), Ciprofloxacin + Colistin (CPC), Colistin + Ciprofloxacin (CSC), Ceftazidim + Amikacin (CZA), Ceftazidim + Fosfomycin (CZF), Ceftazidim + Tobramycin (CZT), Fosfomycin + Ceftazidim (FOC), Fosfomycin + Meropenem (FOM), Meropenem + Amikacin (MRA), Meropenem + Tobramycin (MRT), Tobramycin + Ceftazidim (TBC), Tobramycin + Meropenem (TOM) und Meropenem + Fosfomycin (MRF). Die meisten Antibiotikakombinationen wurden nur bei Personen mit bekannter zystischer Fibrose getestet und sind somit für diese Arbeit irrelevant da kein Vergleich möglich ist.

In Tabelle 20 sind Resistenzen und Sensibilitäten aus der Non-CF-Gruppe (n=326) aufgelistet.

Antibiotikum	Anzahl der Tests	Anzahl der Resistenzen	Resistenzen in Prozent	Anzahl der Sensibilitäten	Sensibilitäten in Prozent
Tigecyclin (TIG)	60	60	100 %	0	0 %
Cefoxitin (FOX)	61	61	100 %	0	0 %
Tetrazyklin (TE)	72	72	100 %	0	0 %
Cefalexin (CFN)	53	53	100 %	0	0 %
Ampicillin (AM)	313	311	99,4 %	2	0,06 %
Augmentin (AUG)	324	321	99,4 %	2	0,06 %
Cefotaxim (CTX)	323	320	99,1 %	3	0,9 %
Ertapenem (ERT)	117	116	99,1 %	1	0,9%
Cefuroxim (CXM)	314	311	99 %	3	1 %
Trimethoprim + Sulfonamid (SXT)	198	195	98,5 %	3	1,5 %
Moxifloxacin (MOXI)	116	114	98,3 %	2	1,7 %
Aztreonam (ATM)	170	164	96,5 %	6	3,5 %
Doripenem (DORI)	69	8	11,6 %	61	88,4 %
Fosfomycin (FOS)	47	41	87,2 %	6	12,8 %
Meropenem(MEM)	323	72	22,3 %	251	77,7 %
Imipenem (IPM)	275	57	20,7 %	218	79,3 %
Levofloxacin (LEV)	215	35	16,3 %	180	83,7 %
Ciprofloxacin (CIP)	319	44	13,8 %	275	86,2 %
Piperacillin + Tazobactam (PT)	244	26	10,7 %	218	89,3 %
Ceftazidin (CAZ)	322	30	9,3 %	292	90,7 %
Cefepim (FEP)	322	25	7,8 %	297	92,2 %
Gentamicin (GM)	324	18	5,6 %	306	94,4 %
Amikacin (AN)	286	7	2,5 %	279	97,5 %
Tobramycin (TOB)	203	3	1,5 %	200	98,5 %

Tabelle 20 Antibiotikaresistenzen in der Gesamtheit

Tabelle 21 zeigt die jeweiligen Daten für die Gruppe mit Bronchiektasien (n=30).

Antibiotikum	Anzahl der Tests	Anzahl der Resistenzen	Resistenz in Prozent	Anzahl der Sensitivitäten	Sensitivitäten in Prozent
Augment (AUG)	30	30	100%	0	0 %
Cefuroxim (CXM)	29	29	100 %	0	0 %
Cefotaxim (CTX)	29	29	100 %	0	0 %
Aztreonam (ATM)	12	12	100 %	0	0 %
Ampicillin (AM)	21	21	100 %	0	0 %
Trimethoprim + Sulfonamid (SXT)	10	10	100 %	0	0 %
Moxifloxacin (MOXI)	8	8	100%	0	0 %
Tigecyclin (TIG)	4	4	100 %	0	0 %
Ertapenem (ERT)	10	9	90 %	1	10 %
Levofloxacin (LEV)	22	6	27,3 %	16	72,7 %
Meropenem(MEM)	30	6	20 %	24	80 %
Imipenem (IPM)	29	5	17,2 %	24	82,8 %
Piperacillin + Tazobactam (PT)	20	3	15 %	17	85 %
Ceftazidim (CAZ)	30	3	10 %	27	90 %
Cefepim (FEP)	30	3	10 %	27	90 %
Gentamicin (GM)	30	1	3,3 %	29	96,7 %
Ciprofloxacin (CIP)	30	4	3,3 %	26	86,7 %
Tobramycin (TOB)	22	0	0 %	22	100 %
Amikacin (AN)	29	0	0 %	29	100 %

Tabelle 21 Antibiotikaresistenzen der Gruppe mit Bronchiektasien

4.4.1 Vergleich der Resistenzen zwischen Non-CF-Patienten und CF-Patienten

Gibt es bei Patienten mit zystischer Fibrose im Vergleich zu Patienten ohne zytische Fibrose Differenzen bezüglich der Antibiotikaresistenz- bzw. sensibilität? Hierfür wurde sowohl auf die erhobenen Daten der 57 CF-Patienten als auch auf die Daten der Non-CF-Gruppe mit und ohne CT-Thorax (n=326) zurückgegriffen. In Tabelle 22 ist der Vergleich dargestellt.

Antibiotika	Resistent Non-CF		Sensibel Non-CF		Anzahl Non-CF insgesamt	Resistent CF		Sensibel CF		Anzahl CF insgesamt
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	
AUG	321	(99,4)	2	(0,6)	323	56	(100)	0	(0)	56
CXM	311	(99)	3	(1)	314	55	(100)	0	(0)	55
CTX	320	(99,1)	3	(0,9)	323	54	(96,4)	2	(3,6)	56
ATM	164	(96,5)	6	(3,5)	170	17	(32,7)	35	(67,3)	52
AM	311	(99,4)	2	(0,6)	313	56	(98,2)	1	(1,8)	57
SXT	195	(98,5)	3	(1,5)	198	53	(93)	4	(7)	57
LEV	35	(16,3)	180	(83,7)	215	13	(23,2)	43	(76,8)	56
MEM	72	(22,3)	251	(77,7)	383	11	(19,3)	46	(80,7)	57
IPM	57	(20,7)	218	(79,3)	275	5	(38,5)	8	(61,5)	11
PT	26	(10,7)	218	(89,3)	244	4	(7)	53	(93)	57
CAZ	30	(9,3)	292	(90,7)	322	7	(12,3)	50	(87,7)	57
FEP	25	(7,8)	297	(92,2)	322	7	(12,5)	49	(87,5)	56
GM	18	(5,6)	306	(94,4)	324	16	(28,6)	40	(71,4)	56
CIP	44	(13,8)	275	(86,2)	319	11	(19,3)	46	(80,7)	57
TOB	3	(1,5)	200	(98,5)	203	6	(10,5)	51	(89,5)	57
AN	7	(2,5)	279	(97,5)	286	6	(10,5)	51	(89,5)	57
DORI	8	(11,6)	61	(88,4)	69	3	(27,3)	8	(72,7)	11
FOS	41	(87,2)	6	(12,8)	47	38	(71,7)	15	(28,3)	53

Tabelle 22 Antibiotikaresistenzen – Vergleich zwischen Non-CF- und CF-Patienten

Die größte Differenz zwischen CF- und Non-CF-Patienten lag im Wirkstoff Aztreonam (ATM). In der Non-CF-Gruppe ergaben 96,5% der Tests eine Resistenz gegen das Antibiotikum, wohingegen es in der CF-Gruppe nur 32,7% waren. Dies ergibt eine Differenz von 63,8%. Die zweitgrößte Differenz (23%) war bei Gentamicin (GM) zu beobachten. 5,6% der Tests zeigen eine Resistenz bei Non-CF-Patienten im Vergleich zu 28,6% Resistenz in der CF-Gruppe. Die genannten Unterschiede waren hoch signifikant ($p < 0.001$). Auch bei Tobramycin zeigte sich eine hoch signifikante Differenz (9%) mit mehr

Resistenzen in der CF-Gruppe. Die Ergebnisse der restlichen Antibiotika-Vergleiche und das entsprechende berechnete Signifikanzniveau sind in Tabelle 23 dargestellt.

Antibiotikum	Resistenz Non-CF %	Resistenz CF %	Differenz	Chi-Quadrat
ATM	96,5	32,7	63,8	< 0.001
GM	5,6	28,6	23,0	< 0.001
IPM	20,7	38,5	17,8	0,13
DORI	11,6	27,3	15,7	0,16
FOS	87,2	71,7	15,5	0,057
TOB	1,5	10,5	9	< 0.001
AN	2,5	10,5	8	0,004
LEV	16,3	23,2	6,9	0,23
SXT	98,5	93	5,5	0,025
CIP	13,8	19,3	5	0,28
FEP	7,8	12,5	4,7	0,24
PT	10,7	7	3,7	0,41
CAZ	9,3	12,3	3	0,49
MEM	22,3	19,3	3	0,61
CTX	99,1	96,4	2,7	0,11
AM	99,4	98,2	1,2	0,39
CXM	99	100	1	0,47
AUG	99,4	100	0,6	0,35

Tabelle 23 Antibiotikaresistenzen von Non-CF- und CF-Patienten - Differenzwerte

4.4.2 Pseudomonas aeruginosa-Nachweise und Resistenzen

Gibt es signifikant häufiger Resistenzen bei Patienten mit mehrfachen Nachweisen von Pseudomonas aeruginosa im Vergleich zu Patienten mit nur einmaligem Nachweis des Bakteriums? Für die Berechnung wurden auf die Daten der Non-CF-Patienten mit CT-Thorax und ohne CT-Thorax zurückgegriffen (n=326).

Antibiotikum	einmalig res.		einmalig sens.		mehrmalig res.		mehrmalig sens.		Anzahl insgesamt	Chi-Quadrat
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)		
IPM	25	(15,3)	138	(84,7)	32	(28,5)	80	(71,5)	275	0,008
GM	5	(2,8)	180	(97,2)	13	(9,4)	126	(90,6)	324	0,01
DORI	2	(5,4)	35	(94,6)	6	(18,75)	26	(81,25)	69	0,084
MEM	35	(18,9)	150	(81,1)	37	(26,8)	101	(73,2)	323	0,92
AUG	183	(98,9)	2	(1,1)	138	(100)	0	(0)	323	0,22
PT	11	(8,8)	113	(91,2)	15	(12,5)	105	(87,5)	244	0,35
FEP	12	(6,5)	171	(93,5)	13	(9,4)	126	(90,6)	322	0,353
CIP	23	(12,5)	160	(87,5)	21	(15,4)	115	(84,6)	319	0,462
LEV	24	(17)	117	(83)	11	(14,9)	63	(85,1)	215	0,684
CAZ	16	(8,7)	167	(91,3)	14	(10,7)	125	(89,3)	322	0,685

Tabelle 24 P. aeruginosa-Nachweise und Resistenzen

Sowohl bei Imipenem ($p=0,008$) als auch bei Gentamycin ($p=0,01$) fanden sich signifikant häufiger Resistenzen in der Gruppe mit mehrmaligem Pseudomonas-Nachweis. Auch bei den meisten anderen Antibiotika (siehe Tabelle 24) zeigte sich ein entsprechender Trend, jedoch ohne statistische Signifikanz.

4.4.3 Hospitalisation und Resistenzen

Um einen Zusammenhang der Resistenzen in Abhängigkeit einer weiteren Hospitalisation innerhalb der letzten 6 Monate festzustellen wurden die Wirkstoffe der Non-CF-Gruppe ($n=326$) analysiert. Es zeigt sich bei keinen der untersuchten Antibiotika eine signifikante Korrelation. Lediglich Moxifloxacin ($p=0,078$) zeigt einen Trend Richtung Signifikanz (siehe Tabelle 25).

Wirkstoff	Vorherige Hospitalisation Insgesamt		Resistenzen Vorherige Hospitalisation		Resistenzen Vorherige Hospitalisation		Chi-Quadrat
	Nein	Ja	Nein		Ja		
AUG	123	200	123	(100%)	198	(99%)	0,27
CTX	124	199	122	(98,4%)	198	(99%)	0,31
AM	120	193	120	(100%)	191	(99%)	0,26
ERT	42	75	42	(100%)	74	(98,7%)	0,45
MEM	123	200	23	(18,7%)	49	(24,5%)	0,22
ATM	66	104	63	(95,5%)	98	(94,2%)	0,73
SXT	78	120	77	(98,7%)	118	(98,3%)	0,83
CIP	122	197	15	(12,3%)	29	(14,7%)	0,54
MOXI	46	70	44	(95,6%)	70	(100%)	0,078
TOB	78	125	0	(0%)	3	(2,4%)	0,17
FEP	123	199	8	(6,5%)	17	(8,5%)	0,51
LEV	84	131	13	(15,5%)	22	(16,8%)	0,8
CAZ	123	199	11	(8,9%)	19	(9,5%)	0,86
IPM	105	170	23	(21,9%)	34	(20%)	0,7
FOS	18	29	17	(94,4%)	24	(82,8%)	0,24
AN	108	178	2	(1,9%)	5	(2,8%)	0,61
GM	124	200	7	(5,6%)	11	(5,5%)	0,97
PT	94	150	11	(11,7%)	15	(10%)	0,68
DORI	31	38	5	(16,1%)	3	(7,9%)	0,29

Tabelle 25 Hospitalisation und Resistenzen

5 Diskussion

5.1 Einschränkungen dieser Arbeit

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie mit all ihren Vor- und Nachteilen. Es gab keine prospektiv kontrollierten Studienbedingungen. So war es z.B. nicht möglich vorher festzulegen welche Antibiotika getestet werden. Außerdem hatten nicht alle Patienten CT-Bilder und man war bei der Erhebung bestimmter Parameter (z.B. Begleiterkrankungen) auf Arztbriefe unterschiedlicher Qualität angewiesen.

Antibiotika welche im Gesamtkollektiv weniger als 30mal getestet wurden, wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Ebenso wurden die meisten Antibiotikakombinationen gestrichen, da diese nur bei Patienten mit zystischer Fibrose verwendet wurden.

Bei vielen der untersuchten Personen (n=160) lagen keine für die Diagnostik der Bronchiektasien notwendigen CT-Bilder vor.

5.2 Überprüfung der Fragestellung I

Aus dem Datenpool von 383 Patienten über einen Zeitraum von 1,5 Jahren (1. Januar 2011 – 30. Juni 2012) konnten bei einem Gesamtkollektiv von 158 Non-CF-Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis im respiratorischen Trakt und vorliegender Bildgebung bei 30 Personen Bronchiektasien nachgewiesen werden. Dies entspricht einem prozentuellen Anteil von 19 %.

Die Epidemiologie von *Pseudomonas aeruginosa*, ihre Pathogenitätsmechanismen als auch ihre genotypischen und phänotypischen Veränderungen in chronischen Infektionen wurden sonst überwiegend nur bei CF-Patienten untersucht. Für Non-CF-Bronchiektasien existieren sehr wenige Publikationen (60). Daher gibt es wenige veröffentlichte epidemiologische Zahlen über Non-CF-Bronchiektasien bei Personen mit nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa*-Kolonisationen. In einer deutschen Studie mit 87 Non-CF-Patienten mit Bronchiektasien konnte bei 63 Patienten eine positive Sputumkultur festgestellt werden. Das am häufigsten nachgewiesene Bakterium war *Pseudomonas aeruginosa* (n=43). Patienten mit diesem Keim hatten eine signifikant schlechtere Lungenfunktion (FEV₁ 38±21% vs. 65±22%; p=0,002) (61). Auch in anderen Studien (CF-Patienten inkludiert) war *Pseudomonas aeruginosa*, neben *Haemophilus influenzae*, der häufigste nachgewiesene Keim bei Patienten mit Bronchiektasien (62,63,64). Dies

unterstreicht die Wichtigkeit einer Untersuchung der Prävalenz für Bronchiektasien bei Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*.

5.3 Überprüfung der Fragestellung II

Für die Überprüfung dieser Fragestellung wurden Non-CF-Patienten mit (n=30) und ohne (n=128) nachweisbare Bronchiektasien verglichen (siehe Tabelle 18). Bei 51 Personen (39,8%) der 128 untersuchten Patienten ohne Bronchiektasien, wurde *Pseudomonas* mehrfach nachgewiesen. In der Gruppe mit Bronchiektasien fand man von insgesamt 30 Personen 15 Patienten mit mehrmaligem *Pseudomonas*-nachweis. Dies entspricht genau einem Anteil von 50%. Bei der Berechnung der Signifikanz erhält man $p=0,301$. Somit besteht keine signifikante Differenz.

5.4 Antibiotikaresistenzen- bzw. sensibilitäten

Pseudomonas aeruginosa ist eines der häufigsten Keime im respiratorischen Trakt bei Non-CF-Bronchiektasien. Bei Kolonisation dieses Bakteriums ist die Eradikation oder zumindest Suppression des Keimes das Ziel. Die richtige Wahl und Dauer der Einnahme des Antibiotikums ist entscheidend für den Verlauf der Therapie. Wichtig dabei ist auf mögliche Antibiotikaresistenzen zu achten die in manchen Wirkstoffgruppen bereits intrinsisch bestehen und sich in anderen schneller entwickeln können.

Es ist bereits seit langem bekannt, dass aufgrund verschiedener intrinsischer Resistenzmechanismen von *Pseudomonas aeruginosa* bei manchen Antibiotika nahezu in 100% Resistenzen bestehen (siehe Tabelle 2 + 3 und Abbildung 5). Zu ihnen gehören Substanzen aus der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika und der Fluorchinolone. Entnimmt man aus Tabelle 20 Vertreter beider Gruppen findet man folgende Resistenzen:

• Cefoxitin	100 % Resistenz	(β -Lactam-Antibiotika)
• Tigecyclin	100 % Resistenz	(Tetracycline)
• Tetracyclin	100 % Resistenz	(Tetracycline)
• Cefalexin	100 % Resistenz	(β -Lactam-Antibiotika)
• Ampicillin	99,4 % Resistenz	(β -Lactam-Antibiotika)
• Augmentin	99,4 % Resistenz	(β -Lactam-Antibiotika)
• Cefotaxim	99,1 % Resistenz	(β -Lactam-Antibiotika)
• Ertapenem	99,1 % Resistenz	(β -Lactam-Antibiotika)

- Cefuroxim 99 % Resistenz (β-Lactam-Antibiotika)
- Trimethoprim + Sulfonamid 98,5 % Resistenz (Diaminopyrimidine + Folsäureantagonist)
- Moxifloxacin 98,3 % Resistenz (Fluorchinolone)
- Aztreonam 95,2 % Resistent (β-Lactam-Antibiotika)
- Fosfomycin 87,2 % Resistenz (β-Lactam-Antibiotika)

13 der getesteten Antibiotika hatten sehr hohe Resistenzen aufzuweisen. Von diesen sind 9 aus der Gruppe der β-Lactam-Antibiotika, 2 Tetracycline, 1 Fluorchinolon und eine Antibiotikakombination bestehend aus einem Diaminopyrimidin und einem Folsäureantagonist.

Aztreonam imponierte insbesondere in der Non-CF-Gruppe durch hohe Resistenzraten, während in der CF-Gruppe eine noch akzeptable Sensibilität bestand (siehe Tabelle 20). Eigentlich würden wir uns durch höheren Antibiotikaverbrauch und vermehrte Hospitalisierung in der CF-Gruppe ein umgekehrtes Ergebnis erwarten, wie es auch für andere Antibiotika wie Gentamicin oder Tobramycin zu beobachten war. Wodurch diese Resistenzsituation bei Aztreonam zustande kommt ist noch unklar, aber auch in einer vorangegangenen Untersuchung unserer Gruppe kam es zu einem vergleichbaren Ergebnis.

Zu den gut wirksamen Antibiotika lassen sich folgende Wirkstoffe mit absteigender Sensibilität aus Tabelle 20 herauslesen:

- Tobramycin 100% Sensibilität (Aminoglykosid)
- Amikacin 97,5% Sensibilität (Aminoglykosid)
- Gentamicin 94,4% Sensibilität (Aminoglykosid)
- Cefepim 92,2% Sensibilität (β-Lactam-Antibiotika)
- Ceftazidim 90,7% Sensibilität (β-Lactam-Antibiotika)
- Tazobactam + Piperacillin 89,3% Sensibilität (β-Lactam-Antibiotika)
- Ciprofloxacin 86,2% Sensibilität (Fluorchinolone)
- Doripenem 88,4% Sensibilität (β-Lactam-Antibiotika)
- Levofloxacin 83,7% Sensibilität (Fluorchinolone)
- Imipenem 79,3% Sensibilität (β-Lactam-Antibiotika)
- Meropenem 77,7% Sensibilität (β-Lactam-Antibiotika)

Vergleicht man diese Wirkstoffe mit den Wirkstoffen aus Kapitel 1.5 (Pseudomonas aeruginosa – Therapie), so findet man alle zur Therapie von Pseudomonas aeruginosa empfohlenen Antibiotika (Cefepim, Ceftazidim, Imipenem, Meropenem, Tazobactam + Piperacillin) unter ihnen. Die Aminoglykoside Tobramycin, Amikacin und Gentamicin haben die besten Sensibilitätsraten gegen das Bakterium. Zwei weitere sensible Wirkstoffe sind die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Levofloxacin, wobei hier eine besondere Gefahr der schnellen Resistenzentwicklung besteht (65).

5.5 Schlussfolgerung

Non-CF-Bronchiektasien werden in den letzten Jahrzehnten, trotz bisher wenig dokumentierten epidemiologischen Zahlen, durch vermehrten Einsatz hochauflösender computertomographischer Bilder immer präsenter im klinischen Alltag. Sie sind das Ergebnis verschiedenster Ursachen und können die Lebensqualität stark beeinträchtigen (66). Gleichzeitige Infektionen des respiratorischen Trakts mit Pseudomonas aeruginosa führen zu einer weiteren Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit negativen Einwirkungen auf den Circulus vitiosus.

Auch über die Therapie von Non-CF-Bronchiektasien gibt es nur wenige gesicherte Daten. Das Erkennen der Ursache gehört zu den wichtigsten Ansatzpunkten, um eventuelle Behandlungsmöglichkeiten nicht zu übersehen.

In dieser Arbeit stellte sich eine hohe Prävalenz (19%) von Bronchiektasien unter Non-CF-Patienten mit Pseudomonas aeruginosa Infektion heraus, weshalb bei Nachweis dieses Keimes im respiratorischen Trakt frühzeitig an eine mögliche Bronchiektasie Erkrankung gedacht werden sollte und entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten sind.

Bei Bronchiektasie-positiven Patienten konnte keine Signifikanz für mehrmalige Pseudomonaskolonisationen nachgewiesen werden. Die fehlende Signifikanz des Ergebnisses kann an der geringen Anzahl an positiv-befundeten Patienten innerhalb der untersuchten Gruppe liegen. Aus diesem Grund wären weitere Untersuchungen mit größeren Kollektiven notwendig.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *Journal of Hospital Infection*. 2009. p. 338–44.
- (2) Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 4:S4.
- (3) Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:111–8.
- (4) Herbert Hof, Rüdiger Dörries (2009) *Medizinische Mikrobiologie, Duale Reihe*, Thieme Verlag, 4. Auflage
- (5) Souha S Kanj, Daniel J Sexton. Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. (September 2012).
- (6) Warburton DW, Bowen B, Konkle A. The survival and recovery of *Pseudomonas aeruginosa* and its effect upon salmonellae in water: methodology to test bottled water in Canada. *Can J Microbiol*. 1994;40:987–92.
- (7) Favero MS, Carson LA, Bond WW, Petersen NJ. *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals. *Science*. 1971;173:836–8.
- (8) Silverman AR, Nieland ML. Hot tub dermatitis: a familial outbreak of *Pseudomonas folliculitis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983. p. 153–6.
- (9) Wilson LA, Schlitzer RL, Ahearn DG. *Pseudomonas* corneal ulcers associated with soft contact-lens wear. *American journal of ophthalmology*. 1981. p. 546–54.
- (10) Ma L, Conover M, Lu H, Parsek MR, Bayles K, Wozniak DJ. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathog*. 2009;5.
- (11) Li Bassi G, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: role of positioning. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:57–63
- (12) Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11 Suppl 4:17–32.
- (13) Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34:634–40.

- (14) Li X-Z, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*. 2004;64:159–204.
- (15) Taylor PK, Yeung ATY, Hancock REW. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *J Biotechnol*. Elsevier B.V.; 2014 Sep;191:121–30.
- (16) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318–22.
- (17) Lee J, Zhang L. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein Cell*. 2015 Jan ;6(1):26–41.
- (18) Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie*. 2009. p. e1–e68.
- (19) Ray GT, Baxter R, DeLorenze GN. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005;41:441–9.
- (20) Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2004. p. 519–27.
- (21) Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Delour P, Lenci H, Roussel-Delvallez M, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33:283–9.
- (22) Hahn, Johannes-Martin. *Checkliste Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, 2013.
- (23) Reiser, Maximilian, Fritz-Peter Kuhn, and Jürgen Debus. *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag, 2011.
- (24) 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;142:432–9.
- (25) Singleton RJ, Valery PC, Morris P, Byrnes C a, Grimwood K, Redding G, et al. Indigenous children from three countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Feb 49(2):189–200.

- (26) Singleton R, Morris A, Redding G, Poll J, Holck P, Martinez P, et al. Bronchiectasis in Alaska Native children: Causes and clinical courses. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:182–7.
- (27) Martínez-García MA, Carrillo DDLR, Soler-Catalunã JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:823–31.
- (28) Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis “too high” for a developed country. *Arch Dis Child.* 2005;90:737–40.
- (29) Oliver A. High Frequency of Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis Lung Infection. *Science.* 2000. p. 1251–3.
- (30) McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Streck ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013. p. 647–56.
- (31) Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1277–84.
- (32) Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101:1163–70.
- (33) Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6–15.
- (34) Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and Economic Burden of Bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2005. p. 205–9.
- (35) McDonnell MJ, Ward C, Lordan JL, Rutherford RM. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *QJM.* 2013 Aug;106(8):709–15.
- (36) O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest.* 2008. p. 815–23.
- (37) Perera, P. L., and N. J. Sreaton. "5 Radiological features of bronchiectasis." *European Respiratory Monograph* 52 (2011): 44.
- (38) Huber, L. C., et al. "Non-CF-Bronchiektasen: Diagnostik und Therapie." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* (2014) 139.34/35: 1714-1720.
- (39) Huber, L. C., et al. "Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and treatment." *Deutsche medizinische Wochenschrift* (2014) 139.34-35: 1714-1720
- (40) Wilson R, Hansell DM, Loebinger MR. Definition and aetiology of non-CF bronchiectasis. *European Respiratory Society Monograph* 2013; 107-119

- (41) Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2008;44:629–40.
- (42) Rademacher J, Welte T. Bronchiectasis--diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011 Dec 108(48):809–15.
- (43) Sahin, A., et al. "Surgical Outcome of Bronchiectasis in Children: Long Term Results of 60 Cases." Klinische Pädiatrie 226.04 (2014): 233-237.
- (44) ten Hacken, Nick HT, Peter J. Wijkstra, and Huib AM Kerstjens. "Treatment of bronchiectasis in adults." BMJ: British Medical Journal 335.7629 (2007): 1089.
- (45) Hart A, Sugumar K, Sj M, Sj F, Crossingham I, Hart A, et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. 2014;(5).
- (46) Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. ScientificWorldJournal. 2012:465230.
- (47) Nair GB, Ilowite JS. Pharmacologic Agents for Mucus Clearance in Bronchiectasis. Clinics in Chest Medicine. 2012. p. 363–70.
- (48) Tam J, Ef N, Ratjen F, Tullis E, Stephenson A. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis (Review). 2013;(7).
- (49) Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. The New England journal of medicine. 1994 p. 637–42.
- (50) O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. Chest. 1998;113:1329–34.
- (51) Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. Respiration; international review of thoracic diseases. 1991 p. 117–21.
- (52) Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, Mallon K, Wilson R, Cole PJ. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis: Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:413–7.
- (53) Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. Respiratory medicine. 1992 p. 121–4.

- (54) Tsang KWT, Ho PL, Lam WK, Ip MSM, Chan KN, Ho CS, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:723–7.
- (55) Martínez-García MA, Soler-Cataluña J-J, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest.* 2007;132:1565–72.
- (56) Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clinical Microbiology Reviews.* 2010. p. 590–615.
- (57) King P. Is there a role for inhaled corticosteroids and macrolide therapy in bronchiectasis? *Drugs* 2007;67:965–974
- (58) Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:1251–9.
- (59) Flick, H., Meilinger, M., Wagner, M., Olschewski, H., & Eber, E. (2014). Inhalative Antibiotikatherapie bei Non-CF-Bronchiectasen. *Der Pneumologe*, 11(4), 323-329)
- (60) Foweraker J.E., Wat D. "Microbiology of non-CF-bronchiectasis." *European Respiratory Monograph* 52 (2011): 68.
- (61) Ringshausen, F. C., et al. "Ätiologie und Mikrobiologie von Non-CF-Bronchiectasen: Erfahrungen eines einzelnen Zentrums." *Pneumologie* 66.S 01 (2012): P10.
- (62) Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. *Chest.* 1995;108:955–61.
- (63) Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1277–84.
- (64) King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101:1633–8.
- (65) Neuhauser, Melinda M., et al. "Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use." *Jama* 289.7 (2003): 885-888.

- (66) Wilson CB, Jones PW, O’Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10:1754–60.