

# Management erwachsener Patientinnen und Patienten mit Bronchiectasen-Erkrankung\*

Eine S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) (AWMF-Registernummer 020-030)

## Management of adult bronchiectasis

Consensus-based Guidelines for the German Respiratory Society (DGP) e. V. (AWMF registration number 020-030)

### Autorinnen/Autoren

Felix C. Ringshausen<sup>1,2,3</sup>, Ingo Baumann<sup>4</sup>, Andrés de Roux<sup>5</sup>, Sabine Dettmer<sup>2,6</sup>, Roland Diel<sup>7</sup>, Monika Eichinger<sup>8</sup>, Santiago Ewig<sup>9</sup>, Holger Flick<sup>10</sup>, Leif Hanitsch<sup>11</sup>, Thomas Hillmann<sup>12</sup>, Rembert Koczulla<sup>13</sup>, Michael Köhler<sup>14</sup>, Assen Koitschev<sup>15</sup>, Christian Kugler<sup>16</sup>, Thomas Nüßlein<sup>17</sup>, Sebastian R. Ott<sup>18</sup>, Isabell Pink<sup>1,2,3</sup>, Mathias Pletz<sup>19</sup>, Gernot Rohde<sup>20</sup>, Ludwig Sedlacek<sup>21</sup>, Hortense Slevogt<sup>1,2,22</sup>, Urte Sommerwerck<sup>23</sup>, Sivagurunathan Sutharsan<sup>24</sup>, Sönke von Weihe<sup>16</sup>, Tobias Welte<sup>1,2,3</sup>, Michael Wilken<sup>14</sup>, Jessica Rademacher<sup>1,2,3,#</sup>, Pontus Mertsch<sup>25,#</sup>

Weitere beteiligte Wissenschaftliche Fachgesellschaften und Organisationen:

**Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner e. V. (BdP)**

**Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)**

**Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)**

**Deutschen Gesellschaft für Immunologie e. V. (DGfI)**

**Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)**

**Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)**

**Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT)**

**Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. (DPLA)**

**Deutsche Röntgen-Gesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e. V. (DRG)**

**Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)**

**Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)**

**Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)**

**Paul-Ehrlich Gesellschaft für Infektionstherapie e. V. (PEG)**

**Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie (SGP)**

### Institute

- 1 Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
- 2 Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease (BREATH), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland
- 3 European Reference Network on Rare and Complex Respiratory Diseases (ERN-LUNG), Frankfurt, Deutschland
- 4 Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 5 Pneumologische Praxis am Schloss Charlottenburg, Berlin, Deutschland

- 6 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
- 7 Institut für Epidemiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel, Deutschland; LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Grosshansdorf, Deutschland
- 8 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg, Deutschland
- 9 Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Bochum, Deutschland
- 10 Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ.

\* Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen am 03.04.2024

# Geteilte Letztautorenschaft

- Klinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
- 11 Institut für Medizinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland
  - 12 Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland
  - 13 Abteilung für Pneumologische Rehabilitation, Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland
  - 14 Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.
  - 15 Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten, Klinikum Stuttgart – Olgahospital, Stuttgart, Deutschland
  - 16 Abteilung Thoraxchirurgie, LungenClinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Deutschland
  - 17 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Koblenz, Deutschland
  - 18 Pneumologie/Thoraxchirurgie, St. Claraspital AG, Basel; Universitätsklinik für Pneumologie, Allergologie und klinische Immunologie, Inselspital, Universitätsspital und Universität Bern, Bern, Schweiz
  - 19 Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
  - 20 Pneumologie/Allergologie, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland
  - 21 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
  - 22 Center for Individualised Infection Medicine, Hannover, Deutschland
  - 23 Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Cellitinnen-Severinsklösterchen Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln, Deutschland
  - 24 Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik, Essen, Deutschland
  - 25 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München (LMU), Comprehensive Pneumology Center (CPC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland

### Bibliografie

Pneumologie 2024; 78: 833–899

DOI 10.1055/a-2311-9450

ISSN 0934-8387

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Felix C. Ringshausen, Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland  
Ringshausen.Felix@mh-hannover.de

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Bronchiektasen-Erkrankung ist eine ätiologisch heterogene, chronische und oftmals progredient verlaufende Atemwegs- und Lungenerkrankung, die durch eine irreversible Erweiterung der Bronchien gekennzeichnet ist. Sie geht häufig mit einer erheblichen Symptomlast, multiplen Komplikationen sowie einer eingeschränkten Lebensqualität einher. Seit mehreren Jahren ist weltweit eine deutliche Zunahme der Prävalenz der Bronchiektasen-Erkrankung mit einer relevanten ökonomischen Belastung der Gesundheitssysteme zu beobachten. Die vorliegende konsensusbasierte Leitlinie ist die erste deutschsprachige Leitlinie, die das Management der Bronchiektasen-Erkrankung bei Erwachsenen behandelt. Die Leitlinie betont die Wichtigkeit der thorakalen Bildgebung mittels CT zur Diagnose und Differenzierung der Bronchiektasen sowie die Bedeutung der Ätiologie zur Festlegung der Therapieansätze. Es werden sowohl nicht-medikamentöse als auch medikamentöse Therapien ausführlich erörtert. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen gehören Raucherentwöhnung, Physiotherapie, körperliches Training, Rehabilitation, nichtinvasive Beatmung, Thoraxchirurgie und Lungentransplantation. Bei den medikamentösen Therapien wird besonders auf die langfristige Anwendung von Mukolytika, Bronchodilatoren, antiinflammatorischen Medikamenten und Antibiotika eingegangen. Darüber hinaus geht die Leitlinie auf die Herausforderungen und Strategien bei der Behandlung einer oberen Atemwegsbeteiligung, von Komorbiditäten und Exazerbationen sowie die sozialmedizinischen Aspekte und das Schwerbehindertenrecht ein. Zudem wird die Bedeutung der Patientenaufklärung und des Selbstmanagements hervorgehoben. Abschließend werden spezielle Lebensphasen wie Transition, Kinderwunsch, Schwangerschaft und Elternschaft sowie Palliativmedizin behandelt. Die Leitlinie zielt darauf ab, eine umfassende, konsensusbasierte und patientenzentrierte Versorgung zu gewährleisten, wobei individuelle Risiken und Bedürfnisse berücksichtigt werden.

## ABSTRACT

Bronchiectasis is an etiologically heterogeneous, chronic, and often progressive respiratory disease characterized by irreversible bronchial dilation. It is frequently associated with significant symptom burden, multiple complications, and reduced quality of life. For several years, there has been a marked global increase in the prevalence of bronchiectasis, which is linked to a substantial economic burden on health-care systems. This consensus-based guideline is the first German-language guideline addressing the management of bronchiectasis in adults. The guideline emphasizes the importance of thoracic imaging using CT for diagnosis and differentiation of bronchiectasis and highlights the significance of etiology in determining treatment approaches. Both non-drug and drug treatments are comprehensively covered. Non-pharmacological measures include smoking cessation, physiotherapy, physical training, rehabilitation, non-invasive ventilation, thoracic surgery, and lung trans-

plantation. Pharmacological treatments focus on the long-term use of mucolytics, bronchodilators, anti-inflammatory medications, and antibiotics. Additionally, the guideline covers the challenges and strategies for managing upper airway involvement, comorbidities, and exacerbations, as well as socio-medical aspects and disability rights. The import-

ance of patient education and self-management is also emphasized. Finally, the guideline addresses special life stages such as transition, family planning, pregnancy and parenthood, and palliative care. The aim is to ensure comprehensive, consensus-based, and patient-centered care, taking into account individual risks and needs.

► Inhaltsverzeichnis		
	Abkürzungsverzeichnis	836
	Vorwort	837
1	Versorgungsrealität, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie	837
2	Definitionen, Pathophysiologie und Ätiologie	838
2.1	Definitionen	838
2.1.1	Radiologische Definition und Klassifikation von Bronchiektasen	838
2.1.2	Bronchiektasen-Erkrankung	840
2.1.3	Exazerbation	840
2.1.4	Chronische Infektion und Eradikation	841
2.2	Pathophysiologie	842
2.3	Ätiologie	843
3	Mikrobiologie	844
3.1	Mikrobiologische Diagnostik	845
3.2	Bedeutung von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	846
3.3	Bedeutung nichttuberkulöser Mykobakterien (NTM)	846
3.4	Bedeutung von <i>Aspergillus fumigatus</i>	846
3.5	Stellenwert der Resistenztestung	848
3.6	Hygienische Aspekte	848
3.7	Eradikation	848
4	Ätiologische Diagnostik und Risikostratifikation	849
4.1	Basisuntersuchungen und weiterführende ätiologische Diagnostik	851
4.2	Risikostratifikation	852
5	Verlaufskontrollen und mikrobiologische Surveillance	855
6	Voraussetzungen für die Therapie und Therapieziele	856
6.1	Voraussetzungen für die zulassungsüberschreitende Therapie	857
6.2	Therapieziele und deren Evaluation	858
7	Nicht-medikamentöse Therapie	859
7.1	Bedeutung von Rauchen und Umweltfaktoren	859
7.2	Physiotherapie, körperliches Training und Rehabilitation	859
7.3	Thoraxchirurgie	861
7.4	Nichtinvasive Beatmung (NIV) bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz	862
7.5	Lungentransplantation (LTX)	862
8	Medikamentöse Therapie	863
8.1	Impfungen	864
8.2	Mukoaktive Langzeittherapie (≥ 3 Monate)	865
8.3	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren (≥ 3 Monate)	867
8.4	Antiinflammatorische Langzeittherapie (≥ 3 Monate)	867
8.5	Antibiotische Langzeittherapie (≥ 3 Monate)	869
8.5.1	Inhalative Antibiotika	869
8.5.2	Orale Antibiotika inkl. Makrolidantibiotika	873
8.5.3	Parenterale Antibiotikatherapie als Suppressio- ntherapie	875
9	Management einer oberen Atemwegsbeteiligung	875
9.1	Definition und Klassifikation der chronischen Rhino- sinusitis (CRS)	875
9.2	Bronchiektasen und CRS	875
9.3	Therapie der CRS bei Bronchiektasen-Erkrankung	876
10	Komorbiditäten	877
11	Prävention und Management der Exazerbation	878
11.1	Indikation zur antibiotischen Therapie	878
11.2	Dauer der antibiotischen Therapie	879
11.3	NIV bei akuter ventilatorischer Insuffizienz	879
11.4	Hämoptysen/Hämoptoe	880
12	Sozialmedizinische Aspekte und Schwerbehinderten- recht	881
13	Perspektive der Patientinnen und Patienten und strukturierte Information	881
14	Bronchiektasen-Erkrankung in speziellen Lebens- phasen	882
14.1	Transition	882
14.2	Kinderwunsch, Schwangerschaft und Elternschaft	882
14.3	Palliativmedizinische Aspekte	883
15	Ausblick	885
	Literaturverzeichnis	885

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>A<sup>3</sup>TACK-BX</b>	Assess (diagnosis, etiology, risk), Treatable Traits, Address Complications + Key comorbidities, Basic treatment + factor X	<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>AAD</b>	Adaptive Aerosol Delivery	<b>ICAM-1</b>	Intercellular adhesion molecule 1
<b>ABPA</b>	allergische bronchopulmonale Aspergillose	<b>ICM</b>	Intestinal current measurement
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	<b>ICS</b>	Inhaled corticosteroid (inhalatives Glukokortikoid)
<b>APAT</b>	ambulante parenterale Antibiotikatherapie	<b>Ig</b>	Immunglobulin
<b>ATB</b>	<i>Aspergillus</i> -Tracheobronchitis	<b>IL</b>	Interleukin
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>BACI</b>	Bronchiectasis Aetiology and Comorbidity Index	<b>LABA</b>	Long-acting beta-agonist
<b>BAL</b>	bronchoalveoläre Lavage	<b>LAMA</b>	Long-acting muscarinic antagonist
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse	<b>LTX</b>	Lungentransplantation
<b>BSI</b>	Bronchiectasis Severity Index	<b>MAC</b>	<i>Mycobacterium avium</i> complex
<b>BTS</b>	British Thoracic Society	<b>MNS</b>	Mund-Nasen-Schutz
<b>CatC</b>	Cathepsin C	<b>MRCO</b>	Medical Research Council Dyspnea (scale)
<b>CF</b>	Cystische Fibrose	<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>CFTR</b>	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	<b>NAC</b>	N-Acetylcystein
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	<b>NE</b>	neutrophile Elastase
<b>CPA</b>	chronische pulmonale Aspergillose	<b>NIV</b>	non-invasive Ventilation (nicht-invasive Beatmung)
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein	<b>nPD</b>	nasale Potentialdifferenzmessung
<b>CRS</b>	chronische Rhinosinusitis	<b>NTM</b>	nichttuberkulöse Mykobakterien
<b>CRS(wNP)</b>	Chronic rhinosinusitis (with nasal polyps)	<b>OCS</b>	orale Corticosteroide
<b>CT</b>	Computertomografie	<b>PBB</b>	persistierende bakterielle Bronchitis
<b>CVID</b>	Common variable immunodeficiency	<b>PCD</b>	Primäre Ciliäre Dyskinesie
<b>DPP-1</b>	Dipeptidylpeptidase 1	<b>PCT</b>	Procalcitonin
<b>DGHM</b>	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.	<b>PHQ-9</b>	Patient Health Questionnaire 9
<b>E-FACED</b>	Exacerbation, FEV <sub>1</sub> , Age, Chronic colonization, Extension, Dyspnoea	<b>PID</b>	primärer Immundefekt
<b>EGPA</b>	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	<b>PR</b>	pneumologische Rehabilitation
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm	<b>PROGNOSIS</b>	Prospective German Non-CF Bronchiectasis Patient Registry
<b>EMBARC</b>	European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration	<b>QOL-B</b>	Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis
<b>EPOS</b>	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps	<b>RCT</b>	randomized controlled trial
<b>ERS</b>	European Respiratory Society	<b>RR</b>	Rate Ratio
<b>EUCAST</b>	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	<b>ROSE</b>	Radiologie, Obstruktion, Symptome, Exposition
<b>FeNO</b>	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid	<b>RSV</b>	Respiratory Syncytial Virus
<b>FEV<sub>1</sub></b>	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde	<b>SARS-CoV-2</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
<b>GAD-7</b>	Generalized Anxiety Disorder 7	<b>SGRQ</b>	St. George's Respiratory Questionnaire
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss	<b>SNOT-22</b>	Sino-nasal Outcome Test-22
<b>GdB</b>	Grad der Behinderung	<b>TB</b>	Tuberkulose
<b>GKV</b>	gesetzliche Krankenversicherung	<b>TEM</b>	Transmissionselektronenmikroskopie
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale	<b>UAW</b>	unerwünschte Arzneimittelwirkung
<b>HR</b>	Hazard Ratio	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>HFVM</b>	Hochfrequenzvideomikroskopie	<b>VATS</b>	videoassistierte Thorakoskopie

## Vorwort

Naturgemäß kann diese erste deutschsprachige, konsensusbasierte Leitlinie zum Management erwachsener Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung nicht alle Teilaspekte berücksichtigen, insbesondere da die Datenlage in vielen Bereichen nach wie vor unzureichend ist. Die Leitlinien-gruppe hat sich nach Kräften bemüht, für den klinischen Alltag hilfreiche Empfehlungen und Statements zu formulieren und für diese begründende Hintergrundinformationen bereitzustellen. Entsprechend dem Regelwerk der AWMF für eine S2k-Leitlinie drückt sich die Graduierung unserer Empfehlungen in deren Formulierung aus („soll/soll nicht“: starke Empfehlung; „sollte/sollte nicht“: Empfehlung; „kann erwogen werden/kann verzichtet werden“: Empfehlung offen). Weitere Details zum Leitlinienprozess finden sich im Leitlinienreport.

## 1 Versorgungsrealität, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Die Bronchiektasen-Erkrankung ist ein Syndrom mit variablem Verlauf und vielfältigen Ursachen, das durch radiologische und klinische Kriterien definiert wird. Die klinische Symptomatik ist zwar charakteristisch, jedoch unspezifisch, da sie sich mit anderen häufigen Atemwegs- und Lungenerkrankungen wie Asthma oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) überschneidet [1]. Die angemessene medizinische Versorgung der Betroffenen wird durch mehrere Faktoren erschwert. Zum einen liegen der heterogenen Bronchiektasen-Erkrankung viele verschiedene, teils seltene bis sehr seltene Ätiologien zugrunde, zum anderen besteht eine Assoziation mit zahlreichen Komplikationen und Komorbiditäten [2]. Darüber hinaus besteht eine erhebliche geografische Variabilität in der Epidemiologie der Bronchiektasen-Erkrankung mit deutlichen Unterschieden zwischen den Versorgungsstufen und Sektoren [3, 4]. Da einheitliche Behandlungsstandards bislang fehlten, folgte die Behandlung oftmals den jeweiligen Möglichkeiten und Gegebenheiten oder orientierte sich an der Erfahrung der entsprechenden Behandlerinnen und Behandler bzw. Behandlungszentren [4]. Aufgrund der in den meisten Teilaspekten des Managements der Bronchiektasen-Erkrankung fehlenden Evidenz sowie nicht gegebener Anreize für die Zulassung der wenigen evidenzbasierten generischen Arzneimittel erfolgt die Verordnung von Arzneimitteln, Medizinprodukten, Hilfsmitteln und Heilmitteln derzeit i. d. R. als zulassungsüberschreitende Anwendung (off-label) bzw. über die eigentliche Verordnungsfähigkeit hinaus und stellt für die verordnende Ärztin bzw. den verordnenden Arzt regelhaft einen erheblichen Mehraufwand und vielerorts ein relevantes Regressrisiko dar. Demnach richten sich die medizinischen Maßnahmen oftmals notgedrungen am Schweregrad der Erkrankung und den bereits eingetretenen und größtenteils irreparablen Schädigungen aus [5]. In der Versorgungspraxis zeigen sich diesbezüglich jedoch Unterschiede zwischen Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie den einzelnen Bundesländern und Kantonen [4].

Die Prävalenz der Bronchiektasen-Erkrankung und mit ihr assoziierter Krankenhausbehandlungen nimmt weltweit seit

einigen Jahren stetig zu [6–11]. In Deutschland konnte einer populationsbasierten Studie zufolge zwischen 2009 und 2017 eine kontinuierliche jährliche Zunahme der Diagnoseprävalenz unter gesetzlich Krankenversicherten um ca. 10 % festgestellt werden. Bei einer Prävalenzrate von ca. 120 pro 100 000 Einwohnern lebten hier im Jahr 2022 wahrscheinlich >100 000 Menschen mit einer Bronchiektasen-Erkrankung [11]. In Europa variiert die Prävalenz zwischen 36 und 566 pro 100 000 Einwohner [9, 11–13], wohingegen es die weltweit höchsten Prävalenzraten unter indigenen asiatisch-pazifischen Bevölkerungsgruppen zu geben scheint [14, 15]. Bemerkenswerterweise wurden 2013 in Deutschland >90 % der Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung ambulant behandelt, d. h. dort, wo eine aufwendige interdisziplinäre und multiprofessionelle Betreuung oftmals eine besondere Herausforderung darstellt [12]. In einer Auswertung des europäischen Bronchiektasen-Registers EMBARC waren die Betroffenen im Durchschnitt 67 Jahre alt und in 61 % weiblich, während die im deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS erfassten Patientinnen und Patienten bei ähnlicher Geschlechterverteilung mit knapp 60 Jahren etwas jünger waren [4, 16]. Ob es sich bei der stetigen Zunahme der Prävalenz um einen tatsächlichen Zuwachs an Erkrankungsfällen handelt, bleibt letztlich unklar. Es ist zu vermuten, dass der in den meisten Industrienationen gegenwärtige demografische Wandel mit steigender Lebenserwartung, die häufigere und niederschwellige Durchführung der thorakalen Computertomografie (CT) und die zunehmende Sensibilisierung der Ärzteschaft einen Anteil daran haben [11, 17].

Die gesundheitsökonomische Relevanz der Bronchiektasen-Erkrankung ist durch zahlreiche Untersuchungen bestens dokumentiert, u. a. in Bezug auf häufige Arztbesuche, die intensive und multimodale Therapie sowie exazerbationsbedingte Krankenhausaufenthalte [18–22]. Eine bevölkerungsbezogene Fallkontroll-Studie mit Daten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verglich die medizinischen und produktivitätsbezogenen Ausgaben zwischen Versicherten mit neu diagnostizierter Bronchiektasen-Erkrankung und nach Alter, Geschlecht und Komorbiditäten übereinstimmenden Kontrollpersonen [19]. Während der 3-jährigen Nachbeobachtung lagen die direkten medizinischen Gesamtausgaben bei Versicherten mit Bronchiektasen-Erkrankung um fast ein Drittel höher als in der Kontrollgruppe. Den größten Anteil an den direkten Gesamtkosten hatten die ambulanten Arzneimittelkosten, v. a. für Mukolytika und Bronchodilatoren, die 41 % der gesamten direkten Kosten ausmachten. Auch die Ausgaben für Antibiotika waren bei Versicherten mit Bronchiektasen-Erkrankung fast 5-mal höher. Krankenhauskosten machten 35 % der Gesamtkosten aus und waren durchschnittlich um 56 % höher, während die mittlere Krankenhausverweildauer knapp 5 Tage länger war. Die auf die Erkrankung zurückzuführenden, jährlichen direkten und indirekten Ausgaben für das Jahr 2018 beliefen sich auf mehr als 38,5 Millionen Euro [19]. In diesem Zusammenhang zeigte eine spanische Studie, die alle Kosten der Krankenhausbehandlungen infolge einer Exazerbation erfasste, die gesundheitsökonomische Bedeutung der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion als unabhängigen Risikofaktor für einen längeren Krankenhausaufenthalt und höhere Folgekosten [20].

## 2 Definitionen, Pathophysiologie und Ätiologie

**E1:** Bei klinischem Verdacht auf eine Bronchiektasen-Erkrankung *soll* eine thorakale Bildgebung mittels CT zur Bestätigung der Diagnose und zur weiteren differenzialdiagnostischen Abklärung erfolgen (Konsens).

**E2:** Bei jüngeren Patientinnen und Patienten und/oder Notwendigkeit zur seriellen Untersuchung *kann* als Alternative zur CT auch eine Magnetresonanztomografie (MRT) der Lunge erfolgen, wenn die entsprechende Expertise vorhanden ist (Konsens).

**E3:** Bronchiektasen *sollen* in der CT diagnostiziert werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt (starker Konsens):

- bronchoarterielle Ratio  $\geq 1$ ,
- fehlende Verjüngung des Bronchus nach peripher und/oder
- Sichtbarkeit eines Bronchus mit einem Abstand  $\leq 1$  cm von der viszerale Pleura.

**E4:** Der radiologische Befund *soll* Informationen zum Bronchiektasentyp (zylindrisch, varikös und/oder zystisch), zur Verteilung und zum Ausmaß der Bronchiektasen sowie assoziierten Veränderungen enthalten. Dabei *soll* eine einheitliche Terminologie verwendet werden, die den Vorgaben der Fleischner Society folgt (starker Konsens).

**E5:** Um eine klare Abgrenzung gegenüber dem alleinigen radiologischen Befund von Bronchiektasen ohne assoziierte Symptome zu ermöglichen, *soll* der einheitliche Begriff „Bronchiektasen-Erkrankung“ für klinisch relevante Bronchiektasen verwendet werden (starker Konsens).

**S1:** Einige Patientinnen und Patienten mit dem radiologischen Nachweis von Bronchiektasen sind asymptomatisch. Die klinische Relevanz des alleinigen radiologischen Nachweises und die langfristige Prognose dieser Personengruppe sind unbekannt (starker Konsens).

**E6:** Die Diagnose einer Bronchiektasen-Erkrankung *soll* sowohl klinische als auch radiologische Kriterien beinhalten (starker Konsens).

**S2:** Obwohl die Symptomatik variabel und keinesfalls spezifisch ist, weisen die meisten Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung mindestens 2 der folgenden Symptome auf: Husten an den meisten Tagen der Woche, Auswurf (Sputum) an den meisten Tagen der Woche und Exazerbationen (Konsens).

**E7:** Die Diagnose einer Exazerbation der Bronchiektasen-Erkrankung *soll* nach Ausschluss entsprechender Differenzialdiagnosen anhand klinischer Kriterien gestellt werden (Box 4) (mehrheitliche Zustimmung).

**E8:** Unauffällige Biomarker und/oder apparative Untersuchungsbefunde bei Patientinnen und Patienten, die die klinischen Kriterien erfüllen, schließen eine Exazerbation nicht aus und *sollen nicht* dazu führen, die Diagnose einer Exazerbation zu verwerfen (starker Konsens).

**S3:** Der Schweregrad einer Exazerbation wird i. d. R. durch die klinische Einschätzung und die sich daraus ergebende therapeutische Konsequenz definiert (leicht: ambulante

Therapie und kein Antibiotikum; moderat: ambulante Therapie und orales Antibiotikum; schwer: stationäre und/oder parenterale antibiotische Therapie) (starker Konsens).

**E9:** Anstelle des Begriffs „chronische Besiedlung (Kolonisation)“ *soll* der Begriff „chronische Infektion“ verwendet werden (starker Konsens).

**S4:** Der Begriff „Eradikation“ bezeichnet die anhaltende kulturelle Konversion (Kulturnegativität) hinsichtlich des jeweiligen bakteriellen Zielpathogens (Konsens).

**S5:** Die Identifikation behandelbarer (Teil-)Ursachen („treatable traits“) einer Bronchiektasen-Erkrankung ist von wesentlicher Bedeutung hinsichtlich des klinischen Managements dieser Personengruppe und der Rekrutierung in geeignete klinische Studien (starker Konsens).

**E10:** Die Kenntnis der Pathophysiologie der Bronchiektasen-Erkrankung *soll* Anlass für möglichst frühe und gezielte therapeutische Interventionen geben (starker Konsens).

**S6:** Die Bronchiektasen-Erkrankung ist eine ätiologisch heterogene chronische Lungenerkrankung, die mit vielen verschiedenen Erkrankungen assoziiert ist. Sie kann zeitgleich mit anderen, häufigeren chronischen Erkrankungen wie Asthma oder COPD bestehen. Bei einigen Patientinnen und Patienten kann trotz intensiver diagnostischer Bemühungen keine Ursache identifiziert werden. Die Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung wird dann als „idiopathisch“ bezeichnet (starker Konsens).

**E11:** In Anbetracht der prognostischen und therapeutischen Implikationen *soll* die Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung in abgestufter Art und Weise diagnostisch abgeklärt werden und dabei vom klinischen Verdacht, der Wahrscheinlichkeit und den therapeutischen Konsequenzen geleitet werden (starker Konsens).

**E12:** Der Begriff einer „idiopathischen“ oder „postinfektiösen“ Bronchiektasen-Erkrankung *soll nicht* verwendet werden, solange andere mögliche Ursachen oder Erkrankungen nicht mit hinreichendem Aufwand ausgeschlossen wurden (starker Konsens).

### 2.1 Definitionen

#### 2.1.1 Radiologische Definition und Klassifikation von Bronchiektasen

Die Röntgenaufnahme des Thorax hat eine eingeschränkte Sensitivität für den Nachweis von Bronchiektasen, insbesondere wenn die Erkrankung milde ausgeprägt ist [23]. Die CT hat die Bronchografie bereits vor Jahren als Goldstandard für die Diagnose von Bronchiektasen abgelöst [24]. Durch den technischen Fortschritt mit dünneren Schichten und höherer Auflösung hat sich die Sensitivität der CT noch weiter verbessert. Mit modernen Scannern kann die Strahlendosis deutlich reduziert werden, sodass aktuell eine Dosis  $< 1$  mSv für die Beurteilung des Lungenparenchyms und der Atemwege ausreichend ist [25]. Der natürliche Kontrast in der Lunge ist durch die hohen Dichteunterschiede zwischen Luft und Weichteilen ausreichend, sodass für die Beurteilung von Lungenparenchym und Atemwegen keine intravenöse Kontrastmittelgabe erforderlich ist. Bei weiterführenden klinischen Fragestellungen, z. B. bei V. a. vaskuläre

Komplikationen (Hämoptysen) oder zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung (Tumorerkrankung, Lungenembolie), können jedoch eine intravenöse Kontrastmittelgabe und eine Untersuchung mit höherer Strahlendosis indiziert sein. Auch wenn das CT-Protokoll bei der Frage nach dem Vorliegen von Bronchiektasen bzw. dem Verlauf einer Bronchiektasen-Erkrankung je nach Scannertyp unterschiedlich sein wird, gelten die in **Box 1** genannten Prinzipien.

#### BOX 1

##### Prinzipien der technischen Durchführung einer CT zur Evaluation von Bronchiektasen

- volumetrisch (um multiplanare Reformationen zu ermöglichen)
- je nach Scanner typischerweise 100–140 kVp, 100–120 mAs (körpergewichtadaptiert), mit hohem Pitch und kurzer Rotationszeit
- dünn-schichtig ( $\leq 1$  mm Schichtdicke)
- mit reduzierter Dosis (Dosislängenprodukt  $< 100$  mGy/cm bzw.  $< 2$  mSv, angepasst an das Alter und Körpergewicht), unter Verwendung einer Dosismodulation, Filter zur Aufhärtung der Röntgenstrahlung wie z. B. Zinnfilter und iterativen Rekonstruktionsalgorithmen, sofern verfügbar
- i. d. R. ohne intravenöse Kontrastmittelgabe
- bei Verlaufskontrollen idealerweise mit gleichen Scanparametern

Insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten und bei der Notwendigkeit wiederholter Untersuchungen kann auch die Magnetresonanztomografie (MRT) als bildgebende Methode herangezogen werden, wie aktuell schon regelhaft bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose [CF]) der Fall. Hierfür gibt es etablierte Protokolle, die sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen liefern [26–28]. Neue Entwicklungen mit hochaufgelösten morphologischen Sequenzen und funktioneller Bildgebung zur kontrastmittelfreien Darstellung der Ventilation und Perfusion [29, 30] sind allerdings noch nicht flächendeckend in der Routine verfügbar und für die Indikation einer Bronchiektasen-Erkrankung ohne assoziierte CF noch nicht hinreichend evaluiert. **Box 2** zeigt die Kriterien für die Diagnose von Bronchiektasen in der CT.

#### BOX 2

##### Kriterien für die CT-grafische Diagnose von Bronchiektasen

- der Durchmesser des Bronchus ist größer als der der begleitenden Pulmonalarterie (Verhältnis Bronchus/Arterie  $\geq 1$ ),
- fehlende Verjüngung des Bronchus nach peripher und
- Sichtbarkeit eines Bronchus mit einem Abstand von  $\leq 1$  cm von der viszeralen Pleura [1, 31, 32].

Physiologisch ist, dass der Durchmesser des Bronchus nicht größer als der des begleitenden pulmonalarteriellen Gefäßes ist. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass (a) auch der Gefäßdurchmesser, z. B. im Rahmen einer pulmonalen Hypertonie oder bei hypoxischer Vasokonstriktion variieren kann, (b) die Messungen stark abhängig vom Lungenvolumen sind und (c) der Bronchusdurchmesser mit zunehmendem Alter physiologischerweise zunimmt. Das bronchoarterielle Verhältnis ist daher nicht als starrer Wert zu sehen, sondern muss in Abhängigkeit dieser Faktoren und der klinischen Symptomatik beurteilt werden. In einem kürzlich veröffentlichten Konsensuspapier zur klinischen und radiologischen Definition der Bronchiektasen-Erkrankung bei Erwachsenen kam eine internationale Expertengruppe zu dem Schluss, dass die Zuversicht, tatsächlich eine Bronchiektasen-Erkrankung zu diagnostizieren, bei einer bronchoarteriellen Ratio  $\geq 1,5$  (innerer Bronchialdurchmesser) zwar am höchsten ist, eine bronchoarterielle Ratio  $\geq 1,0$  aber eine immer noch ausreichende diagnostische Sensitivität aufweist [1].

In der klinischen Routine ist die visuelle Abschätzung der Durchmesser und des Verhältnisses zwischen Bronchus und Gefäß ausreichend. Eine Software- und/oder künstliche intelligenzgestützte Analyse der Atemwege bringt bei der Diagnose von Bronchiektasen keinen diagnostischen Mehrwert, kann aber zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung des Therapieansprechens hilfreich sein, insbesondere wenn im Rahmen klinischer Studien eine quantitative oder semiquantitative Auswertung anhand etablierter Scores, z. B. dem Reiff oder Bhalla Score, erforderlich ist [33–39]. Darüber hinaus ist die CT für die weitere differenzialdiagnostische Abklärung der Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung von zentraler Bedeutung (**Box 3**).

#### BOX 3

##### Informationen, die in einem aussagekräftigen CT-Befund enthalten sind

- Bronchiektasentyp (zylindrisch, varikös, zystisch),
- Verteilung der Bronchiektasen (dominant in den Ober-, Mittel- oder Unterlappen),
- Schweregrad bzw. Ausmaß der Bronchiektasen und
- assoziierte Veränderungen (Bronchialwandverdickungen, Mukusretention („mucus plugging“, „mucoïd impaction“), Bronchiolitis/„Tree-in-bud“-Phänomen, Konsolidierungen, Atelektasen, Fibroseareale, Milchglastrübungen, Emphysem, Mosaikmuster, Überblähungsareale/„air trapping“, noduläre Veränderungen, Kavernen, Broncholithen etc.).

Die CT kann damit wertvolle Hinweise in Bezug auf die Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung geben. Es gibt zwar keine spezifischen CT-Veränderungen für bestimmte zugrunde liegende Erkrankungen [34], aber die Kombination der CT-Veränderungen kann in einigen Fällen auf bestimmte Erkrankungen hindeuten oder zumindest den Kreis der Differenzialdiagnosen eingrenzen und helfen, die weitere diagnostische Abklärung zu fokussieren (siehe Kapitel 4.1 und **Appendix 1**).

► **Tab. 1** Spektrum typischer Symptome und Befunde bei klinisch relevanten Bronchiektasen.

Symptom	Ausprägung (von ... bis)
Husten	täglicher produktiver Husten ... gelegentlicher trockener Husten während einer Woche
Auswurf (Sputum)	täglicher mukopurulenten oder purulenten Auswurf ... Auswurf nur bei Exazerbationen
Exazerbationen	mehrere Exazerbationen im letzten Jahr ... keine Exazerbation im letzten Jahr, aber in der Vorgeschichte
Hämoptysen	rezidivierende Hämoptysen im letzten Jahr ... keine Hämoptysen im letzten Jahr, aber in der Vorgeschichte
Dyspnoe	Ruhedyspnoe ... geringe Belastungsdyspnoe/wenig eingeschränkte körperliche Belastbarkeit
Mikrobiologie	Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in respiratorischem Material ... Nachweis pathogener Mikroorganismen in respiratorischem Material in der Vorgeschichte
weitere	chronische Fatigue-Symptomatik, Abgeschlagenheit und Müdigkeit (Malaise); Thoraxschmerzen; auffällige Auskultation; CRS(wNP); rezidivierende Pneumonien; eingeschränkte Lungenfunktion/obstruktive Ventilationsstörung; „clubbing“/hypertrophe Osteoarthropathie; (Z. n.) Pneumothorax; respiratorische Insuffizienz

Abkürzung: CRS(wNP): chronische Rhinosinusitis (mit Nasenpolypen).

### 2.1.2 Bronchiektasen-Erkrankung

Der Begriff „Bronchiektasen“ oder „Bronchiektasie“ wird sowohl für die vergleichsweise charakteristische Erkrankung als auch den radiologischen Befund verwendet [1]. Bronchiektasen, die nicht mit einer CF assoziiert oder durch diese bedingt sind, wurden in der Vergangenheit oft als „Non-CF-Bronchiektasen“ bezeichnet. In den letzten Jahren wird der Begriff „Bronchiektasen“ („bronchiectasis“) bevorzugt, um die Erkrankung danach zu bezeichnen, was sie ist, und nicht danach, was sie nicht ist [40]. Des Weiteren stehen weltweit lediglich eine vergleichsweise geringe Anzahl von Menschen mit CF einer überragenden Mehrheit von Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung gegenüber (in Deutschland aktuell schätzungsweise 8000 vs. > 100 000) [11, 41]. Kürzlich wurde darüber hinaus der Begriff „klinisch relevanter Bronchiektasen“ in Form konsentierter Empfehlungen eines internationalen Expertengremiums eingeführt [1], um eine Abgrenzung gegenüber dem alleinigen radiologischen Befund von Bronchiektasen zu ermöglichen. Zugrunde liegt die Beobachtung, dass Bronchiektasen durch den vermehrten Einsatz hochauflösender thorakaler CT-Untersuchungen in den alternden Gesellschaften der Industrienationen, u. a. infolge des Lungenkrebscreenings, in zunehmendem Maße diagnostiziert werden. Diese sind wahrscheinlich im Rahmen der physiologischen Alterungsprozesse der Lunge zu sehen und verhalten sich asymptomatisch [42]. Die Relevanz dieser Befunde und die Prognose der entsprechenden Patientinnen und Patienten ist unklar [1].

Die Symptomatik klinisch relevanter Bronchiektasen ist keinesfalls spezifisch, weist eine große interindividuelle Variabilität auf und überlappt sich mit anderen chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen [43]. Das obengenannte Expertengremium hatte im einem Delphi-Prozess 27 Symptome und klinische Befunde mit dem Ziel evaluiert, eine möglichst inklusive Konsensusdefinition für die Verwendung im Rahmen klinischer Studien zu erarbeiten. Hierbei kristallisierten sich die 3 Symptome (a) Husten und (b) Auswurf (Sputum) an den meisten Tagen der Woche sowie (c) (rezidivierende) Exazerbationen (aktuell und/oder in der Vorgeschichte) heraus, die die Mehrzahl der Patien-

tinnen und Patienten mit klinisch relevanten Bronchiektasen aufweisen [1, 44]. Regelmäßig sind auch weitere Symptome bzw. die genannten Symptome in unterschiedlicher Ausprägung zu beobachten, was das Spektrum von Symptomatik, Schweregrad und Behandlungsstand der Erkrankung widerspiegelt (► **Tab. 1**).

Die Wahrnehmung klinisch relevanter Bronchiektasen als eigenständige Erkrankung ist in mehrfacher Hinsicht von besonderer Bedeutung. Eine klare Begrifflichkeit fördert die korrekte Wahrnehmung und damit die Implementierung klinischer Standards, die angemessene Fürsprache für Betroffene und mediale Aufmerksamkeit sowie das Interesse der öffentlichen Hand und der biomedizinischen Forschung an der Entwicklung evidenzbasierter Therapien. Wir empfehlen daher die einheitliche Verwendung des Begriffs „Bronchiektasen-Erkrankung“, für deren Diagnose sowohl radiologische als auch klinische Kriterien vorliegen müssen, insbesondere um eine klare Abgrenzung gegenüber dem alleinigen radiologischen Befund vom Bronchiektasen zu ermöglichen.

### 2.1.3 Exazerbation

Die pathophysiologischen Vorgänge bei der Entstehung einer Exazerbation der Bronchiektasen-Erkrankung sind nur unvollständig verstanden [45]. Traditionell werden bakterielle Infektionen als die wichtigste und häufigste Ursache von Exazerbation angesehen [45]. Respiratorische Viren werden mithilfe molekularer Methoden in bis zur Hälfte der Exazerbation in respiratorischem Material nachgewiesen [46–48], häufig jedoch auch im klinisch stabilen Intervall [49]. Die Relevanz respiratorischer Virusinfektionen als Trigger von Exazerbationen wird indirekt durch die Beobachtung gestützt, dass es unter den gesellschaftlichen und hygienischen Maßnahmen der COVID-19-Pandemie zu einem Rückgang der Exazerbationsrate um 48 % kam [50]. Darüber hinaus scheinen Umwelteinflüsse wie die Feinstaub- und Stickstoffdioxidbelastung und komplexe Interaktionen im bakteriellen Metabolismus und zwischen Bakterien, Pilzen und Viren innerhalb polymikrobieller Netzwerke zur Entstehung von Exazerbation beizutragen [45, 51, 52].



Die Exazerbation ist ein zentrales Ereignis im Leben eines Menschen mit Bronchiectasen-Erkrankung [53]. Exazerbationen gehen mit exzessiver, überwiegend neutrophiler Entzündungsaktivität einher und haben einen relevanten Einfluss auf die Prognose und die Lebensqualität der Betroffenen [16, 54, 55]. Darüber hinaus legen aktuelle Arbeiten nahe, dass auch Patientinnen und Patienten mit einer relevanten Typ-2-Inflammation ein deutlich erhöhtes Risiko für (schwere) Exazerbationen aufweisen [56–58]. Die Häufigkeit von Exazerbationen lag in einer Auswertung des deutschen Bronchiectasen-Registers PROGNOSIS bei (im Median) einer Exazerbation pro Jahr, wobei jeweils 30% der Teilnehmenden keine bzw.  $\geq 3$  und 40% 1–2 Exazerbationen pro Jahr aufwiesen [16]. Eine von einer internationalen Expertengruppe vorgeschlagene Konsensusdefinition der Exazerbation einer Bronchiectasen-Erkrankung beruht ausschließlich auf klinischen Kriterien [44] (**Box 4**).

#### BOX 4

##### Konsensusdefinition der Exazerbation einer Bronchiectasen-Erkrankung (nach [44])

Eine Exazerbation liegt vor, wenn eine Verschlechterung von mindestens 3 der folgenden 6 Kardinalsymptome über mindestens 48 Stunden vorliegt, alternative Ursachen ausgeschlossen wurden bzw. unwahrscheinlich sind und eine Änderung der Therapie nach ärztlichem Ermessen erforderlich ist.

- neuer oder vermehrter Husten
- Zunahme von Sputummenge und/oder -konsistenz
- Neuauftreten oder Zunahme der Sputumpurulenz
- neue oder vermehrte Kurzatmigkeit und/oder verschlechterte Belastbarkeit
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit und/oder Unwohlsein (Malaise)
- neu aufgetretene oder vermehrte Hämoptysen

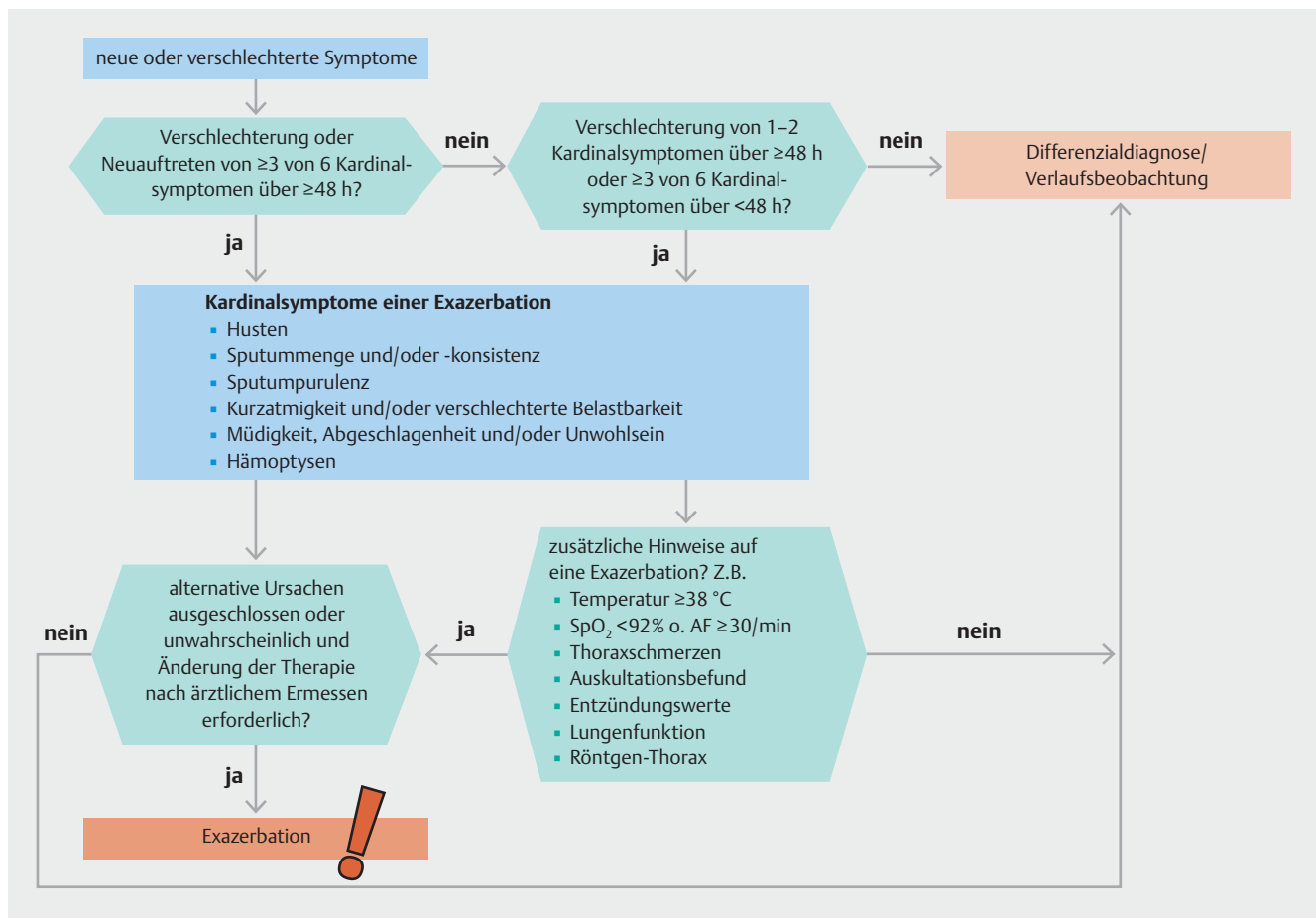
Aufgrund ihres pragmatischen, betroffenenzentrierten und doch konkreten Charakters wird diese Definition, obwohl initial für die Verwendung in klinischen Studien gedacht, mittlerweile häufig in der klinischen Routine eingesetzt. Da nicht immer bei allen Patientinnen und Patienten die als Minimum geforderten 3 der 6 Kardinalsymptome vorliegen, kann die Diagnose einer Exazerbation auch durch weitere typische Symptome und Untersuchungsbefunde gestützt werden (**► Abb. 1**). Insbesondere Fieber bzw. eine Körpertemperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$  [59], eine Oxygenierungsstörung ( $\text{SpO}_2 < 92\%$ ), pleuritische Thoraxschmerzen, eine erhöhte Atemfrequenz  $\geq 30/\text{min}$ , eine Veränderung des Auskultationsbefunds (mit neuem oder vermehrtem expiratorischem Giemen, Brummen und/oder Rasselgeräuschen), erhöhte systemische Entzündungswerte sowie eine Verschlechterung der Lungenfunktion (Abfall der  $\text{FEV}_1$  oder des Peak flow) und/oder des Röntgenthorax (mit neuen oder vermehrten Verschattungen als Zeichen der bronchialen Sekretretention) können in variabler Ausprägung bei einer Exazerbation vorliegen (**► Abb. 1**).

Für die korrekte Interpretation der Biomarker und Untersuchungsbefunde ist jedoch oftmals die Kenntnis der entsprechenden Vorbefunde erforderlich. Da der Stellenwert des C-reaktiven Proteins (CRP) oder des Procalcitonin (PCT) bei der Diagnose der Exazerbation einer Bronchiectasen-Erkrankung bislang unscharf charakterisiert ist, schließt keine der aktuell internationalen Leitlinien die Bestimmung dieser Laborparameter explizit in die Definition einer Exazerbation mit ein [60–62]. Dies liegt v.a. an der chronischen lokalen und systemischen Inflammation, mit der die Bronchiectasen-Erkrankung regelhaft einhergeht und die so eine Erhöhung des CRP auch in Phasen klinischer Stabilität bedingen kann [63–65]. Im Umkehrschluss scheint die Sensitivität des PCT zur Detektion einer Exazerbation gering zu sein [66]. Weitere klinische Studien zur Validierung dieser und weiterer Biomarker für die Diagnose der Exazerbation einer Bronchiectasen-Erkrankung werden daher dringend benötigt. Auch die Lungenfunktion kann aufgrund täglicher Schwankungen oft nicht sicher zur Erkennung einer Exazerbation genutzt werden [44, 65]. Wenn nicht ausreichend viele Messungen über einen entsprechenden Zeitraum vorliegen, kann es schwierig sein, die intraindividuelle Variabilität gegenüber einer signifikanten Verschlechterung im Rahmen einer Exazerbation abzugrenzen.

Die Bestimmung von Biomarkern und/oder die Erhebung apparativer Untersuchungsbefunde können jedoch zur Optimierung des Managements einer Exazerbation und zur Klärung der Schwere der Exazerbation sowie der Indikation zur stationären und/oder parenteralen Antibiotikatherapie beitragen. Der Schweregrad einer Exazerbation wird i. d. R. durch die klinische Einschätzung und die sich daraus ergebende therapeutische Konsequenz definiert [44, 61, 67]. Schwere Exazerbationen sind gekennzeichnet durch die Notwendigkeit zur stationären Aufnahme mit üblicherweise parenteraler antibiotischer Therapie. Dahingegen liegt eine moderate Exazerbation vor, wenn eine orale antibiotische Therapie erforderlich ist und diese im ambulanten Setting erfolgen kann. Leichte Exazerbationen können i. d. R. ambulant und ohne Antibiotika behandelt werden, z. B. durch die Modifikation oder Intensivierung der Basistherapie [44, 61, 67].

#### 2.1.4 Chronische Infektion und Eradikation

Das bereits oben erwähnte internationale Expertengremium schlägt in seinem Konsensuspapier darüber hinaus vor, den Begriff der „chronischen bakteriellen Kolonisation“ durch „chronische bakterielle Infektion“ zu ersetzen, da die „Besiedlung“ eines symptomatischen Menschen mit Bronchiectasen-Erkrankung durch ein prognostisch relevantes Pathogen wie *Pseudomonas aeruginosa* eine gefährliche Verharmlosung darstellt und durch Inflammation und Gewebeschädigung die Kriterien einer Infektion erfüllt sind [1, 68, 69]. Die vorgeschlagene Definition einer „chronischen Infektion“ ist zugegebenermaßen pragmatisch (**Box 5**) und trägt dem Umstand Rechnung, dass auch Patientinnen und Patienten in die Definition eingeschlossen werden können, die unter suppressiver antibiotischer Therapie negative Kulturen aufweisen. Darüber hinaus ist der Behandlungsstandard der Bronchiectasen-Erkrankung nicht mit CF vergleichbar, sodass die bei CF geforderten jährlichen 6 Kulturen



► **Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf das Vorliegen einer Exazerbation der Bronchiectasen-Erkrankung. Abkürzungen: AF: Atemfrequenz; SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung. [rerif]

aus Sputum, induziertem Sputum, tiefem Rachenabstrich und/oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) unrealistisch erscheinen [70]. Im Gegensatz zur CF ist die Relevanz intermittierender Erregernachweise unklar und wahrscheinlich stark von der verwendeten mikrobiologischen Methode abhängig.

#### BOX 5

##### Definition der chronischen bakteriellen Infektion (nach [1])

Eine chronische bakterielle Infektion liegt vor, wenn das gleiche Pathogen mithilfe mikrobiologischer Standardkulturmethoden 2-mal oder häufiger aufeinanderfolgend im Abstand von mindestens 3 Monaten innerhalb eines Jahres in respiratorischem Material nachgewiesen wurde.

Des Weiteren empfiehlt das oben genannte internationale Expertengremium zukünftig vom Begriff „Eradikation“ abzuweichen. Dies hat den Hintergrund, dass einerseits immer noch kulturelle Nachweismethoden den diagnostischen Standard in der Routineversorgung darstellen, andererseits aber Pathogene mithilfe molekularer Infektionsdiagnostik (z. B. Mikrobiomana-

lysen) immer noch nachzuweisen sind, wenn die diagnostische Sensitivität kultureller Nachweismethoden unterschritten ist [52].

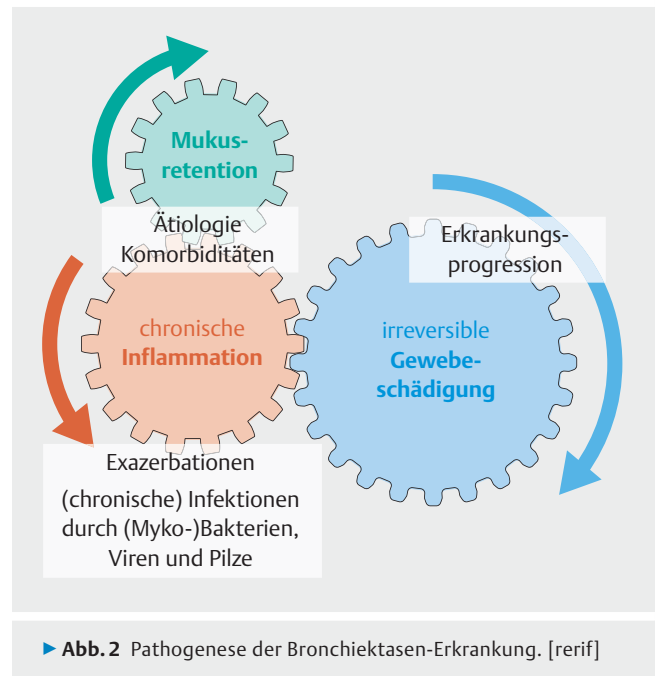
## 2.2 Pathophysiologie

Die ursprüngliche Definition von Bronchiectasen basierte auf der Untersuchung entnommener Organe [71]. Beschrieben wurde eine irreversible Schädigung der großen Atemwege in Form eines narbigen Umbaus. In den letzten Jahrzehnten rückte in den Vordergrund, dass der Endstrecke einer Bronchiectasen-Erkrankung regelhaft ein langjähriger Entstehungsprozess vorausgeht [72]. Ausgangspunkt sind oft ätiologisch definierte Erkrankungen oder Veranlagungen wie Asthma, CF, COPD, Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) bzw. Kartagener Syndrom, primäre Immundefekte (PID) oder eine persistierende bakterielle Bronchitis (PBB; siehe Kapitel 5), die mit einer erhöhten Vulnerabilität des Bronchialepithels und einer gestörten mukoziliären Clearance einhergehen [73,74]. Alleine schon durch diese Mukusretention entsteht eine chronische Inflammation, die durch virale und bakterielle Infektionen bzw. Exazerbationen weiter angeheizt wird. Bleibt dieser Circulus vitiosus unerkannt oder unzureichend behandelt, kommt es zum narbigen Umbau mit konsekutiver bronchialer Funktionsstörung, deren End-

strecke in eine anfangs noch reversible, später irreversible Bronchiektasen-Erkrankung mündet [75]. Charakteristisch sind rezidivierende Exazerbationen und infolge ggf. eine chronische bakterielle Infektion, v. a. durch *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und, bei Voranschreiten der Erkrankung und in Abhängigkeit von deren Ätiologie, auch *Pseudomonas aeruginosa* [76].

Traditionell wird die Bronchiektasen-Erkrankung nach dem klassischen Modell des *Vicious cycle* von Peter Cole als von einer neutrophilen Atemwegsinfektion dominierte und mit der vermehrten Produktion von Schleim in den bronchialen Becherzellen einhergehende Erkrankung aufgefasst (► **Abb. 2**). Beteiligt sind überwiegend die Zytokine Interleukin-(IL)-1 $\beta$  und IL-8, TNF- $\alpha$  und Leukotriene sowie gewebsschädigende neutrophile Serinproteasen wie neutrophile Elastase, Proteinase 3 und Cathepsin G, die mehrere Matrix-Metalloproteinasen aktivieren und selbst wiederum durch die Cysteinprotease Cathepsin C (CatC; syn. Dipeptidylpeptidase 1 [DPP-1]) aktiviert werden [54, 74, 77]. Sowohl klinische Beobachtungen als auch experimentelle Daten legen jedoch nahe, dass es Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung und eosinophiler bzw. Typ-2-Atemwegsinfektion oder relevanter Autoimmunität gibt, die sehr gut auf antiallergisch-antieosinophile bzw. immunmodulatorisch-immunsuppressive Therapien ansprechen, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von Exazerbationen [78–81]. Diese konkurrierenden Entzündungsmuster müssen nicht immer der initialen Ätiologie entsprechen, können aber im Einzelfall relevante (Teil-)Ursachen oder Komorbiditäten der Bronchiektasen-Erkrankung darstellen, die dann eine gezielte und effektive Therapie ermöglichen [57, 79, 82, 83]. Üblicherweise wird unter „Bronchiektasen mit eosinophilem Phänotyp“ eine Bronchiektasen-Erkrankung auf dem Boden einer eosinophilen Grunderkrankung bzw. mit relevanter eosinophiler Komorbidität verstanden, wie etwa Asthma, allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) oder eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Der Behandlungsstandard ist in diesem Fall zwingend die optimale Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung, d. h. eine leitliniengerechte Asthmatherapie mit hoch dosierten inhalativen Steroiden bis hin zu den dafür zugelassenen neuen monoklonalen Antikörpern oder eine gezielte Therapie der ABPA bzw. EGPA entsprechend der jeweiligen Erkrankungsschwere [43, 60]. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang auch ein eigenständiger eosinophiler Endotyp der Bronchiektasen-Erkrankung. Es zeichnet sich ab, dass die Höhe der peripheren Eosinophilen, ähnlich wie bei anderen Atemwegs- und Lungenerkrankungen, mit dem Risiko für Exazerbationen korreliert [2, 56, 57].

Oftmals ist eine ausführliche Anamnese einschließlich historischer Befunde vom Beginn der chronischen Beschwerden, aber noch ohne Bronchiektasen-Erkrankung, für die Diagnose der oft unzureichend kontrollierten Grunderkrankung entscheidend. Den Daten der PROGNOSIS-Kohorte nach war das Bestehen einer Bronchiektasen-Erkrankung bei >40% der Teilnehmenden seit >10 Jahren bekannt [84]. Nicht selten haben erwachsene Betroffene daher eine regelrechte „Karriere“ mit konsekutivem Wandel ihres klinischen Phänotyps durchlebt. So kann sich eine dominante neutrophile Entzündungskomponente bei zugrunde



liegendem Asthma im Laufe der Jahre zum initialen Verhalten eosinophilen Sekrets hinzugesellen. Durch rezidivierende Exazerbationen und eine ggf. notwendige Glukokortikoiddauertherapie kommt es schließlich zur Komplikation einer chronischen bakteriellen Infektion.

Das pathophysiologische Verständnis der Entstehung und des individuellen Verlaufs der Bronchiektasen-Erkrankung impliziert das Potenzial für frühe und gezielte therapeutische Interventionen. In diesem Zusammenhang sei abschließend noch einmal auf die PBB verwiesen, die ein eigenständiges, in der internistischen Pneumologie jedoch wenig geläufiges Krankheitsbild darstellt. Die PBB ist eine der häufigsten Ursachen von chronisch produktivem Husten im Kindes- und Jugendalter und ist u. a. darüber definiert, dass sie effektiv und nachhaltig durch eine gezielte antibiotische Therapie behandelt werden kann, um die Entstehung einer Bronchiektasen-Erkrankung zu verhindern [85, 86].

### 2.3 Ätiologie

Die Bronchiektasen-Erkrankung ist ätiologisch äußerst heterogen. Es existieren bislang immer noch keine pharmakologischen Therapien, die ausdrücklich zur Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung zugelassen wurden (Stand März 2024) [60]. Die Identifikation und gezielte Behandlung einer zugrunde liegenden Erkrankung ist daher von entscheidender Bedeutung, da alle weiteren Schritte der Bronchiektasentherapie einen symptomorientierten Ansatz darstellen [87, 88]. Nur die gezielte Therapie der Grunderkrankung stellt eine kausale Therapie dar und weist i. d. R. den höchsten Effizienzgrad zur Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen auf.

Hinsichtlich der häufigsten Ätiologien der Bronchiektasen-Erkrankung ergeben sich teils erhebliche geografische Unterschiede innerhalb Europas [3, 4]. Das deutsche Bronchiektasen-Register PROGNOSIS erhebt seit 2015 in standardisierter Art und

► **Tab. 2** Ätiologien der Bronchiektasen-Erkrankung in PROGNOSE (nach [84]).

Ätiologie	Häufigkeit
idiopathisch	36%
postinfektiös, einschließlich posttuberkulös	21%
COPD	15%
Asthma	11%
PCD bzw. Kartagener Syndrom	9%
ABPA	1–5%
Alpha-1-Antitrypsinmangel	
Autoimmunerkrankungen, v. a. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen und Vaskulitiden	
chronisch entzündliche Darmerkrankung	
gastroösophageale Refluxerkrankung	
Immundefekte, primär und sekundär (inkl. CVID)	
NTM-Lungenerkrankung	
rezidivierende Aspiration	
CF oder CFTR-assoziierte Erkrankung (bis dato nicht bekannt)	< 1%
ENaC-Kanalopathie	
Fremdkörperaspiration	
HIV-Infektion	
Marfan-Syndrom	
Mounier-Kuhn-Syndrom	
Swyer-James-Syndrom	
Yellow-Nail-Syndrom	
Young-Syndrom	

Abkürzungen: ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose; CF: Cystische Fibrose; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CVID: Common variable immune deficiency. ENaC: epithelialer Natriumkanal; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; NTM: nichttuberkulöse Mykobakterien; PCD: Primäre Ciliäre Dyskinesie

Weise umfangreiche Daten zur diagnostischen Abklärung der Ätiologie [89]. Demnach lagen die 5 häufigsten Ätiologien bei zusammengenommen 92% der Teilnehmenden vor (► **Tab. 2**) [16].

Auch wenn eine bislang nicht bekannte CF als Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung vergleichsweise selten ist, sollten bei der Entscheidung für oder gegen eine entsprechende Diagnostik die prognostischen und therapeutischen Konsequenzen der Diagnosestellung dieser hereditären Erkrankung für die Betroffenen (und ggf. deren Familie, die Geschwister und Nachkommen) bedacht werden. Dies gilt insbesondere in Anbetracht der in den letzten Jahren verfügbar gewordenen hoch-effizienten Therapieoptionen, die bei vielen Patientinnen und Patienten eine (Teil-)Korrektur der zugrunde liegenden CFTR-Dysfunktion erzielen [90–93].

Trotz umfangreicher und zunehmend standardisierter Diagnostik bleibt der Anteil der idiopathischen Bronchiektasen-Erkrankung in Europa mit 30–40% weiterhin hoch [94, 95]. Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch, dass sich durch die Kenntnis der Ätiologie für ca. zwei Drittel der Betroffenen eine mögliche therapeutische Konsequenz ergeben könnte. Zugebenermaßen ist die Abgrenzung einer Ätiologie gegenüber einer Komorbidität nicht immer einfach (siehe Kapitel 10).

### 3 Mikrobiologie

**E13: Das mikrobiologische Labor sollte Erfahrung in der Diagnostik von typischen Erregern bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung haben und sich an Qualitätsstandards halten (Konsens).**

**E14: Zur mikrobiologischen Diagnostik möglicher Pathogene sollte Atemwegsmaterial untersucht und primär Sputum verwendet werden (starker Konsens).**

**E15: Die Untersuchung des respiratorischen Materials sollte bei Diagnosestellung bzw. Erstvorstellung, bei klinischer Verschlechterung und bei im weiteren Verlauf stabilen Patientinnen und Patienten mindestens einmal jährlich erfolgen (starker Konsens).**

**E16: Aufgrund der zentralen Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* für den weiteren Verlauf der Erkrankung soll Atemwegsmaterial auch immer gezielt auf diesen Erreger untersucht werden (starker Konsens).**

**E17: Alle Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen initial kulturell auf das Vorliegen einer Infektion durch NTM untersucht werden (Konsens).**

**E18: Bei Vorliegen von klinischen und/oder radiologischen NTM-verdächtigen Befunden, z. B. Gewichtsverlust, Hämoptysen, schneller Progression oder Nichtansprechen auf die symptomorientierte Standardtherapie, sollen wiederholte, i. d. R. mindestens 3 unabhängige Sputumproben oder eine BAL auf Mykobakterien untersucht werden (starker Konsens).**

**E19: Bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung soll bei alleinigem kulturellem Nachweis von *Aspergillus spp.* keine antifungale Therapie eingeleitet werden (Konsens).**

**E20: Bei bestehenden Risikofaktoren und suspekten radiologischen Befunden soll weiterführende Diagnostik hinsichtlich einer pulmonalen Aspergillose veranlasst werden (starker Konsens).**

**E21: Falls bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung eine pulmonale Aspergillose diagnostiziert wird, soll diese leitliniengerecht behandelt werden (starker Konsens).**

**E22: Patientinnen und Patienten mit einer *Aspergillus*-Tracheobronchitis (ATB) sollten antifungal behandelt werden (starker Konsens).**

**E23: Bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und Risikofaktoren wie Immunsuppression, schwerer obstruktiver Ventilationsstörung, ausgeprägten zystischen Bronchiektasen, Kavernen, ABPA, posttuberkulösen Bronchiektasen und aktiver oder durchgemachter NTM-**

Lungenerkrankung *sollte* ein Screening hinsichtlich einer chronischen pulmonalen Aspergillose (CPA) durchgeführt werden (starker Konsens).

E24: Im akuten Infektionsgeschehen *sollte* sich die antiinfektive Therapie nach empirischen Empfehlungen richten (starker Konsens).

E25: Soweit bestimmte Erreger bzw. deren Resistenzen bekannt sind, *sollen* diese bei der kalkulierten systemischen Therapiewahl berücksichtigt werden. Dies gilt im Besonderen bei chronischen Infektionen (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) oder bei Erregern mit aufwendigen Behandlungsstrategien (z. B. NTM) (Konsens).

E26: Für Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung, die gemeinsam mit Menschen mit CF in einer Einrichtung betreut werden, *sollen* die gleichen Hygienrichtlinien wie für CF gelten (starker Konsens).

E27: Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *sollten* folgende Hygieneregeln beim Sprechstundenbesuch beachtet werden: konsequente Händehygiene, Einhalten von Abstand und ausreichende Ventilation der gemeinsam genutzten Räumlichkeiten sowie Verzicht auf Händeschütteln, engen körperlichen Kontakt und die gemeinsame Nutzung von Gegenständen. Eine individuelle Risikoeinschätzung *sollte* bei Immunsuppression und Infektionen durch multiresistente Erreger sowie in Bezug auf das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS) erfolgen (starker Konsens).

E28: Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *sollten* folgende Hygieneregeln bei der Physiotherapie beachtet werden: konsequente Händehygiene, Einhalten von Abstand (zwischen Patientinnen bzw. Patienten) und ausreichende Ventilation der gemeinsam genutzten Räumlichkeiten sowie Verzicht auf Händeschütteln und die gemeinsame Nutzung von Gegenständen. Eine individuelle Risikoeinschätzung *sollte* bei Immunsuppression und Infektionen durch multiresistente Erreger sowie in Bezug auf das Tragen eines MNS erfolgen (starker Konsens).

E29: Bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *sollten* folgende Hygieneregeln während eines stationären Aufenthalts beachtet werden: Beachtung der jeweils gültigen lokalen und/oder nationalen Hygieneleitlinien, falls möglich Unterbringung im Einzelzimmer, konsequente Händehygiene, Verzicht auf Händeschütteln sowie Durchführung einer gründlichen Bronchialtoilette vor medizinischen Maßnahmen (ggf. mit Asservierung des Sputums) (starker Konsens).

E30: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *sollen* im hygienischen Umgang mit und der Desinfektion ihres Hilfsmittels/ihrer Atemtherapiezubehörs einschließlich Devices und Vernebler geschult werden (starker Konsens).

E31: Aufgrund der Bedeutung von Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*, respiratorische Viren und Schimmelpilze *sollten* Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung hinsichtlich präventiver Maßnahmen geschult werden (starker Konsens).

E32: Patientinnen und Patienten mit Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa* *sollten* einen Eradikationsversuch erhalten (starker Konsens).

S7: Neue Nachweise anderer Erreger als *Pseudomonas aeruginosa* bedürfen i. d. R. keiner Eradikation (starker Konsens).

### 3.1 Mikrobiologische Diagnostik

Akute und chronische Infektionen sind bei der Bronchiektasen-Erkrankung häufig und sowohl für ihre Pathogenese als auch ihren Verlauf von zentraler Bedeutung [96, 97]. Die mikrobiologische Untersuchung von aus den Atemwegen entnommenem Untersuchungsmaterial hat daher für die Ursachenklärung, Therapieentscheidungen und die Verlaufskontrolle einen hohen Stellenwert. Im Rahmen der Behandlung von Menschen mit CF sind einige Empfehlungen bereits als nationaler Standard etabliert, wobei diese nur z. T. für die ätiologisch heterogene Bronchiektasen-Erkrankungen gelten [70, 98]. Die Labore orientieren sich hierbei an den jeweiligen Richtlinien und Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik der AWMF, der Bundesärztekammer und der DGHM [70, 98, 99]. Hierbei ist Erfahrung im Umgang mit respiratorischen Proben dieser Personengruppe erforderlich. Dies ist hinsichtlich einer validen und aussagekräftigen Diagnostik für die Präanalytik, die Probenaufarbeitung, aber auch die Auswahl der kulturellen und sonstigen Verfahren essenziell.

Zur Detektion möglicher Pathogene wird bei spontan expektorierenden Patientinnen und Patienten primär Sputum untersucht, da dieses meist ohne zusätzliche Belastung zu gewinnen ist. Falls dies nicht möglich ist, kann Sputum durch Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung provoziert oder mit physiotherapeutischer Unterstützung abgegeben werden. Bei klinischer Verschlechterung unklarer Ursache und/oder lokalisierten Befunden wird gezielt Material aus tieferen Lungenabschnitten zur mikrobiologischen Diagnostik herangezogen (Tracheal-/Bronchialsekret, BAL). Bei der Untersuchungsanforderung an das mikrobiologische Labor ist zu beachten, dass bei der üblichen mikrobiologischen Diagnostik unter Umständen nicht ausreichend auf besondere Erreger untersucht wird, z. B. Pseudomonaden/Nonfermenter, „small colony variants“ (SCV) unterschiedlicher Erreger, Pilze, Nokardien und insbesondere Mykobakterien [60, 61, 100, 101]. Hier sind ggf. besondere Absprachen mit dem Labor notwendig und die Untersuchungsanforderungen entsprechend zu erweitern. Zur Häufigkeit der mikrobiologischen Untersuchungen gibt es keine einheitlichen Vorgaben. Bei der Erstdiagnose und jeder klinischen Verschlechterung ist eine breite mikrobiologische Untersuchung zu empfehlen [70, 102]. Im Rahmen der Routinevorstellungen wird eine mikrobiologische Untersuchung auf das Vorhandensein neuer Erreger (v. a. *Pseudomonas aeruginosa* und NTM) alle 6–12 Monate veranlasst. So können (zukünftige) antiinfektive Therapien an die nachgewiesenen Erreger und deren Resistenzen angepasst werden [102].

Die Rolle einzelner Krankheitserreger und ihr Einfluss auf das klinische Gesamtbild werden meist durch individuelle Faktoren bestimmt. Die Relevanz einzelner Erreger, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, kann als erwiesen gelten, während sie für andere

Erreger aufgrund ihrer klinischen Bedeutung für den Verlauf der Lungenmanifestation bei CF angenommen wird [69, 103–106].

### 3.2 Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa*

Die für Deutschland vorhandenen Daten zeigen, dass eine Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung vorliegt [4, 16]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 konnte zeigen, dass eine chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion mit einem ca. 3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht [69], wobei dieses Risiko auch durch die Exazerbationsrate beeinflusst wird [68]. Patientinnen und Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion erleiden häufiger Exazerbationen und haben ein ca. 6-fach erhöhtes Risiko schwerer Exazerbationen mit der Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung, ausgeprägtere Atemwegssymptome, eine schlechtere Lebensqualität, eine schlechtere Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) und ausgeprägtere radiologische Veränderungen [4, 16, 69]. Untersuchungen des Sputummikrobioms von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung bestätigten die oben genannten Beobachtungen. Neben einer geringeren Diversität war das Vorliegen einer *Pseudomonas*-Dominanz mit einer erhöhten Mortalität sowie höheren Exazerbations- und Hospitalisationsraten vergesellschaftet [107]. Die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist damit ein wichtiger Faktor für die Bewertung des Schweregrads der Bronchiektasen-Erkrankung und Teil der am häufigsten angewendete Scoringssysteme (siehe Kapitel 4.2) [55, 67, 108]. Neben den Auswirkungen auf den individuellen Krankheitsverlauf führt die Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* des Weiteren zu einer Kostensteigerung, insbesondere durch häufigere Krankenhausbehandlungen und eine intensivere Nutzung der Ressourcen der Gesundheitssysteme [109, 110].

### 3.3 Bedeutung nichttuberkulöser Mykobakterien (NTM)

Eine Lungenerkrankung durch NTM ist bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung vergleichsweise häufig. Eine aktuelle Metaanalyse von 12 454 Betroffenen aus insgesamt 21 Studien ergab eine durchschnittliche Prävalenz von 8%, wobei deutliche geografische Unterschiede zu beobachten waren [111]. Die Prävalenz in den Vereinigten Staaten betrug hier beispielsweise 50%. Erreger aus dem *Mycobacterium-avium*-Komplex (*M. avium* complex, MAC), der die Spezies *M. avium*, *M. intracellulare* und *M. chimaera* umfasst, waren mit 66% am häufigsten. Der Anteil an *M.-abscessus*-Komplex, der die Subspezies *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. abscessus subsp. bolletii* und *M. abscessus subsp. massiliense* beinhaltet, betrug 17% [111]. Insgesamt stellen MAC, *M. kansasii* und *M. xenopi* aus der Gruppe der langsam wachsenden bzw. *M.-abscessus*-Komplex aus der Gruppe der schnellwachsenden Mykobakterien die häufigsten klinisch relevanten Erreger dar. I. d. R. ist der Nachweis von *M. gordonae* sowie *M. chelonae*, *M. fortuitum* und *M. simiae* klinisch nicht bzw. weniger relevant [112–114].

Internationale Bronchiektasen-Leitlinien empfehlen daher, dass Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung (bei entsprechendem klinischem Verdacht) auf das

Vorliegen einer NTM-Infektion gescreent werden sollen [60, 61]. Dies ist v. a. relevant, wenn eine Langzeittherapie mit Makroliden zur Prävention von Exazerbationen erwogen wird (siehe Kapitel 8.5.2.) [115]. In diesen Fällen muss eine NTM-Infektion vor Therapieeinleitung ausgeschlossen werden, da eine Monotherapie zur Entwicklung einer prognostisch ungünstigen Makrolidresistenz beitragen kann [116]. Die enge Beziehung von Bronchiektasen-Erkrankung und NTM-Lungenerkrankung wird auch dadurch deutlich, dass das Vorliegen von Bronchiektasen eines der radiologischen Kriterien für die Diagnose einer NTM-Lungenerkrankung (vom bronchiektatisch-nodulären Erkrankungstyp) darstellt [117].

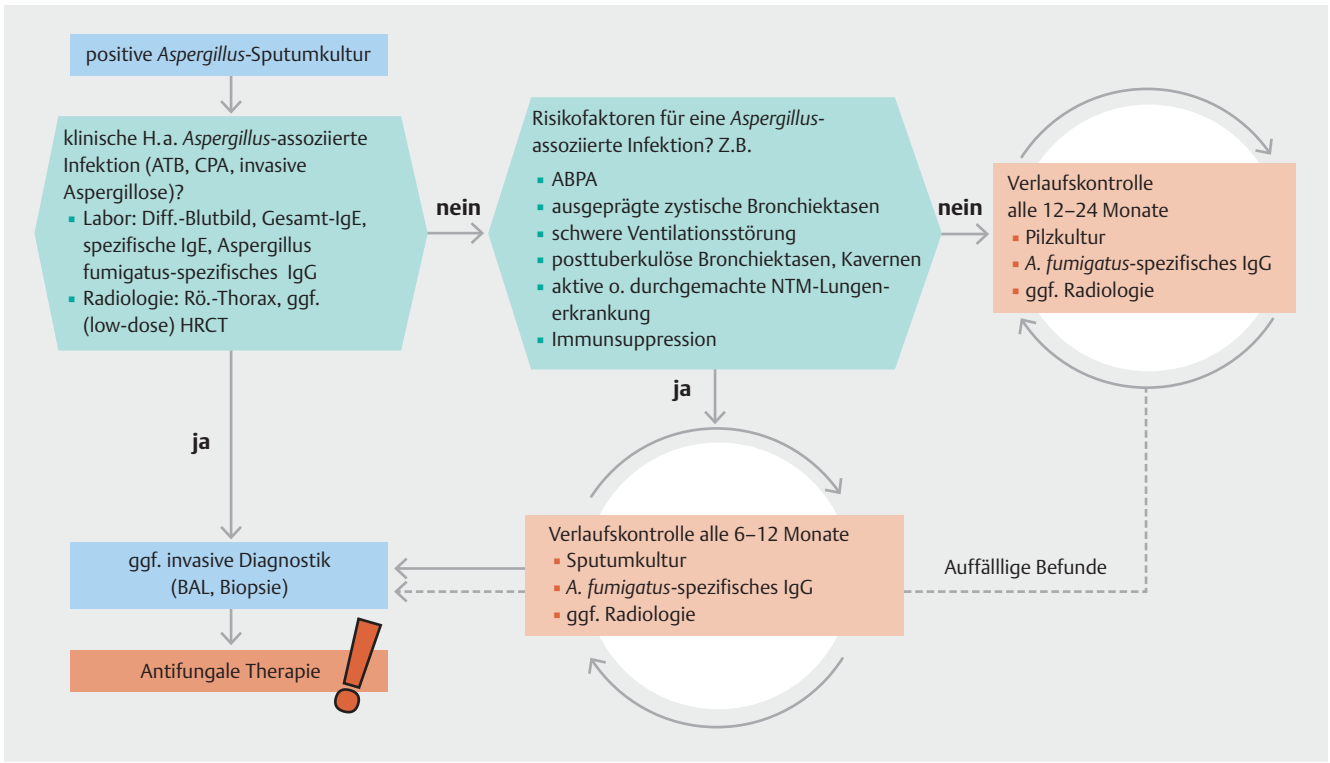
### 3.4 Bedeutung von *Aspergillus fumigatus*

In internationalen Bronchiektasen-Leitlinien wurde die Relevanz von *Aspergillus spp.* bisher auf das Thema *Aspergillus*-assoziiertes Asthma bzw. ABPA beschränkt, wohingegen die in diesem Kapitel behandelten *Aspergillus*-assoziierten Infektionen (invasive Aspergillose, CPA und ATB) keine Beachtung fanden [60, 61, 86]. Auf seltenere Fadenpilze wird nicht eingegangen.

Fakultativ-pathogene Fadenpilze werden relativ häufig im Sputum von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung nachgewiesen. Die *Aspergillus*-Nachweisrate liegt in Studien und Bronchiektasen-Registern zwischen 3–24% und im deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS bei 11% [3, 4, 16, 103, 118]. *Aspergillus spp.*, meist *Aspergillus fumigatus*, seltener *A. niger*, *A. terreus* oder *A. flavus*, sind dabei die häufigsten kulturell nachweisbaren Fadenpilze. Auch wenn der Nachweis von Fadenpilzen oft eine nicht behandlungsbedürftige Kolonisation darstellt, war der Nachweis von *Aspergillus spp.* in Studien mit mehr purulentem Sputum und einer höheren Exazerbationsrate assoziiert [118, 119]. In einer aktuellen populationsbasierten Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Inzidenz von *Aspergillus*-Infektionen bei Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung fast 5-mal höher ist als in der Normalbevölkerung [120]. In Kohortenstudien zur CPA lassen sich fast in der Hälfte und bei der ATB in über 80% aller Fälle Bronchiektasen nachweisen [121–123].

Ob der einmalige oder wiederholte kulturelle Nachweis von *Aspergillus spp.* im Sputum eine relevante Infektion oder eine harmlose Kolonisation darstellt, kann nur unter Berücksichtigung von klinischen, mikrobiologischen, laborchemischen sowie radiologischen Kriterien beantwortet werden (► **Abb. 3**). Beim alleinigen kulturellen Nachweis von Fadenpilzen in Sputumproben ohne weiteren Anhalt für eine Pilzinfektion (oder eine ABPA) ist eine antifungale Therapie nicht indiziert [124]. I. d. R. liegen bei diesen Patientinnen und Patienten keine zusätzlichen spezifischen Risikofaktoren für eine Fadenpilzinfektion vor. Allerdings ist unklar, ob dies in gleicher Weise für kulturelle Zufallsbefunde aus bronchoskopisch gewonnenen Proben gilt. Im Gegensatz dazu besteht bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und bestimmten Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für behandlungspflichtige pulmonale Pilzinfektionen. Am häufigsten ist die CPA, während die invasive Aspergillose oder eine ATB deutlich seltener sind.

I. d. R. entwickelt sich eine CPA auf dem Boden einer vorbestehenden chronischen Lungenerkrankung, z. B. einer COPD,



► **Abb. 3** Algorithmus zur Nachverfolgung einer positiven Aspergillus-Sputumkultur. Abkürzung ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose; ATB: Aspergillus-Tracheobronchitis; CPA: chronische pulmonale Aspergillose; NTM: nichttuberkulöse Mykobakterien. [rerif]

einer Bronchiektasen-Erkrankung oder bei Kavernen und Fibrosierungen unterschiedlicher Genese [125, 126]. Prinzipiell kann bei diesen Patientinnen und Patienten eine CPA auch ohne offensichtliche Immunsuppression auftreten. Bei zusätzlicher Immunsuppression erhöht sich jedoch das Risiko [125], wie auch bei einer ABPA, posttuberkulösen Bronchiektasen und einer aktiven oder durchgemachten NTM-Lungenerkrankung, z.T. mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko [3, 120, 127–136]. Ob das Ausmaß und die Lokalisation der Bronchiektasen, eine PCD bzw. ein Kartagener Syndrom oder eine Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden (ICS) das Risiko für eine CPA erhöhen, ist bisher nicht erwiesen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen beträgt in CPA-Studien 38–53%, was die Relevanz von Bronchiektasen als wichtigen Risikofaktor für eine CPA unterstreicht [122, 123].

Die ATB kann sowohl schwer immunsupprimierte Individuen als auch immunkompetente Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden chronischen Lungenerkrankungen betreffen. Belastbare Zahlen zur Prävalenz bei der Bronchiektasen-Erkrankung sind nicht verfügbar. Selten entwickeln Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung im Falle zugrunde liegender Immundefekte oder intensiver medikamentöser Immunsuppression eine invasive Aspergillose.

I. d. R. erhalten alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der initialen Diagnostik ihrer Bronchiektasen-Erkrankung eine CT des Thorax. Besteht im Verlauf der Verdacht auf eine pulmonale Pilzinfektion, ist eine erneute CT unerlässlich. Liegen die o. g. Risikofaktoren für eine CPA oder ATB vor, müssen bei suspekten Befunden weitere diagnostische Schritte veranlasst

werden (► **Abb. 3**). Während für die Diagnose und Therapie der CPA und invasiven Aspergillose entsprechende internationale Empfehlungen existieren [125, 137, 138], gibt es für die ATB keinen Konsens. Die von Chrldle et al. für die ATB vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien orientieren sich im Wesentlichen an den CPA-Kriterien [121]. Als obligate Kriterien für die Diagnose einer ATB gelten bei immunkompetenten Patientinnen und Patienten der wiederholte kulturelle (oder molekularbiologische) *Aspergillus*-Nachweis im Sputum und eine chronisch-persistierende respiratorische Symptomatik > 4 Wochen. Als unterstützende Kriterien gelten ein positives *Aspergillus*-spezifisches IgG im Serum, suggestive endoskopische Befunde („mucus plugging“ bzw. „mucoïd impaction“, Erythem der Bronchialschleimhaut mit Kontaktblutungen und oder Ulzerationen sowie die histologisch nachgewiesene Invasion der Schleimhaut durch Fadenpilzhyphen. Differenzialdiagnostisch müssen eine ABPA, eine invasive Aspergillose oder CPA ausgeschlossen sein [121]. Erschwerend für die Diagnosestellung einer ATB ist sicherlich, dass kein einheitlicher Cut-off für das *Aspergillus*-spezifische IgG etabliert ist. Gilt eine ATB als gesichert, empfiehlt es sich, Immunsuppressiva (inkl. ICS) nach Möglichkeit zu reduzieren und eine antifungale Therapie einzuleiten. Die Therapiedauer ist individuell festzulegen, sollte aber 2 Monate nicht unterschreiten.

Da eine frühzeitige Diagnose und Therapie einer *Aspergillus*-assoziierten Infektion möglicherweise schwere Verläufe verhindert, halten wir eine erhöhte Awareness bei entsprechenden Risiken für notwendig und ein strukturiertes Screening für gerechtfertigt [126, 132] (► **Abb. 3**), wobei weder für die CPA im

Allgemeinen noch für die Bronchiektasen-Erkrankung im Speziellen Studiendaten vorliegen. Hinsichtlich der allgemein üblichen diagnostischen und therapeutischen Standards zum Management invasiver und nicht-invasiver Fadenpilzinfektionen verweisen wir auf die entsprechenden internationalen Empfehlungen und Leitlinien [125, 137, 138].

### 3.5 Stellenwert der Resistenztestung

In vielen klinischen Bereichen spielt die bakterielle Resistenzentwicklung eine große Rolle für die Auswahl einer möglichst zielgerichteten antiinfektiven Therapie. Des Weiteren sind hygienische Aspekte wichtig, um multiresistente Erreger zu identifizieren und deren Ausbreitung einzudämmen. Wissenschaftliche Daten für eine direkte Korrelation zwischen der Resistenztestung und dem klinischen Erfolg einer antiinfektiven Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sind nicht verfügbar. Bei akuter Behandlungsbedürftigkeit erfolgt primär eine kalkulierte Therapie. Dabei muss die antiinfektive Therapie aktuelle und vorherige mikrobiologische Befunde berücksichtigen, soweit verfügbar [102]. Insbesondere bei einer chronischen Infektion zeigen sich häufig verschiedene Morphotypen einer Spezies bei ein und demselben Individuum, die sich auch in ihrem Resistenzprofil unterscheiden können. In regelmäßigen Abständen von diesen Morphotypen angefertigte Resistogramme können bei einer adäquaten Therapieentscheidung helfen, wobei auch hier Daten für die Korrelation mit dem klinischen Behandlungserfolg fehlen [70, 98, 102].

### 3.6 Hygienische Aspekte

Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sind häufig chronisch mit pathogenen Erregern infiziert [97]. Somit besteht ein potenzielles Risiko für die Übertragung dieser Erreger untereinander („cross-infection“) [139]. In dieser Hinsicht stellt die Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* aufgrund der negativen Auswirkungen ein besonderes Risiko dar [69].

Es gibt bislang nur wenige Studien, die eine mögliche Mensch-zu-Mensch-Übertragung untersuchten. Zusammengefasst ergaben diese keine sicheren Hinweise darauf, dass „cross-infection“ ein relevantes klinisches Phänomen ist [97, 140–144]. Eine europäische Expertengruppe, der auch Patientinnen und Patienten angehörten, sprach sich in einem Positionspapier zur Infektionskontrolle dafür aus, dass für Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung, die gemeinsam mit Menschen mit CF in derselben Einrichtung behandelt werden, die gleichen Empfehlungen wie für CF, z. B. eine Segregation nach dem *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionsstatus, Anwendung finden sollten [70, 97, 145]. Bleiben Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung unter sich und kommen nicht mit Menschen mit CF zusammen, können *Pseudomonas*-positive und -negative Patientinnen und Patienten gemeinsam an Sprechstunden, Physiotherapie oder Rehabilitationsmaßnahmen teilnehmen [97].

Prinzipiell müssen die jeweils gültigen lokalen und/oder nationalen Hygieneleitlinien Beachtung finden. Als hygienische Basismaßnahmen empfehlen sich einfach durchzuführende Hygieneregeln, wie eine rigorose Händehygiene, der Verzicht auf Händeschütteln, die Durchführung einer gründlichen Bron-

chialtoilette vor medizinischen Maßnahmen, das Einhalten von Abstand (zwischen Patientinnen bzw. Patienten) und die ausreichende Ventilation der gemeinsam genutzten Räumlichkeiten, das Vermeiden eines engen körperlichen Kontakts sowie das Unterlassen einer gemeinsamen Nutzung von Gegenständen. Bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten oder solchen mit einer Infektion durch multiresistente Infektionserreger ist eine individuelle Beurteilung erforderlich. Eine (vorübergehende) Unterbringung von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und Exazerbation in einem Einzelzimmer bis zur Verfügbarkeit der Ergebnisse eines ggf. durchgeführten Aufnahmescreenings hinsichtlich multiresistenter Erreger und/oder respiratorischer Viren stellt aufgrund des erhöhten Risikos hierfür grundsätzlich eine sinnvolle Maßnahme dar. Darüber hinaus ist die Nutzung virtueller Treffen, Konsultationen und Therapiesitzungen heutzutage oftmals eine Alternative zu persönlichen Kontakten, v. a. während der Grippezeit, falls dies sinnvoll und möglich erscheint. Die obengenannte Expertengruppe konnte im Jahr 2018 noch keine Empfehlung für das Tragen von MNS aussprechen [97]. Diesbezüglich liegt inzwischen eine Befragung von 4442 Patientinnen und Patienten mit chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen vor, an der auch 258 Personen mit einer Bronchiektasen-Erkrankung teilnahmen, die während der SARS-CoV-2-Pandemie regelmäßig einen MNS getragen hatten [146]. Von diesen gaben 47% an, den MNS zukünftig in Innenräumen tragen zu wollen, während 61% der Meinung waren, dass das Tragen eines MNS während der Grippezeit verpflichtend sein sollte [146]. Dies unterstreicht die vergleichsweise hohe Akzeptanz dieser Schutzmaßnahmen auch bei Betroffenen, für die das Tragen von MNS eventuell schwierig sein könnte.

Die Schulung der Patientinnen und Patienten im hygienischen Umgang mit ihren Atemtherapie-Hilfsmitteln, -Zubehör, Devices und Verneblern sowie deren Desinfektion orientiert sich an den üblichen Empfehlungen bei CF (siehe **Appendix 2**) [147].

### 3.7 Eradikation

Aufgrund der negativen Auswirkungen einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion auf den weiteren Verlauf der Bronchiektasen-Erkrankung stellt sich beim ersten Nachweis die Frage nach der therapeutischen Konsequenz. Aufgrund der dramatischen Konsequenzen für den weiteren Verlauf der Lungenmanifestation bei CF stellt die antibiotische Therapie mit dem Ziel einer anhaltenden kulturellen Konversion (Eradikation) beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* hier einen etablierten Teil der Standardtherapie dar („Frühtherapie“) [148–152].

Die Studienlage zur antibiotischen Therapie mit dem Ziel einer anhaltenden kulturellen Konversion nach *Pseudomonas aeruginosa*-Erstinfektion ist sehr begrenzt. Drei vergleichsweise kleine retrospektive Studien setzten inhalatives Colistin bzw. Tobramycin im Rahmen nicht-standardisierter Therapieprotokolle nach oder mit intravenösen oder oralen Antibiotika über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten ein [153–155]. Hierbei waren initiale Eradikationsraten von bis zu 80%, 52–73% nach 6 Monaten und 36–60% nach einem Jahr zu beobachten. Die



Eradikation gelang in der Studie von Vallieres et al. häufiger, wenn Regime verwendet wurden, die inhalatives Colistin enthielten (57 vs. 20 %), und Azithromycin Teil der Bronchiektasentherapie war (75 vs. 47 %) [154]. In der Studie von Pieters et al. blieben nach 3 Jahren jedoch nur 24 % der Patientinnen und Patienten langfristig frei von *Pseudomonas aeruginosa* [155].

In einer prospektiven randomisierten, placebokontrollierten und einfach-verblindeten Studie bei Patientinnen und Patienten mit früher *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zeigte ein Eradikationsregime aus intravenösem Ceftazidim und Tobramycin, auf das eine 3-monatige Tobramycin-Inhalation oder Placebo folgte, einen Eradikationserfolg von 91 bzw. 77 % in der Tobramycin-Gruppe und 55 bzw. 29 % in der Placebogruppe nach 1 bzw. 12 Monaten [156]. Bei Patientinnen und Patienten mit überwiegend chronischem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*, die nach einer Eradikationstherapie mit oralem Ciprofloxacin oder einem parenteralen *Pseudomonas*-aktiven Betalaktam-Antibiotikum in Kombination mit Tobramycin weiterhin *Pseudomonas*-positiv waren, wurde in einer prospektiven Kohortenstudie die Wirkung einer 12-monatigen Inhalation mit Colistin untersucht [157]. Die Eradikationsraten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten betragen 61 %, 51 %, 43 % und 40 %. Das Vorhandensein einer mukoiden Variante von *Pseudomonas aeruginosa* wirkte sich negativ auf den Eradikationserfolg aus. Über den Zeitraum der Untersuchung zeigte sich eine Verringerung der Exazerbationsrate. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist jedoch zu beachten, dass nur bei 28 % der Teilnehmenden ein erstmaliger *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis vorlag [157].

Die oben dargestellte Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* für den klinischen Verlauf der Bronchiektasen-Erkrankung legt einen zeitnahen Eradikationsversuch nahe, um die Chronifizierung der Infektion möglichst zu vermeiden. Die vorliegenden Daten lassen jedoch keine Empfehlung für ein spezifisches Therapieregime zu (► **Abb. 4**), auch wenn die (Off-Label-)Anwendung eines inhalativen Antibiotikums vorteilhaft zu sein scheint [158]. Die fehlende Datengrundlage spiegelt sich auch in anderen vorliegenden Leitlinien wider [60, 61, 86]. Die Entscheidung für ein spezifisches Therapieregime muss daher anhand individueller Faktoren, der klinischen Situation, der Verträglichkeit möglicher Vortherapien, der vorliegenden mikrobiologischen Befunde und einiger praktischer Erwägungen getroffen werden (**Box 6**). IgG-Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* scheinen auch bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung gut mit dem Infektionsstatus zu korrelieren [159], bedürfen jedoch einer Interpretation im klinischen Kontext zusammen mit der bakteriologischen Diagnostik. Im Gegensatz zur Situation bei CF ist die Bedeutung positiver Antikörper gegen die *Pseudomonas aeruginosa*-spezifischen Antigene alkalische Protease, Elastase und Exotoxin A hinsichtlich einer Vorhersage des Eradikationserfolgs unklar [160, 161].

#### BOX 6

#### Praktische Erwägungen bei der Auswahl eines antibiotischen Therapieregimes zum Erreichen einer anhaltenden kulturellen Konversion (Eradikation) bei Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa*

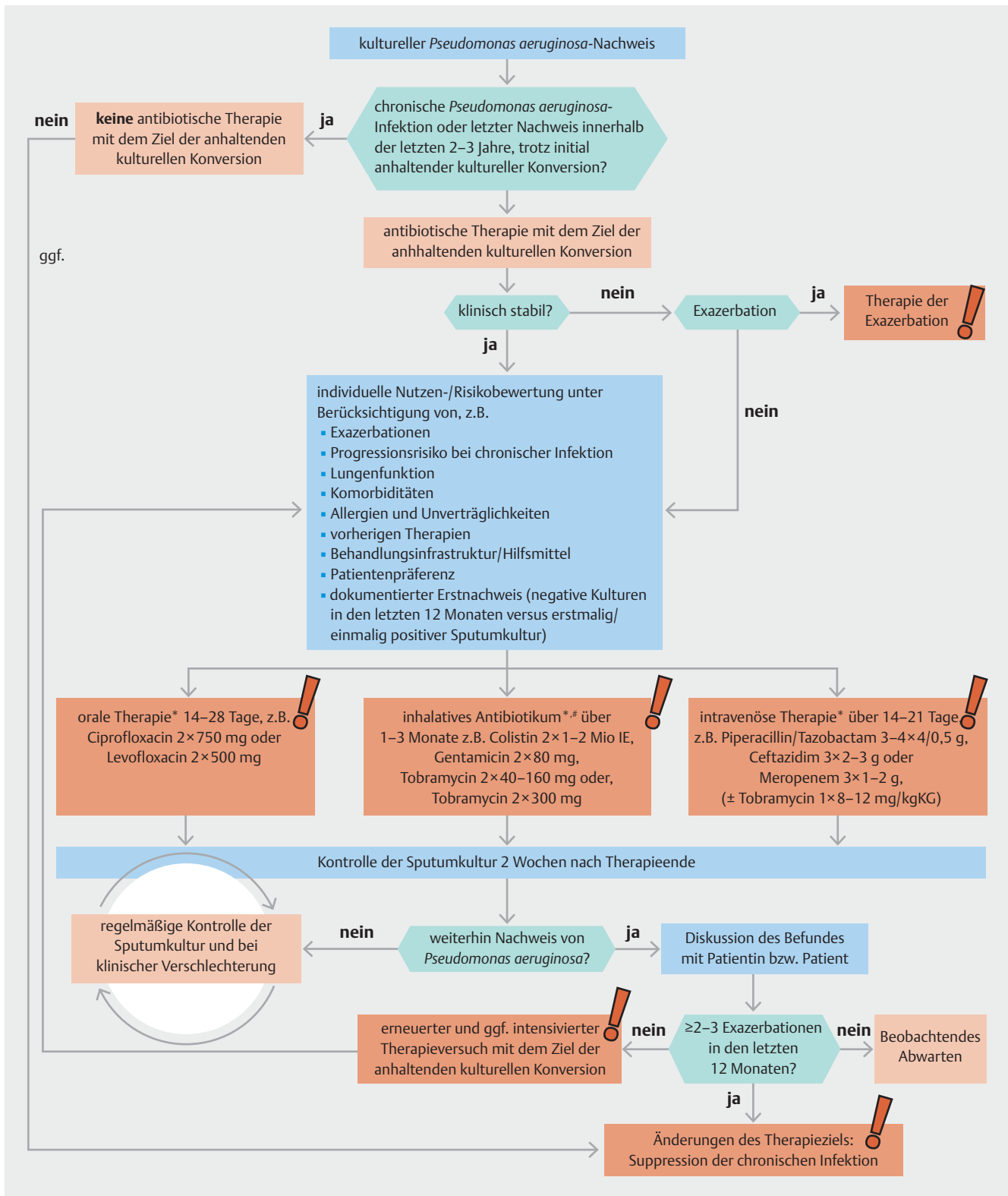
- Die Auswirkungen einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion auf den weiteren Krankheitsverlauf und mögliche Optionen für die Prävention und Therapie müssen gemeinsam mit der Patientin bzw. dem Patienten erörtert werden.
- Die Auswahl der zur Eradikationstherapie geeigneten Antibiotika richtet sich u. a. nach deren Verfügbarkeit, die jedoch den Therapiebeginn nicht verzögern darf.
- Bei Verwendung eines inhalativen Antibiotikums müssen Patientinnen und Patienten, insbesondere jene ohne relevante Erfahrung im Umgang mit geeigneten Verneblersystemen hinsichtlich der korrekten Anwendung und hygienischen Handhabung geschult werden.
- Der Erfolg eines Eradikationsversuchs erfordert eine Überprüfung durch mikrobiologische Kontrollen. Falls nötig muss ein erneuter und ggf. intensiverer Therapieversuch unternommen werden.

## 4 Ätiologische Diagnostik und Risikostratifikation

**E33: Alle Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen sich im Rahmen der Neudiagnose fachärztlich-pneumologisch vorstellen. Dabei sollten die Patientinnen und Patienten folgendes standardisiertes basisdiagnostisches Maßnahmenpaket erhalten (starker Konsens):**

- **allgemeine und ggf. spezielle Anamnese, klinische Untersuchung,**
- **Auswertung der vorliegenden CT hinsichtlich Morphologie und Verteilung der Bronchiektasen sowie assoziierter Phänomene,**
- **Lungenfunktionsprüfung (Bodyplethysmografie/Spirometrie),**
- **pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung und/oder kapilläre Blutgasanalyse (BGA),**
- **Messung des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO),**
- **Labor (Differenzialblutbild, Transaminasen, Bilirubin, Kreatinin, CRP, IgG, IgA, IgM und IgE) und**
- **Sputumdiagnostik (allgemeine Bakteriologie mit Resistenztestung, Mykobakterien und Schimmelpilze)**

**S8: Die Basisuntersuchungen bei Erstdiagnose dient nicht nur der ätiologischen Abklärung der Bronchiektasen-Erkrankung, sondern auch der Standortbestimmung hinsichtlich Komorbiditäten sowie bereits eingetretener und zu erwartender Komplikationen (Schweregradbestimmung und Risikostratifikation), an der sich dann die therapeutischen Maßnahmen und zukünftigen Verlaufskontrollen orientieren können (starker Konsens).**



► **Abb. 4** Algorithmus zur antibiotischen Therapie bei kulturellem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mit dem Ziel einer anhaltenden kulturellen Konversion (Eradikation). \*Ggf. Dosisanpassung bei relevanter Einschränkung der Nierenfunktion. #CAVE: Off-Label-Use (siehe Kapitel 6.1). Abkürzung: KG: Körpergewicht. [rerif]

**S9:** Der Beginn rezidivierender Atemwegsinfektionen in jungem Alter und insbesondere das Auftreten häufiger schwerer Infektionen sind Warnzeichen für das Vorliegen einer zugrunde liegenden CF, einer PCD oder eines PID (starker Konsens).

**E34:** Patientinnen und Patienten, bei denen die Basisdiagnostik einen entsprechenden klinischen Verdacht auf eine CF, eine PCD oder einen PID ergeben hat, *sollen* zur weiterführenden diagnostischen Abklärung in einem auf die Grunderkrankung spezialisierten Zentrum vorgestellt werden. Falls bei jungen Patientinnen und Patienten nach der Basisdiagnostik keine spezifische Ätiologie gefunden werden konnte oder falls nach erweiterter Diagnostik trotz optimierter Basistherapie eine objektivierbare, schwere klinische Einschränkung, eine rasch progrediente Verschlechterung und/oder eine starke Einschränkung der Lebensqualität vorliegt, *sollte* die Vorstellung in einem spezialisierten Bronchiektasen-Zentrum erfolgen (starker Konsens).

**S10:** Spezialisierte Bronchiektasen-Zentren halten die zur definitiven Diagnosestellung erforderliche Diagnostik komplexer genetischer Ätiologien vor bzw. haben Kooperationen zur Durchführung dieser Diagnostik, z.B. Schweißtest, nasale NO-Messung, Immunphänotypisierung, molekulargenetische Diagnostik etc. und können i. d. R. die Teilnahme an erkrankungsspezifischen klinischen Studien anbieten (starker Konsens).

**E35:** Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *sollen* im Rahmen der Neudiagnose und im weiteren Verlauf mindestens einmal jährlich systematisch hinsichtlich ihres Risikos für zukünftige Exazerbationen, Krankenhausbehandlungen aufgrund schwerer Exazerbationen und Mortalität evaluiert werden (mehrheitliche Zustimmung).

**E36:** Die Risikostratifikation *sollte* anhand validierter Scores oder zumindest der beiden für die wichtigsten Therapieentscheidungen relevanten und modifizierbaren Variablen erfolgen (Konsens):

- Anzahl mit Antibiotika behandelter Exazerbationen ( $\geq 2$ /Jahr) oder Krankenhausbehandlungen aufgrund schwerer Exazerbationen ( $\geq 1$ /Jahr) in den letzten 12 Monaten
- chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion

**S11:** Der mit häufigen Exazerbationen vergesellschaftete Phänotyp der Bronchiektasen-Erkrankung („frequent exacerbator“) ist durch mindestens 2 mit Antibiotika behandelte Exazerbationen oder mindestens eine Krankenhausbehandlung aufgrund einer schweren Exazerbation in den vergangenen 12 Monaten definiert und weist i. d. R. eine schwere Erkrankung, eine reduzierte Lebensqualität sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (starker Konsens).

#### 4.1 Basisuntersuchungen und weiterführende ätiologische Diagnostik

In Anbetracht der Relevanz für Prognose und Therapie kommt der frühzeitigen ätiologischen Basisdiagnostik der Bronchiektasen-Erkrankung eine besondere Bedeutung zu (siehe Kapitel 2.3). Diese kann vom klinischen Verdacht, der Wahrscheinlich-

keit und den Konsequenzen für das weitere Management geleitet und in abgestufter Art und Weise durchgeführt werden [162]. Da Patientinnen und Patienten mit definierten Ätiologien z. T. spezifische Risiken für typische Komplikationen und Komorbiditäten aufweisen, z. B. ein zusätzliches Asthma und eine chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion bei zugrunde liegender PCD, dient die standardisierte Basisdiagnostik auch der Standortbestimmung [79]. Die Arbeit der internationalen und nationalen Bronchiektasen-Register zeigt, dass der Anteil mit der Diagnose einer idiopathischen Bronchiektasen-Erkrankung durch eine strukturierte und möglichst vollständige Diagnostik auf  $<40\%$  reduziert werden kann [4, 16, 17, 60]. Hier bieten das deutsche und das europäische Bronchiektasen-Register PROGNOSIS und EMBARC eine wertvolle Wegleitung für ein rationales diagnostisches Vorgehen [16], auch wenn Daten für die Überlegenheit eines definierten Maßnahmenpaketes gegenüber einem alternativen Vorgehen hinsichtlich „harter“ Studienendpunkte fehlen [60, 95, 163–165]. Letztendlich ist die umfassende ätiologische Abklärung aber auch den Betroffenen ein zentrales Anliegen, da sie die Voraussetzung für eine gezielte und ggf. kausale Therapie darstellt [166].

Während die Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) die unterschiedliche Epidemiologie in den verschiedenen geografischen Regionen Europas berücksichtigen musste [4, 60], beschränken sich unsere Empfehlungen auf die Situation in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Die initiale Basisdiagnostik der Bronchiektasen-Erkrankung muss demnach den folgenden Tatsachen Rechnung tragen [12, 16]:

- die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten wird im ambulanten Sektor diagnostiziert und behandelt,
- weniger als die Hälfte der Betroffenen müssen im Laufe ihres Lebens im Zusammenhang mit ihrer Bronchiektasen-Erkrankung aufgrund einer schweren Exazerbation stationär behandelt werden,
- der Umfang und die Tiefe der durchgeführten Diagnostik richten sich häufig nach dem Setting (Praxis, Fachklinik oder Hochschulambulanz) und auch nach der Erfahrung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes hinsichtlich der Befundinterpretation und Therapiestaltung.

Patientinnen und Patienten mit speziellen oder seltenen Ätiologien der Bronchiektasen-Erkrankung finden sich jedoch fast ausschließlich dort, wo die entsprechende Diagnostik durchgeführt wird [167]. Um eine zuvor nicht bekannte seltene Erkrankung zu diagnostizieren, müssen also entsprechend viele Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnostik negativ bleiben wird, systematisch untersucht werden. Die Anamnese hat dabei u. a. die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

- aktuelle Situation der Patientin bzw. des Patienten und im Vordergrund stehende Probleme, z. B. Exazerbationen mit oder ohne antibiotische Therapie in den letzten 12 Monaten (mit Datum und eingesetzten Präparaten), Krankenhausbehandlungen in den letzten 2 Jahren, notfallmäßige Arztbesuche, Behandlung auf Intensivstation, Husten, geschätzte Auswurfmenge und -farbe (nach der „Murray sputum colour chart“ (siehe **Appendix 2**) [168, 169]), Hämoptysen mit Menge und Häufigkeit, Thoraxschmerzen, Pneumothorax,

- objektivierte Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit anhand einer Dyspnoeskala, z. B. der Medical Research Council Dyspnea scale (MRC),
- objektivierte Lebensqualität anhand eines validierten erkrankungsspezifischen Fragebogens, z. B. dem Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B) (siehe **Appendix 2**), oder einer visuellen Analogskala,
- (Verlauf seit) Einsetzen der Beschwerden,
- Besonderheiten bei Geburt (soweit bekannt) sowie in der Kindheit und Adoleszenz,
- Symptomatik an den oberen Atemwegen, rezidivierende Zephalgie,
- Sozialanamnese einschließlich Berufs- und Renten-anamnese, Arbeitsunfähigkeit, Schwerbehinderung,
- Familienanamnese einschließlich Konsanguinität der Eltern, weiterer betroffener Familienmitglieder,
- frühere Tuberkulose (TB)/Mykobakteriose, ggf. Exposition im Haushalt,
- Impfungen,
- Allergien und Unverträglichkeiten,
- Rauchen, Alkohol und sonstige Genuss-/Suchtmittel,
- bisherige Therapien, vorhandene Vernebler und Hilfsmittel und Erfahrungen mit selbstständiger und/oder professioneller Atemphysiotherapie und Hygiene sowie
- regelmäßiger Sport/Training, frühere Rehabilitationsbehandlung und ggf. Gründe, warum bislang keine Rehabilitation durchgeführt wurde.

Darüber hinaus können weitere Aspekte der speziellen Anamnese dazu beitragen, die Ätiologie einer Bronchiectasen-Erkrankung einzugrenzen (► **Tab. 3**). Die Würdigung der CT-Morphologie, des Verteilungsmusters und der zusätzlichen Befunde kann darüber hinaus wertvolle Hinweise auf eine ABPA, einen Alpha-1-Antitrypsinmangel, ein Asthma, eine CF, eine COPD, eine CPA, eine NTM-Lungenerkrankung, eine PCD oder ein Swyer-James-Syndrom u. v. m. als Ätiologie der Bronchiectasen-Erkrankung liefern (siehe **Appendix 1**). Dies erfordert jedoch entsprechende technische Voraussetzungen, umfangreiche Erfahrungen und idealerweise eine interdisziplinäre thoraxradiologische Zusammenarbeit (siehe Kapitel 2.1.1). Weitere charakteristische CT-Befunde, die auf spezifische Ätiologien hinweisen können sind:

- Hiatushernie, Thoraxmagen und Ösophagusdilatation mit Spiegelbildung (gastroösophagealen Refluxerkrankung, chronische Aspiration) und
- verkalkte intrapulmonale Granulome, verkalkte hiläre oder mediastinale Lymphknoten und apikale Vernarbungen (Z. n. TB).

Auch bei Menschen mit einem PID stellt eine Bronchiectasen-Erkrankung eine häufige Komplikation dar [170]. Der Anteil der Betroffenen hängt von der Art des zugrunde liegenden Immundefekts ab. Menschen mit einem variablen Immundefektsyndrom („common variable immunodeficiency“, CVID), dem häufigsten klinisch relevanten PID, sind je nach Studie in 20–61 % der Fälle betroffen [171–173]. Die Prävalenz von Bronchiectasen nimmt in dieser Gruppe mit dem Alter zu und geht mit einer erhöhten Mortalität einher [174]. Bei Patientinnen und Patienten mit X-chromosomal vererbter Agammaglobulinämie

(Morbus Bruton) werden Bronchiectasen bei 30–80 % der Betroffenen berichtet [175]. Das Auftreten von Bronchiectasen korreliert dabei mit der Frequenz und dem Schweregrad vorausgegangener pulmonaler Infektionen und unterstreicht die Relevanz einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapieeinleitung [176]. Bei einer regelmäßigen Immunglobulinsersatztherapie können höhere Immunglobulindosen als üblicherweise erforderlich sein [174, 177]. Stetig werden neue angeborene Immundefekte beschrieben, die infolge einer fehlgeleiteten Immunantwort (Immudysregulation) zur Entstehung einer Bronchiectasen-Erkrankung führen können, z. B. das Activated PI3 Kinase Delta Syndrom (APDS) [178]. In diesem Zusammenhang können Lymphoproliferationen (Lymphadenopathie, [Hepato-]Splenomegalie) auf einen PID hinweisen. Eine deutliche und reproduzierbare Lymphozytopenie bzw. relevant verminderte Immunglobulinspiegel in der Basisdiagnostik, insbesondere ein IgG < 5 g/l, erfordern die Abklärung an einem spezialisierten PID-Zentrum.

Zur Evaluation einer gastroösophagealen Refluxerkrankung als Ätiologie einer Bronchiectasen-Erkrankung kann der Fragebogen zum gastrobronchialen Reflux der University of Hull hilfreich sein (siehe **Appendix 2**) [179].

Die klinischen Zeichen einer Autoimmunerkrankung, z. B. einer rheumatoiden Arthritis oder einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung müssen gezielt abgefragt und in Stufe 2 der Diagnostik durch serologische Untersuchungen ergänzt werden (► **Abb. 5**). Die pulmonale Manifestation kann in Form einer Bronchiectasen-Erkrankung der Manifestation am Bewegungsapparat und/oder dem Gastrointestinaltrakt vorausgehen [180–184]. Im Zusammenhang mit neurologischen Erkrankungen, die zur Husteninsuffizienz und/oder rezidivierenden Aspirationen führen, tritt im Verlauf gelegentlich eine Bronchiectasen-Erkrankung auf. Hier kann dann oftmals eine chronische gramnegative Atemwegsinfektion, z. B. durch *Escherichia coli* oder *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. In einer Auswertung des deutschen Bronchiectasen-Registers PROGNOSIS waren jüngeres Alter, chronische Rhinosinusitis und/oder Nasenpolypen, Dauer des Bestehens der Bronchiectasen > 15 Jahre, positive Sputumkultur für *Pseudomonas aeruginosa* und basal betonte Verteilung der Bronchiectasen in Mittellappen/Lingula und den Unterlappen mit einer PCD als Ätiologie der Bronchiectasen-Erkrankung assoziiert [185].

## 4.2 Risikostratifikation

Für die Stratifikation hinsichtlich des Risikos für Mortalität und zukünftige Krankenhausbehandlungen stehen mehrere validierte Scores zur Verfügung [55, 67, 108, 186]. Der umfangreiche **Bronchiectasis Severity Index (BSI)** erhebt Daten zum Alter, Body-Mass-Index, Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>), Krankenhausbehandlungen aufgrund schwerer Exazerbation in den letzten 2 Jahren, Anzahl an Exazerbation in den letzten 12 Monaten, Dyspnoe nach MRC, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* oder potenziell pathogenen Erregern und dem radiologischen Schweregrad. Der erhobene Punktwert ermöglicht die Einteilung in eine leichte, mittelschwere und schwere Bronchiectasen-Erkrankung, anhand derer sich die Spannbreite des 1-Jahres- und 4-Jahres-Risikos hinsichtlich Mortalität und Kranken-

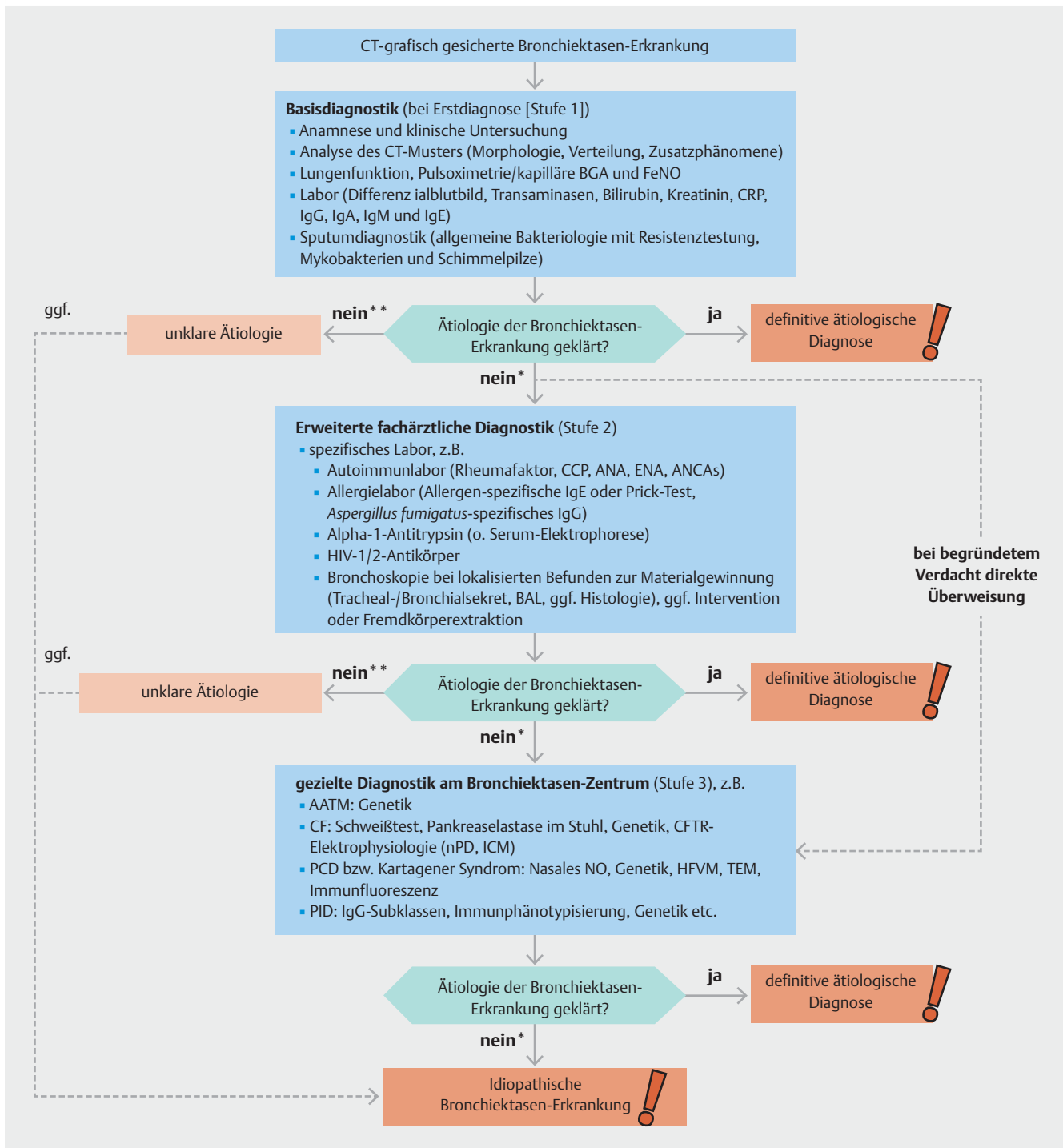
► **Tab. 3** Spezielle anamnestische und klinische Aspekte, die auf eine spezifische Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung hinweisen (Auswahl).

Verdachtsdiagnose	typische Anamnese/Klinik	charakteristischer CT-Befund
ABPA	zugrunde liegendes Asthma, CF oder PCD (siehe dort)	häufig zentrale Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen, „mucus plugging“, „mucoïd impaction“/Mukozelen, „Finger-in-glove“-Zeichen, „hyperattenuation mucus“
Alpha-1-Antitrypsinmangel	zusätzliche Leberfibrose/-zirrhose; weitere betroffene Familienmitglieder, Konsanguinität der Eltern; ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV)/Glomerulonephritis	basal betontes Lungenemphysem, basal betonte zylindrische Bronchiektasen mit deutlichen Bronchialwandverdickungen
Asthma bronchiale	allergische Dermatitis (im Kindesalter); Allergien, allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, CRS(wNP); pfeifende Atemgeräusche; nächtliche anfallsartige Symptome; sehr zäher Auswurf, der nicht spontan abgehustet werden kann; zusätzliche ABPA; positive Familienanamnese	basal betonte zylindrische Bronchiektasen mit Bronchialwandverdickungen, ggf. ausgeprägtes Mucus plugging
CF	postnataler Mekoniumileus, als Kleinkind Gedeihstörung, Fettstühle; Mangel an fettlöslichen Vitaminen; Unterernährung; rezidivierende oder chronische Pankreatitis; CRS(wNP); rezidivierende Hämoptysen; Sputumkultur mit <i>Staphylococcus aureus</i> oder <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; Infertilität/Azoospermie (♂); zusätzliche ABPA; weitere betroffene Familienmitglieder, Konsanguinität der Eltern	oberlappenbetonte Bronchiektasen, häufig ausgeprägte variköse (bis zystische) Bronchiektasen, „mucus plugging“
COPD	Raucheranamnese bzw. Rauchexposition, obstruktive Ventilationsstörung	basal betonte zylindrische Bronchiektasen mit Bronchialwandverdickungen, apikal betontes Lungenemphysem
NTM-Lungenerkrankung	weibliches Geschlecht; höheres Lebensalter; konstitutionelle Symptome (Fatigue, Inappetenz, ungewollter Gewichtsverlust); Hämoptysen; schlanker Habitus/Kachexie; Skoliose; Mitralklappenprolaps; vorherige TB; ABPA bzw. orale und/oder inhalative Steroidtherapie	häufig Betonung des Mittelgeschosses, noduläre Veränderungen/„Tree-in-bud“-Phänomen (in den basalen Oberlappen), Kaverne(n) mit Pleurabezug, Konsolidationen, asymmetrische Verteilung
PCD bzw. Kartagener Syndrom	unklares postnatales Atemnotsyndrom; Beginn persistierender Beschwerden direkt nach Geburt bzw. in den ersten 6 Lebensmonaten (feuchter Husten, Rhinitis); rezidivierende Pneumonien im Kindesalter; (Z. n.) Atelektase oder Lappenresektion; CRS(wNP); rezidivierende oder chronische Otitis media, chronischer Paukenerguss, unklare Schalleitungsschwerhörigkeit; Sub-/Infertilität; Skoliose/Thoraxdeformität; Situsanomalien; angeborene Herzfehler bzw. Z. n. Herzfehler-OP; weitere betroffene Familienmitglieder, Konsanguinität der Eltern; zusätzliches Asthma/ABPA möglich; kultureller Nachweis einer <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion	wenig bzw. keine Beteiligung der Oberlappen, Betonung von Mittellappen/Lingula und Unterlappen (kraniokaudaler Gradient), Bronchialwandverdickungen, ausgeprägtes und basal betontes „mucus plugging“ und Bronchiolitis/„Tree-in-bud“-Phänomen
primäre Immundefekte	„ELVIS“: E – ungewöhnlicher Erreger, L – ungewöhnliche Lokalisation, V – ungewöhnlicher Verlauf, I – ungewöhnliche Intensität, S – ungewöhnliche Summe (Anzahl Episoden) „GARFIELD“: G – Granulome, A – Autoimmunität, R – rezidivierendes, F – Fieber, E – ungewöhnliche Ekzeme, L – Lymphoproliferation, D – chronische Darmentzündung häufig zusätzliche chronische Rhinosinusitis	kein spezifisches Muster
Yellow-Nail-Syndrom	gelbliche Diskoloration und Dystrophie aller Nägel; beidseitige Lymphödeme der unteren Extremitäten; CRS; rezidivierender (oder chronischer) Pleuraerguss, Chylothorax	ggf. Pleuraerguss

Abkürzungen: ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose; CF: Cystische Fibrose; CT: Computertomografie; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRS(wNP): chronic rhinosinusitis (with nasal polyps; chronische Rhinosinusitis mit oder ohne Nasenpolypen); NTM: nichttuberkulöse Mykobakterien; PCD: Primäre Ciliäre Dyskinesie; TB: Tuberkulose

hausbehandlungen ableiten lässt ([www.bronchiectasisseverity.com](http://www.bronchiectasisseverity.com)) [55]. Der **E-FACED Score**, der aus dem FACED Score weiterentwickelt wurde und die klinischen Variablen Exazerbationen, FEV<sub>1</sub>, Alter, chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, radiologischer Ausdehnung („extension“) und Dyspnoe beinhaltet, nimmt eine ähnliche Einteilung vor, ohne jedoch eine konkrete Spannweite des Mortalitätsrisikos bereitzustellen

[67,108,187]. Ein weiterer interessanter Score ist der **Bronchiectasis Aetiology and Comorbidity Index (BACI)** ([www.bronchiectasisseverity.com/bronchiectasis-aetiology-and-co-morbidity-index](http://www.bronchiectasisseverity.com/bronchiectasis-aetiology-and-co-morbidity-index)), der mithilfe einiger prognoserelevanter Bronchiektasenätiologien und Komorbiditäten das 5-Jahres-Risiko für Mortalität und Hospitalisierung vorhersagt [186].



► **Abb. 5** Stufendiagnostik zur Klärung der Ätiologie einer Bronchiectasen-Erkrankung: Basisuntersuchungen bei Erstdiagnose und weiterführende Diagnostik. \*Weiterführende Diagnostik sinnvoll bzw. indiziert. \*\*Weiterführende Diagnostik nicht sinnvoll bzw. nicht erforderlich/nicht indiziert. Abkürzungen: AATM: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel; HFVM: Hochfrequenzvideomikroskopie; ICM: Intestinal current measurement (Ionenstrommessung an der rektalen Schleimhautbiopsie); nPD: nasale Potenzialdifferenzmessung; TEM: Transmissionselektronenmikroskopie. [rerif]

In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass die Exazerbationsanamnese der zurückliegenden 12 Monate das Risiko künftiger Exazerbationen zuverlässig vorhersagen kann [53,188]. Häufige Exazerbationen bedingen eine exzessive neutrophile Inflammation, die wiederum das Risiko zukünftiger

Exazerbationen im Sinne eines Teufelskreises erhöht. Daher erscheint die Charakterisierung eines mit häufigen Exazerbationen vergesellschafteten Phänotyps der Bronchiectasen-Erkrankung, dem „frequent exacerbator“, sinnvoll und plausibel. Dieser definiert sich anhand mindestens zweier mit Antibiotika

behandelter Exazerbationen oder mindestens einer Krankenhausbehandlung aufgrund einer schweren Exazerbation in den vergangenen 12 Monaten und ist mit einer schwereren Erkrankung, reduzierter Lebensqualität und erhöhter Mortalität assoziiert [188]. Die vorliegenden Daten geben jedoch Anlass, bereits eine einzige mit Antibiotika behandelte Exazerbation pro Jahr ernst zu nehmen [53].

## 5 Verlaufskontrollen und mikrobiologische Surveillance

**E37: Asymptomatische Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen in der radiologischen Diagnostik, die die Kriterien einer Bronchiektasen-Erkrankung nicht erfüllen, sollten keine regelmäßigen bronchiektasenspezifischen Verlaufskontrollen erhalten (starker Konsens).**

**E38: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen mindestens einmal jährlich fachärztlich-pneumologisch evaluiert werden (Konsens).**

**E39: Bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen in Abhängigkeit von Erkrankungsschwere und Progressionsrisiko Sputumkulturen mindestens einmal jährlich erfolgen (mehrheitliche Zustimmung).**

**E40: Bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung kann einmal jährlich eine Untersuchung des Sputums auf Mykobakterien erfolgen (mehrheitliche Zustimmung).**

Aufgrund des heterogenen klinischen und radiologischen Erscheinungsbildes der Bronchiektasen-Erkrankung erscheint eine differenzierte Strategie der Verlaufsbeobachtung sinnvoll. Es finden sich keine randomisierten und kontrollierten Studien (RCT), die die Auswirkung verschiedener Monitoringstrategien auf klinisch relevante Endpunkte untersuchten.

Patientinnen und Patienten mit dem alleinigen Nachweis von Bronchiektasen in der radiologischen Diagnostik, d. h. ohne für die Bronchiektasen-Erkrankung typische Symptomatik, bedürfen i. d. R. keiner regelmäßigen bronchiektasenspezifischen Nachsorge [1]. Im Falle des Einsetzens einer entsprechenden Symptomatik bzw. bei unzureichender Kontrolle einer anderen chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankung mit bekannten Bronchiektasen muss die Notwendigkeit hierfür erneut geprüft werden [60, 189, 190]. Hiervon ausgenommen sind Betroffene mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten von bronchiektatischen Veränderungen, wie bspw. Patientinnen und Patienten mit einem PID.

Hinsichtlich der für die Verlaufsbeurteilung sinnvollen Anamneseerhebung und Risikostratifizierung verweisen wir auf die vorangegangenen Kapitel dieser Leitlinie [55, 67, 108, 186]. Hieraus muss dann abgeleitet werden, wie engmaschig Verlaufskontrollen erfolgen und wie umfangreich diese ausfallen werden. Typische Wiedervorstellungsintervalle wären alle 3–6 Monate für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Bronchiektasen-Erkrankung bzw. instabilem klinischen Verlauf und alle 6–12 Monate für Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung bzw. weitgehend stabilem Verlauf.

Die Anamnese und klinische Untersuchung orientierten sich an den o. g. Aspekten. Hierbei bedürfen sowohl die objektivierbaren als auch die für die Betroffenen im Vordergrund stehenden Therapieziele besonderer Beachtung. Wurde bspw. eine intermittierende Off-Label-Therapie mit Azithromycin initiiert, um die jährliche Rate an mit Antibiotika behandelten Exazerbationen zu senken, muss gezielt nachgefragt und eine entsprechende Dokumentation eingefordert werden. Falls eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen oder erkrankungsspezifischen Lebensqualität als realistisches Therapieziel vereinbart wurde, muss eine entsprechende Verlaufskontrolle mit geeigneten Fragebögen bzw. Messinstrumenten erfolgen, um den Therapieerfolg beurteilen zu können [16]. Darüber hinaus kann auch der Auskultationsbefund wertvolle Hinweise geben, insbesondere hinsichtlich der bronchialen Obstruktion durch Sekretverlegung.

Eine regelmäßige Überprüfung der Lungenfunktion ist sinnvoll, um den Erfolg (oder die Nebenwirkungen) einer therapeutischen Maßnahme und ggf. einen Abfall im Verlauf frühestmöglich erfassen zu können. Die Häufigkeit der Untersuchung muss an die jeweilige klinische Situation angepasst werden. Bei stabilen Patientinnen und Patienten mit leichter Erkrankung und niedriger Symptomlast sind routinemäßige Lungenfunktionsprüfungen 1–2-mal jährlich und bei klinischer Verschlechterung ausreichend [61]. Bei einer schweren Bronchiektasen-Erkrankung und/oder hoher Symptomlast erscheinen engmaschigere Lungenfunktionsprüfungen sinnvoll. Initial erfolgen mindestens eine Bodyplethysmografie und Spirometrie (Fluss-Volumen-Kurve) sowie eine kapilläre (oder arterielle) BGA (oder eine pulsoxymetrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung). Dahingegen sind eine Spirometrie und die Messung der Sauerstoffsättigung zur Verlaufsbeurteilung häufig ausreichend und Blutgasanalysen sowie weitere Messverfahren i. d. R. speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Aufgrund der Bedeutung chronischer Infektionen für den weiteren Krankheitsverlauf empfiehlt sich die regelmäßige Durchführung von Sputumkulturen. Diese dienen einerseits der Steuerung zukünftiger antiinfektiver Therapien und zum anderen als Surveillance für Infektionen mit problematischen Krankheitserregern wie *Pseudomonas aeruginosa* oder NTM. Häufig geht der mikrobiologische Nachweis der klinischen Verschlechterung voraus, sodass sich hier eine Gelegenheit für eine frühzeitige therapeutische Intervention ergeben kann. Auch muss bedacht werden, dass zur Unterscheidung zwischen erst- bzw. einmaligem oder sporadischem Nachweis und chronischer Infektion mindestens 2 Sputumproben mit einem Abstand von  $\geq 3$  Monaten erforderlich sind (siehe Kapitel 2.1.4) [57]. Die mindestens einmal jährliche Untersuchung des Sputums hinsichtlich Infektionen durch NTM (und Schimmelpilze) erscheint prinzipiell sinnvoll. Diese ist unter einer Off-label-Langzeittherapie mit Azithromycin obligat. Bei progredienter Erkrankung bzw. instabilem klinischen Verlauf können auch häufigere Kontrollen angezeigt sein. Daten aus PROGNOSIS und EMBARC zeigen jedoch, dass deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen, Ländern und auch Versorgungsstufen des Gesundheitswesens dahingehend bestehen, wie häufig und umfassend Sputumkulturen durchgeführt werden [4].

Nach der initialen CT-grafischen Sicherung der Bronchiektasen sind bei stabilem Verlauf keine routinemäßigen radiologischen Kontrollen erforderlich. Bei klinischer und/oder lungenfunktioneller Verschlechterung ohne adäquates Therapieansprechen, bei Nachweis von oder Verdacht auf eine NTM-Infektion sowie zur Beurteilung pulmonaler Komplikationen, z. B. ABPA, CPA, rezidivierende Hämoptysen erfolgt eine erneute Bildgebung entsprechend der klinischen Indikation.

Die routinemäßige Verlaufskontrolle von Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung erfolgt primär über die pneumologischen Praxen, die über eine entsprechende Infrastruktur, insbesondere hinsichtlich der mikrobiologischen Sputumdiagnostik, und über Erfahrung in der Betreuung dieser Personengruppe verfügen. Eine regelmäßige, z. B. einmal jährliche Mitbetreuung durch ein erfahrenes Bronchiektasen-Zentrum kann sinnvoll und notwendig sein, falls hierfür entsprechende Gründe vorliegen, z. B. eine chronische Infektion mit problematischen Infektionserregern wie *Pseudomonas aeruginosa* oder NTM, häufige Exazerbationen bzw. ein trotz optimaler Basistherapie instabiler Krankheitsverlauf und/oder die Notwendigkeit für eine aufwendige Off-Label-Therapie. Auch Betroffene mit spezifischen Ätiologien wie PCD bzw. Kartagener Syndrom oder PID, die ein gesteigertes Risiko für eine schwerere Erkrankung, erkrankungsbedingte Komplikationen oder einen instabilen Verlauf aufweisen, bedürfen einer regelmäßigen Anbindung an eine entsprechende Spezialambulanz [76].

## 6 Voraussetzungen für die Therapie und Therapieziele

**S12: Bei der Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung müssen derzeit Medikamente zum Einsatz kommen, die dafür nicht zugelassen sind (Off-Label-Use). Die gesetzlichen Vorgaben und Voraussetzungen sind hierbei zu berücksichtigen (starker Konsens).**

**E41: Die Festlegung realistischer Therapieziele sowie die Entscheidung über den Beginn, die Fortsetzung oder die Beendigung einer Bronchiektasen-Therapie sollen im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen (starker Konsens).**

**E42: Therapieziele in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen mindestens einmal jährlich überprüft und der ggf. geänderten Krankheits- und Behandlungssituation bzw. dem geänderten Therapieziel angepasst werden (starker Konsens).**

Der Diagnose von Bronchiektasen in der CT-Thorax und der Feststellung deren Relevanz anhand anamnestischer und klinischer Kriterien folgt ein multidimensionales Assessment der Erkrankungsschwere (siehe Kapitel 4). Hierbei ist v. a. auf die Dokumentation der jährlichen Rate der mit Antibiotika und oralen Kortikosteroiden („oral corticosteroids“ [OCS]) behandelten Exazerbationen und deren Schwere (Notfall- und Krankenhausbehandlungen) sowie den Umfang und die Ausprägung der Symptombelastung (Husten, Auswurf, Hämoptysen, körperliche

Belastbarkeit, chronische Abgeschlagenheit bzw. Fatigue-Symptomatik etc.) zu achten.

Bei subklinischen Bronchiektasen ist in Abhängigkeit vom radiologischen Befund ggf. die Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung zu erwägen. Eine Bronchiektasenbasisdiagnostik oder eine systematische Nachverfolgung dieser asymptomatischen Personen ist i. d. R. nicht erforderlich. An die Basisdiagnostik im Rahmen der Erst- bzw. Neudiagnose einer klinisch relevanten Bronchiektasen-Erkrankung schließt sich im Weiteren die abgestufte erweiterte Diagnostik an. Diese verfolgt das Ziel, die Ätiologie der Erkrankung des Individuums aufzudecken und damit die zugrunde liegende Pathogenese des Erkrankungsfalls zu verstehen, um ggf. eine kausale Behandlung zu ermöglichen (► **Abb. 5**).

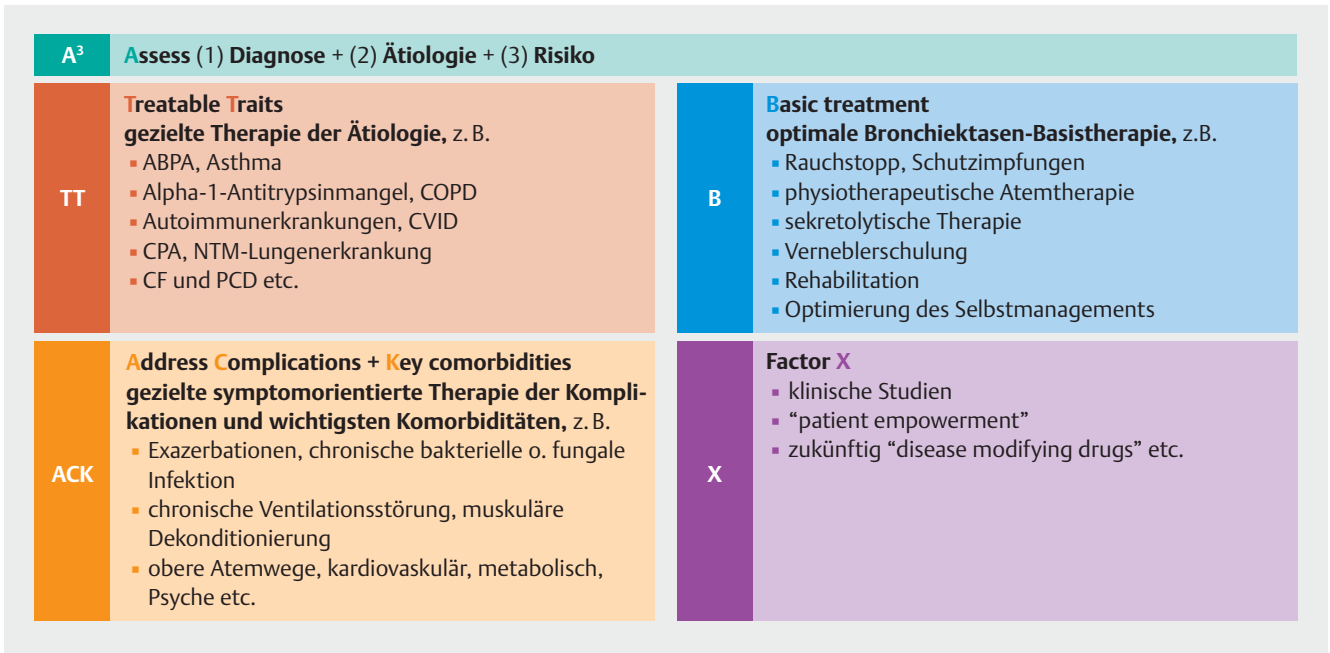
Die symptomorientierte Bronchiektasenbasistherapie dient der Stärkung der Selbstbestimmung der Patientinnen und Patienten („patient empowerment“), der Optimierung des Selbstmanagements und damit der Prävention häufiger bzw. typischer, sekundär auftretender Komplikationen. Sind diese bereits eingetreten, muss nach adäquater Diagnostik ebenfalls eine möglichst gezielte Behandlung erfolgen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich die Abgrenzung einer Ätiologie oder Teilursache einer Bronchiektasen-Erkrankung gegenüber einer sekundären Komplikation schwierig gestalten kann, da die Übergänge fließend sein können. Zusätzlich müssen unabhängige Komorbiditäten, die mit der Bronchiektasensymptomatik interferieren und die Therapie beeinflussen können, erkannt und optimal therapiert werden. Die ganzheitliche Berücksichtigung dieser 3 Aspekte (Ätiologie, Komplikationen und Komorbiditäten) und deren regelmäßige Reevaluation ist die Grundlage für eine erfolgreiche Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankungen. Um die Implementierung dieses Maßnahmenbündels zu fördern, schlägt die Leitliniengruppe das Akronym A<sup>3</sup>TTACK-BX vor (► **Abb. 6**). Daran schließt sich die Therapieplanung und partizipative Festlegung des Therapieziels an.

Bestimmte Personengruppen haben ein erhöhtes Risiko für eine überdurchschnittliche Symptombelastung, einen progredienten Verlauf, typische Komplikationen oder eine erhöhte Mortalität. Dies betrifft z. B. Patientinnen und Patienten mit

- häufigen Exazerbationen (≥ 2/Jahr), insbesondere im Kontext einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion,
- (sehr) schwerer oder rasch progredienter Ventilationsstörung,
- NTM-Lungenerkrankung,
- ABPA oder CPA,
- PID oder intensiver iatrogener Immunsuppression, insbesondere im Kontext einer Organtransplantation,
- PCD bzw. Kartagener Syndrom und
- solche, bei denen eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden muss.

Die Betreuung dieser Risikogruppen erfolgt typischerweise in enger Abstimmung mit einem spezialisierten Bronchiektasen-Zentrum und/oder einem Zentrum, das auf die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung spezialisiert ist.





► **Abb. 6** Maßnahmenbündel mit dem Akronym A<sup>3</sup>TTACK-BX („Assess [diagnosis, etiology, risk], Treatable Traits, Address Complications + Key comorbidities, Basic treatment + factor X“) zur Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung, das die optimale Therapie der (teil-)ursächlichen Erkrankung(-en), eine supportive Bronchiektasen-Basistherapie inkl. Präventivmaßnahmen sowie die zeitgerechte Therapie von Komplikationen und relevanten Begleiterkrankungen berücksichtigt. Beachte: einzelne Ätiologien können auch als Komplikationen (und ggf. Komorbiditäten) auftreten, z. B. die NTM-Lungenerkrankung. Abkürzungen: ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose; CF: Cystische Fibrose; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CPA: chronische pulmonale Aspergillose; CVID: common variable immunodeficiency; NTM: nicht-tuberkulöse Mykobakterien; PCD: Primäre Ciliäre Dyskinesie. [rerif]

## 6.1 Voraussetzungen für die zulassungs- überschreitende Therapie

Regelmäßig werden in vielen Bereichen der klinischen Medizin Wirkstoffe zur Behandlung spezifischer Erkrankungen eingesetzt, die eine effiziente Therapie darstellen und dabei ein akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweisen, jedoch nicht für die Therapie dieser Erkrankung zugelassen sind, z. B. Tacrolimus nach einer Lungentransplantation (LTX). In diesen Fällen liegt ein sog. Off-Label-Use vor, d. h. die Anwendung von Arzneimitteln erfolgt außerhalb ihrer Zulassung („zulassungsüberschreitend“), selbst wenn die wissenschaftliche Evidenz die Therapie rechtfertigt und diese in Leitlinien empfohlen wird. Bei der Bronchiektasen-Erkrankung müssen die meisten der in der vorliegenden Leitlinie empfohlenen Medikamente zulassungsübergreifend eingesetzt werden, da zum Zeitpunkt ihrer Erstellung weltweit immer noch kein Arzneimittel explizit für die Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung zugelassen war (Stand März 2024).

Dies trifft neben Azithromycin zur exazerbationsvermeidenden Langzeittherapie auch auf inhalative Antibiotika zu. Azithromycin ist als Antibiotikum zur Behandlung akuter Infektionen zugelassen. Im Text der Fachinformation dieser generisch verfügbaren Substanz wird der Einsatz als Dauertherapie nicht angegeben. Inhalative Antibiotika sind zwar für die Therapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion bei CF, bislang aber nicht für die Suppressionstherapie bei Bronchiektasen-Erkrankung zugelassen. Dasselbe trifft in Abwesenheit einer die Verordnung rechtfertigenden Grunderkrankung übrigens auch

für langwirksame Bronchodilatoren und deren Kombinationen mit ICS zu.

Die zulassungsüberschreitende Anwendung von (Fertig-)Arzneimitteln (und Medizinprodukten) ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz rechtlich zwar grundsätzlich möglich, bedarf jedoch einer besonderen Aufklärung und erhöhten Sorgfaltspflicht. Grundsätzlich setzt sich die verordnende Ärztin bzw. der verordnende Arzt hierbei zweierlei Risiken aus:

- haftungsrechtliches Risiko bei auftretenden Nebenwirkungen: bei zulassungsüberschreitender Anwendung entfällt die Herstellerhaftung, sodass die verordnende Ärztin bzw. der verordnende Arzt in vollem Umfang für etwaige Schäden haftet,
- wirtschaftliches Risiko (Regress) gegenüber dem Kostenträger bzw. den zur Wirtschaftlichkeitsprüfung verpflichteten Gremien.

Dem haftungsrechtlichen Risiko lässt sich durch eine gut dokumentierte medizinische Begründung des Einsatzes unter Hinweis auf das erfolgte Aufklärungsgespräch entgegenwirken (siehe **Appendix 2**). Zudem müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss bzw. frühzeitigen Erfassung etwaiger Nebenwirkungen erfolgen (► **Tab. 4**).

Darüber hinaus bestehen komplexe länderspezifische Regelungen im Leistungsrecht (siehe **Appendix 2**). Zusammengefasst ist eine zulassungsüberschreitende Anwendung (Off-Label-Use) zur medikamentösen Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung unter den folgenden Voraussetzung möglich:

► **Tab. 4** Kontrolluntersuchungen vor/unter Off-Label-Anwendung zur Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung empfohlener Medikamente.

Medikament	Untersuchung (UAW)	Häufigkeit
Azithromycin	EKG (Long QT-Syndrom, QTc-Zeitverlängerung > 470 ms, Torsade-de-pointes-Tachykardie)	vor Therapiebeginn und nach 2–4 Wochen, nach 12 Wochen, dann in Abhängigkeit vom individuellen proarrhythmogenen Risiko (Komedikation?) alle 12 Wochen bis 1-mal/Jahr
	Anamnese und orientierende Prüfung von Gehör und Gleichgewicht (Schwindel), ggf. Tonaudiometrie (Innenohrtoxizität)	vor Therapiebeginn, im Verlauf bei jedem Besuch; bei Auffälligkeiten nach HNO-ärztlicher Maßgabe
	Labor: AST/GOT, ALT/GPT, Bilirubin, Differenzialblutbild (Hepatotoxizität, Blutbildveränderung)	vor Therapiebeginn und nach 2–4 Wochen, nach 12 Wochen, dann in Abhängigkeit vom individuellen Hepatopathierisiko (Komedikation?) alle 12 Wochen bis 1-mal/Jahr
	Anamnese, klinische Untersuchung (gastrointestinale Beschwerden [v. a. antibiotikaassoziierte Diarrhoe, Bauchschmerzen], Soorvaginitis)	im Verlauf bei jedem Besuch; bei Auffälligkeiten
inhalative Antibiotika	Spirometrie (Bronchospasmus)	vor und 30 min nach erster Inhalation (nach 2 Hub Salbutamol oder Ipratropium) im Rahmen einer Verträglichkeitstestung zum Ausschluss eines akuten Bronchospasmus (Kriterium: FEV <sub>1</sub> -Abfall ≥ 20 % des Ausgangswerts), v. a. bei Aminoglykosiden
	Anamnese und orientierende Prüfung von Gehör und Gleichgewicht (Schwindel), ggf. Tonaudiometrie (Innenohrtoxizität)	vor Therapiebeginn, im Verlauf bei jedem Besuch; bei Auffälligkeiten nach HNO-ärztlicher Maßgabe, v. a. bei Aminoglykosiden
	Labor: Kreatinin (Niereninsuffizienz)	vor Therapiebeginn und nach 2–4 Wochen, nach 12 Wochen, dann in Abhängigkeit vom individuellen renalen Risiko (Komedikation?) alle 12 Wochen bis 1-mal/Jahr
beide	Sputumkultur inkl. Resistenztestung und Mykobakterienkultur	1–2-mal jährlich, falls stabil

Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen einer Sekunde; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- die Basisdiagnostik der Bronchiektasen-Erkrankung wurde abgeschlossen,
- zugelassene Behandlungsoptionen für die zugrunde liegende Erkrankung, eingetretene Komplikationen und relevante Begleiterkrankung wurden bereits ausgeschöpft oder stehen nicht zur Verfügung,
- die Patientin bzw. der Patient wurde über den Off-Label-Charakter der Anwendung, mögliche Nebenwirkungen, Risiken und Alternativen aufgeklärt,
- die Therapie ist aus ärztlicher Sicht die beste Behandlungsoption,
- wissenschaftliche Studien belegen den Nutzen der Therapie und
- strukturierte Reevaluation der Off-Label-Therapie hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effizienz im Verlauf.

## 6.2 Therapieziele und deren Evaluation

Die konsequente Durchführung einer aufwendigen Standard-Bronchiektasen-Therapie stellt hohe Anforderungen an die Mitarbeit der Patientinnen und Patienten [191]. Es ist deshalb wichtig, dass diese von Anfang an hinter ihrer Therapie stehen und diese als Instrument zur positiven Einflussnahme auf die eigene Gesundheit auffassen. Grundlage für diese Auffassung sind Information und Partizipation im Rahmen der Entscheidungsfindung („shared decision making“). Insofern reicht die Partizipation über die informierte Einwilligung der Patientin bzw. des Pa-

tienten zu einer Therapiemaßnahme hinaus („informed consent“) [192]. Die Ziele der Behandlung können die Linderung oder Kontrolle von Symptomen, die Verbesserung der Lebensqualität, die Vermeidung von Komplikationen, die Verzögerung der Krankheitsprogression und/oder die Reduktion des Risikos für Exazerbationen, Krankenhausbehandlungen oder Mortalität sein.

Es ist sinnvoll, sich im Rahmen der Therapieplanerstellung an den für das Individuum vorrangigen Problemen zu orientieren. Regelmäßig werden sich die Therapieziele der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes von denen der Patientinnen und Patienten unterscheiden. Dies muss thematisiert werden, um gemeinsam realistische Therapieziele verhandeln zu können. Auch wird es so im Verlauf wesentlich einfacher sein, eine begonnene Off-Label-Therapie wieder zu beenden, wenn das zuvor gemeinsam festgelegte Therapieziel erreicht wurde, z.B. die Reduktion der Exazerbationsrate nach einer 1-jährigen Therapie mit Azithromycin oder inhalativen Antibiotika. Da es sich bei der Bronchiektasen-Erkrankung um eine chronische Erkrankung handelt, der eine i. d. R. irreversible strukturelle Schädigung zugrunde liegt, wird eine vollständige Heilung im engeren Sinne nur selten gelingen. Daher ist die symptomatische Therapie und die Vermittlung geeigneter Strategien zum Selbstmanagement oftmals das realistischere Therapieziel. Bei der Indikationsstellung sind Aspekte der Ressourcenallokation und volkswirtschaftlichen Gerechtigkeit von untergeordneter Bedeutung [193].

## 7 Nicht-medikamentöse Therapie

**E43: Rauchende Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen wiederholt zu einem Rauchstopp motiviert und dabei aktiv unterstützt werden (starker Konsens).**

**E44: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen eine Schulung für atemphysiotherapeutische Techniken zur Reinigung der Atemwege durch eine mit der Erkrankung vertraute Physiotherapeutin bzw. einen Physiotherapeuten erhalten (starker Konsens).**

**E45: Die Dauer, Häufigkeit und die Techniken der atemphysiotherapeutischen Reinigung der Atemwege sollen in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere und der Symptomlast individuell festgelegt werden (Konsens).**

**E46: Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung sollen ein individualisiertes Kraft- und Ausdauertraining und/oder Lungensport durchführen (mehrheitliche Zustimmung).**

**E47: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollte die Sicherstellung von ausreichender Tagesaktivität, z. B. über die Messung der täglichen Schritte, empfohlen werden (starker Konsens).**

**E48: Die zielgerichtete pneumologische Rehabilitation soll initiiert werden, wenn trotz adäquater ambulanter bzw. stationärer medizinischer Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die normale Aktivitäten bzw. die Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern (mehrheitliche Zustimmung).**

**E49: Die chirurgische Therapie von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung soll nur in ausgewählten und definierten Fällen nach interdisziplinärer Diskussion und nach Ausschöpfung sämtlicher konservativer Therapieoptionen bei ungenügendem Therapieansprechen in Betracht gezogen werden (Konsens).**

**E50: Als Entscheidungsgrundlage für einen chirurgischen Eingriff sollen die umfassende ätiologische Abklärung der Erkrankung sowie die exakte Definition der klinischen Situation gelten (Konsens).**

**E51: Chirurgischer Standard der Therapie sollte die nach Möglichkeit minimal-invasive anatomische Lungenteilresektion in erfahrenen Händen sein (starker Konsens).**

**E52: Patientinnen und Patienten mit einer  $FEV_1 < 30\%$  und/oder klinischer Instabilität oder einer schnellen Verschlechterung trotz optimierter Therapie sollten in einem Transplantationszentrum zur Mitbeurteilung vorgestellt werden (Konsens).**

**E53: Bei den folgenden zusätzlichen Faktoren sollte eine Evaluation für eine LTX bereits früher als gewöhnlich erfolgen: refraktäre oder massive Hämoptysen/Hämoptoe, pulmonale Hypertonie, vorherige Intensivtherapie oder chronisches respiratorisches/ventilatorisches Versagen mit Indikation zur Langzeit-Sauerstofftherapie und/oder nicht invasiven Beatmung (NIV) (starker Konsens).**

### 7.1 Bedeutung von Rauchen und Umweltfaktoren

Rauchen und weitere Umweltfaktoren wie Feinstaub, Stickoxide und Schwefeldioxid können verschiedene chronische Atemwegs- und Lungenkrankheiten, v. a. COPD, auslösen, zu ihrer Progredienz beitragen und/oder Exazerbationen verursachen. Zigarettenrauch enthält eine Vielzahl toxischer Substanzen, die sowohl zu lokaler als auch systemischer Inflammation sowie erworbener CFTR-Dysfunktion führen [194, 195], was bereits bei gesunden Raucherinnen und Rauchern ohne Krankheitszeichen beobachtet werden kann [196, 197].

Auch für die Bronchiektasen-Erkrankung legen populationsbasierte Studien einen Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entstehung bzw. Progredienz einer Bronchiektasen-Erkrankung sowie einer erhöhten Gesamtmortalität im Vergleich zu Kontrollen nahe [198–200]. Des Weiteren scheinen Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung unabhängig vom Raucherstatus ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten und Mortalität aufzuweisen, insbesondere im Zusammenhang mit Exazerbationen [201, 202]. Hier ist ein additiver Effekt mit dem Rauchen zu postulieren. Hinsichtlich des Effektes eines konsequenten Rauchstopps bei einer Bronchiektasen-Erkrankung liegen jedoch keine belastbaren Studien vor. Hinsichtlich der praktischen Durchführung einer Tabakentwöhnung verweisen wir auf die einschlägigen Leitlinien und Empfehlungen [203–205].

Durch Inhalation kommt der Mensch mit zahlreichen gasförmigen und partikulären Luftschadstoffen in Kontakt, deren Assoziation mit chronischen Atemwegs- und Lungenkrankheiten ebenfalls bestens etabliert ist [206–208]. In dieser Hinsicht konnte auch bei der Bronchiektasen-Erkrankung ein signifikanter Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und einem gesteigerten Risiko für Exazerbationen und Mortalität beobachtet werden [209, 210].

### 7.2 Physiotherapie, körperliches Training und Rehabilitation

Die Bronchiektasen-Erkrankung gehört gemeinsam mit der schweren COPD, der CF und der PCD bzw. dem Kartagener Syndrom zum Spektrum der mukoobstruktiven Erkrankungen [211]. Die physiotherapeutische Behandlung unterstützt die Sekretmobilisation, fördert die körperliche Aktivität und ist zentraler Bestandteil der pulmonalen Rehabilitation [212, 213]. Dabei nutzen die eingesetzten atemtherapeutischen Techniken physikalisch-mechanische Effekte wie die Steigerung der expiratorischen Flussgeschwindigkeit, wechselnde Atemwegsdrücke, das Erzeugen von Oszillationen und Schwerkraft. In Kombination mit effizientem und kräfteschonendem Husten als Kompensationsmechanismus der gestörten mukoziliären Clearance können so höhere expiratorische und inspiratorische Flüsse und letztlich eine bessere Belüftung der durch die bronchiale Mukusakkumulation obstruierten Lungenareale erreicht werden [214].

Die Ziele der Sekretmobilisation sind zum einem die Reduktion der Sekretmenge und des Hustens und damit einhergehend der Atemwegsinfektion und des Risikos zukünftiger Exazerbationen. Zum anderen kann häufig eine Verbesserung der Lun-

genfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen erreicht werden [214–219]. Hierbei kommen physiotherapeutische Techniken alleine oder in Kombination mit Hilfsmitteln zum Einsatz. Die gängige Praxis stellt die vernebelte Inhalation kurzwirksamer Bronchodilatoren und isotoner oder hypertoner Kochsalzlösungen oftmals vor die Atemphysiotherapie, um deren Effekt zu maximieren [220, 221]. Dieses Vorgehen stellt einen großen Aufwand für die Patientinnen und Patienten dar und erfordert eine spezielle gerätetechnische Infrastruktur einschließlich entsprechender Schulung. Der Einsatz kurzwirksamer Bronchodilatoren in Kombination mit isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung im Rahmen der Atemphysiotherapie muss daher individuell bewertet und regelmäßig reevaluiert werden (siehe Kapitel 8.2).

Den Daten des europäischen Bronchiektasen-Registers EMBARC nach führen nur etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung in Europa physiotherapeutische Atemtherapie durch (in Deutschland 60 %, in Österreich 48 % und in der Schweiz 12 %). Dabei scheinen erhebliche Unterschiede in Hinsicht auf die eingesetzten atemtherapeutischen Techniken und unterstützend eingesetzten Hilfsmittel und Mukolytika zu bestehen [222]. Eine systematische Literaturrecherche der ERS Taskforce zum Einsatz der physiotherapeutischen Atemtherapie bei Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung aus dem Jahr 2023 ergab, dass im Rahmen von Studien am häufigsten die Techniken „active cycle of breathing“, die Posturale Drainage (Lagerungsdrainage) sowie die oszillierende „positive expiratory pressure“ (PEP)-Therapie eingesetzt wurden [214]. Dahingegen wird im deutschsprachigen Raum häufig die (modifizierte) Autogene Drainage (nach dem belgischen Physiotherapeuten Jean Chevallier) eingesetzt [222]. Unterschiedliche Gepflogenheiten in der Verwendung der physiotherapeutischen Terminologie erschweren jedoch die Vergleichbarkeit. Aktive Techniken werden bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung bevorzugt, auch da sie eine von anderen Personen und ihrer Umgebung unabhängige Durchführung und eine niederschwellige Umsetzung im Alltag ermöglichen. Als Nachteile müssen hier jedoch u. a. der Aufwand und die erforderliche Konzentration sowie die ggf. notwendige Reinigung und Ersatzteilbeschaffung der Gerätschaften und die damit verbundenen Kosten genannt werden [214]. Darüber hinaus fehlt Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten atemphysiotherapeutischen Technik zur Sekretmobilisation und Reinigung der Atemwege gegenüber anderen bzw. für deren Effektivität hinsichtlich einer Verbesserung der Erkrankungsschwere und des Überlebens oder gesundheitsökonomischer Effekte [214, 223].

Auch wenn die Kriterien für die Indikation zur Atemphysiotherapie bei der Bronchiektasen-Erkrankung unscharf definiert sind [61, 224], empfiehlt die ERS-Leitlinie zum Management erwachsener Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung eine Schulung zur selbstständigen Durchführung von Atemphysiotherapie durch spezialisierte Therapeutinnen und Therapeuten, falls chronisch-produktiver Husten besteht oder das Abhusten des Sekrets schwer fällt. Die Patientinnen und Patienten sind angehalten, diese dann 1–2-mal täglich selbstständig durchzuführen [60]. Aufgrund der unterschiedli-

chen subjektiven Wahrnehmung und Erfahrung in Bezug auf ihre Sekretproblematik können daher neben der Anamnese auch die Befunde der klinischen Untersuchung (Auskultation, Palpation) und Bildgebung von Bedeutung für die Indikationsstellung sein (**Box 7**).

#### BOX 7

##### Indikationen für die Verordnung physiotherapeutischer Atemtherapie

- chronisch-produktiver Husten,
- Schwierigkeiten Sekret zu mobilisieren bzw. abzu husten,
- auffällige klinische Untersuchungsbefunde in der Auskultation und/oder Palpation von Lunge bzw. Thorax (expiratorische Atemgeräusche wie Giemen, Brummen und grobblasige Rasselgeräusche, ggf. Fremitus) und/oder
- auffällige Befunde in der CT-Thorax, z. B. „mucus plugging“, Mukozelen, Mukusimpaktationen, Bronchiolitis/„Tree-in-bud“-Phänomen, (Teil-)Atelektasen etc.

± Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Zugang zu speziell ausgebildeten Therapeutinnen und Therapeuten für Patientinnen und Patienten häufig von entscheidender Bedeutung ist (**Box 8**), insbesondere im Rahmen der Optimierung des Selbstmanagements und der Stärkung ihrer Autonomie [225].

#### BOX 8

##### Adresslisten von Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten mit Spezialisierung in der Atemphysiotherapie (Auswahl)

###### Deutschland

- Deutsche Atemwegsliga e. V.: <https://www.atemwegsliga.de/physiotherapeuten.html>
- Mukoviszidose e. V.: <https://www.muko.info/leben-mit-cf/adressen/physiotherapie>

###### Österreich

- Österreichische Gesellschaft für Pneumologie: <https://www.ogp.at/die-oegp/expertinnengruppen/kardiorespiratorische-physiotherapie>

###### Schweiz

- Atemfachverband Schweiz AFS: <https://www.atemschweiz.ch/>
- cf-physio.ch: <https://cf-physio.ch/adressen/cf-physiotherapeutinnen-schweiz>

Weiterführende länderspezifische Hinweise zur (langfristigen) Verordnung physiotherapeutischer Atemtherapie und/oder entsprechende Links finden sich im **Appendix 2** der Leitlinie. Tatsächlich ist die Verordnung physiotherapeutischer Atemtherapie komplex geregelt und die adäquate Versorgung

von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung dementsprechend erschwert. Von ärztlicher Seite muss daher darauf geachtet werden, stets die (fortgesetzte) Notwendigkeit zur physiotherapeutischen Atemtherapie, die eine zentrale Säule der Basistherapie der Bronchiektasen-Erkrankung darstellt, zu dokumentieren.

Die Vermittlung der hygienischen Nutzung der verordneten Hilfsmittel und deren Desinfektion durch Auskochen oder Vaporisation mit anschließender ausreichend langer Trocknungszeit ist ein unabdingbarer Bestandteil der Schulung im Rahmen der physiotherapeutischen Atemtherapie.

Besonderes Augenmerk bei der ärztlichen Verordnung eines Inhalationsgeräts muss auf die technischen Spezifikationen und dessen Langlebigkeit sowie den Service des Herstellers bei der Ersatzteilbeschaffung gelegt werden. Darüber hinaus sind Hürden vonseiten der Betroffenen und individuelle Bedürfnisse von entscheidender Bedeutung für die Adhärenz und damit den Erfolg der ärztlicherseits verordneten, aufwendigen und zeitraubenden vernebelnden Inhalationstherapie [223, 226–228]. Ausgewählte Beispiele verordnungsfähiger Inhalations- und Atemphysiotherapiegeräte finden sich im **Appendix 2** der Leitlinie [41].

**Körperliches Training** Die WHO empfiehlt ein regelmäßiges körperliches Training moderater Intensität im Umfang von 2,5–5 Stunden pro Woche sowohl für Gesunde als auch Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen [229, 230]. In einer Studie mit Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung führte ein 8-wöchiges Kraft- und Ausdauertraining zur Verbesserung von Gehstrecke, Dyspnoe und Fatigue sowie zu einer Reduktion der Exazerbationsrate [231]. Dahingegen waren niedrige körperliche Aktivität und vermehrtes Sitzen einer anderen Studie zufolge mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen und Hospitalisationen assoziiert [232].

**Pneumologische Rehabilitation** Die pneumologische Rehabilitation (PR) ist eine interdisziplinäre Behandlung für Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen, die eine relevante Symptombelastung und eine Einschränkung ihrer Berufs- und Alltags-tätigkeiten aufweisen. Die Ziele der PR sind, neben der Sicherung der familiären, sozialen und beruflichen Teilhabe, u. a. die Verbesserung von Symptomen, körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie die funktionelle Optimierung [229, 233]. Obligate Bestandteile einer PR sind:

- Schulung der Patientinnen und Patienten,
- medizinische Trainingstherapie,
- Atemphysiotherapie,
- Ergotherapie,
- Hilfsmittelberatung,
- psychologische Unterstützung,
- Ernährungsberatung,
- Sozial- und Berufsberatung und
- ggf. Tabakentwöhnung.

Aus der einschlägigen Literatur geht hervor, dass die PR deutliche positive Effekte auf die körperliche Belastbarkeit und den Trainingszustand von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung hat. Auch konnten dabei eine Verbesse-

rung der Lebensqualität und eine Reduktion der Exazerbationsrate erreicht werden [234, 235]. Die PR stellt also eine evidenzbasierte nicht-medikamentöse Therapiemaßnahme dar [60].

Zusammengefasst stellen körperliche Inaktivität und langes Sitzen, reduzierte periphere und Atemmuskulaturkraft mit reduzierter Belastbarkeit, aber auch die häufig assoziierte Fatigue-Symptomatik Ansatzpunkte für eine Vielzahl evidenzbasierter, gezielter therapeutischer Interventionen, u. a. Atemphysiotherapie, körperliches Training und pulmonale Rehabilitation, dar [236].

### 7.3 Thoraxchirurgie

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Evidenz dafür, dass die chirurgische Resektion von Lungenanteilen einen generellen Stellenwert in der Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung hat oder gar eine bessere Behandlungsoption als eine optimale konservative Therapie darstellt [60, 61, 86]. Jedoch kann ein chirurgischer Therapieansatz in ausgesuchten Fällen oder bestimmten klinischen Situationen sinnvoll sein [60, 61, 86, 237]. Die verfügbare Literatur besteht in erster Linie aus Fallserien, retrospektiven Analysen oder Übersichtsarbeiten zum Thema [237–262]. Aufgrund der fallbezogenen Indikationsstellung zur Operation ist der Anteil der operierten Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung am Gesamtkollektiv so gering, dass RCTs auch in Zukunft nicht zu erwarten sind. Einheitlich und konsistent ist der Literatur zu entnehmen, dass vor einer etwaigen Operation unbedingt Klarheit hinsichtlich der Ätiologie, der Morphologie und der Verteilung der Bronchiektasen sowie der klinischen Situation (symptomkontrolliert vs. Exazerbation vs. dringlich bzw. Notfall) herrschen muss. Die Indikation zu einer lungenresezierenden Operation kann gestellt werden bei:

- morphologischen Endzuständen einer postinfektiösen Bronchiektasen-Erkrankung, z. B. Ausbildung von „destroyed lobe“ bzw. „destroyed lung“ [262],
- Bronchiektasen durch bronchiale Okklusion, z. B. durch Karzinoid- [263] oder Pseudotumore [264], Atemwegskompression im Rahmen einer Sarkoidose, Silikose oder bei Z. n. TB [77, 265, 266] oder bei narbiger Schrumpfung im Rahmen eines Mittellappensyndroms [267],
- Bronchiektasen bei pulmonalen Sequestern [268],
- typischen Komplikationen, z. B.
  - Aspergillomen [256] oder Lungenabszessen [238–240],
  - refraktären Hämoptysen oder Hämoptoe nach erfolgloser Bronchialarterienembolisation und exakter Lokalisierung des Ursprungs der Blutung [269, 270],
  - Pleuraempyem [271] und
- ggf. Versagen der konservativen Therapie [61, 239, 249, 256, 257, 260, 262, 272].

Allgemeiner Konsens besteht darüber, dass die konservative Therapie in ihrer Gesamtheit ausgeschöpft und (ggf. unter Einbeziehung eines Bronchiektasen-Zentrums) über einen Mindestzeitraum von ca. einem Jahr zur Anwendung gekommen sein muss, ehe ein Therapieversagen angenommen werden kann, das zur Indikationsstellung einer Operation führt [61].

Hinsichtlich der lungentopografischen Verteilung der zur Resektion vorgesehenen Bronchiektasen bzw. Krankheitsherde

muss es sich um einen lokalisierten Befund handeln, der möglichst vollständig entfernt werden kann [60, 61, 237–241, 244–247, 249, 250, 253, 255, 257, 259–262]. Nur vereinzelt werden Erfolge einer operativen Strategie berichtet (subjektiver Benefit, Symptomlinderung), die eine Resektion des dominanten morphologischen Befundes bei multilokulären bzw. bilateralen Befunden beinhaltet [258, 273, 274].

Grundvoraussetzung für eine operative Therapie ist eine ausreichende kardiorespiratorische Funktionsreserve, die den vorhergesagten Lungenfunktionsverlust für die jeweiligen Patientinnen und Patienten unter kalkulierbarem Risiko möglich erscheinen lässt [275, 276]. Da es sich bei den Manifestationen häufig um destruierte Lungenareale handelt, ist für die Risikoeinschätzung in Grenzfällen eine Lungenperfusionsszintigrafie hilfreich [277, 278]. Der chirurgische Standard ist die Resektion von anatomischen Anteilen der Lunge. Dies kann in Abhängigkeit von Ausdehnung, Ausprägung und Lokalisation des Befunds von einer Segmentresektion bis hin zur Pneumonektomie reichen [237, 239, 242, 247]. Allerdings muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis unter Berücksichtigung der zu erwartenden perioperativen Morbidität für die Operation sprechen [238, 242, 243, 245, 248, 251, 253, 255]. Da hierzu jedoch keine Daten aus RCTs zur Verfügung stehen, muss ein Publikationsbias angenommen werden [279]. Minimalinvasive Operationstechniken wie die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) haben sich auch in der Chirurgie der Bronchiektasen-Erkrankung etabliert [252, 254, 259, 262]. Dabei hat sich das Verfahren als technisch durchführbar und ausreichend sicher erwiesen [252, 259, 262]. Aufgrund der entzündlichen Gewebeveränderungen muss jedoch mit einer erhöhten intraoperativen Konversionsrate hin zur Thorakotomie gerechnet werden [252]. In Kenntnis der Vorteile einer VATS kann dieses Verfahren als Standard in der chirurgischen Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung angesehen werden [280–282]. Es ist jedoch zu betonen, dass für eine sichere VATS-Resektion Expertise aufgebaut werden muss [283, 284], was die Durchführung dieses Eingriffs in spezialisierten Zentren sinnvoll erscheinen lässt.

In Hinblick auf die Behandlungsergebnisse der chirurgischen Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung zeigen sich insgesamt gute Erfolgsquoten [246, 253, 257, 285]. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um ausgesuchte Indikationsstellungen handelte, da der Behandlungserfolg auch von der Ätiologie abzuhängen scheint [253].

#### 7.4 Nichtinvasive Beatmung (NIV) bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz

Hinsichtlich der Indikationsstellung, der Kontraindikationen und der praktischen Durchführung der NIV bei Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung und chronischer ventilatorischer Insuffizienz verweisen wir auf die nationalen Leitlinien, z. B. die entsprechende S2k-Leitlinie der DGP [286]. In Ermangelung spezifischer Studien empfiehlt diese dort für die CF bzw. COPD aufgeführten Maßnahmen. Prinzipiell erscheint es denkbar und plausibel, dass ausgewählte Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung von einer NIV in Bezug auf eine Verbesserung des Gasaustausches, der körperlichen Leistungsfähigkeit, der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität, der Schlafqualität sowie eine Stabilisierung oder Verbesserung der Lungenfunktion, eine Reduktion der Exazerbationsrate und auch die Sekretmobilisation (in Kombination mit Physiotherapie) profitieren können [287–290].

#### Cave

Bei ausgeprägter bronchialer Sekretretention, die eine relative Kontraindikation für eine NIV darstellt, ist Vorsicht geboten und ein entsprechend intensives Sekretmanagement erforderlich.

### 7.5 Lungentransplantation (LTX)

Weltweit ist die Bronchiektasen-Erkrankung eine eher seltene Indikation für eine LTX [291]. Während die Prävalenz der Bronchiektasen-Erkrankung mit dem Alter ansteigt, stellt ein Alter  $\geq 65$  Jahren einen Risikofaktor für ein ungünstiges Transplantationsergebnis dar [292]. Als Faustregel gilt, dass ein Überlebensvorteil durch eine LTX angenommen werden kann, wenn die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit in den kommenden 2 Jahre  $\leq 50\%$  beträgt. Am häufigsten wurde eine Doppel-lungentransplantation durchgeführt, wobei auch eine Einzel-lungentransplantation bei ausgewählten Patientinnen und Patienten gute Ergebnisse zeigte. Insgesamt stellt eine LTX bei Bronchiektasen-Erkrankung im Vergleich mit anderen häufigeren Transplantationsindikationen eine effektive und sichere therapeutische Maßnahme bei ausgeschöpfter konservativer Therapie dar, wobei die spezifische Studienlage zur Bronchiektasen-Erkrankung limitiert ist [293–302]. In einer monozentrischen deutschen Studie, die den Verlauf von 34 Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung nach einer LTX untersuchte, fanden Rademacher et al. mit anderen Indikationen vergleichbare Raten für Überleben und chronisches Transplantatversagen nach 5 Jahren. Patientinnen und Patienten mit einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion nach LTX wiesen ein schlechteres Transplantationsergebnis auf [298]. Auch für die PCD bzw. das Kartagener Syndrom zeigten sich ähnliche Ergebnisse [297]. Im Gegensatz dazu weisen verschiedene Untersuchungen auf eine schlechtere Prognose nach LTX bei Patientinnen und Patienten mit PID hin [294, 298, 301].

Die International Society for Heart and Lung Transplantation empfiehlt in ihrem Konsensusstatement von 2021 für die Zuweisung zur Evaluation und die Aufnahme auf die Warteliste zur LTX bei der Bronchiektasen-Erkrankung ähnliche Kriterien wie bei CF anzuwenden (► Tab. 5). Zeitgleich wird jedoch darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung einen höchst variablen und im Vergleich zur CF oftmals stabileren klinischen Verlauf aufweisen [292].

► **Tab. 5** Empfehlungen für die Evaluation zur und die Aufnahme auf die Warteliste für eine LTX bei Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung und optimierter Therapie (nach [300]).

#### Zuweisung zur Evaluation

- $FEV_1 < 30\%$  vom Soll
- $FEV_1 < 40\%$  vom Soll, bei Vorliegen eines der folgenden zusätzlichen Kriterien
  - Gehstrecke  $< 400$  m im 6-Minuten-Gehtest
  - $P_aCO_2 > 50$  mmHg
  - Hypoxämie in Ruhe oder bei Belastung
  - pulmonale Hypertonie
  - Verschlechterung des Ernährungsstatus trotz Ernährungstherapie
  - $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr mit intravenöser Antibiotikatherapie
  - Hämoptoe ( $> 240$  ml) mit Notwendigkeit zur Bronchialarterienembolisation
  - Pneumothorax
- $FEV_1 < 50\%$  vom Soll, bei rascher Verschlechterung der Lungenfunktion oder progredienter Symptomatik
- nach einer Exazerbation, die eine maschinelle Überdruckbeatmung erforderte

*Aufnahme auf die Warteliste zur LTX bei Patientinnen und Patienten, die eines der oben genannten Kriterien für die Zuweisung zur Evaluation und eines der folgenden Kriterien erfüllen*

- $FEV_1 < 25\%$  vom Soll
- rasche Verschlechterung der Lungenfunktion ( $> 30\%$  relativer Abfall der  $FEV_1$  über 12 Monate) oder progrediente Symptomatik
- häufige Krankenhausbehandlungen, insbesondere falls  $> 28$  Tage hospitalisiert in den vorausgegangenen 12 Monaten
- nach einer Exazerbation, die eine invasive maschinelle Überdruckbeatmung erforderte
- chronisches respiratorisches oder ventilatorisches Versagen mit Hypoxämie bzw. Hyperkapnie, insbesondere bei ansteigendem Sauerstoffbedarf oder Notwendigkeit zur Langzeit-NIV
- pulmonale Hypertonie
- Verschlechterung des Ernährungsstatus, insbesondere bei  $BMI < 18$  kg/m<sup>2</sup> trotz Ernährungstherapie
- rezidivierende Hämoptysen trotz Bronchialarterienembolisation
- WHO-Funktionsklasse-IV

#### Weitere Empfehlungen

- regelmäßige Kommunikation zwischen der behandelnden Pneumologin/Pneumologen bzw. dem Bronchiektasen-Zentrum und dem Transplantationszentrum, wenigstens 6-monatlich oder bei Veränderung des klinischen Status, um den klinischen Verlauf einschätzen, ggf. Hürden hinsichtlich der Transplantation abbauen und neue Therapien, soweit verfügbar, diskutieren zu können
- niedrigere Schwelle für die Zuweisung zur Evaluation und die Aufnahme auf die Warteliste zur LTX bei Frauen, kleiner Körpergröße, Diabetes oder relevanten Antibiotikaresistenzen, insbesondere bei Infektionen durch *Burkholderia cepacia*-Komplex oder NTM
- mikrobiologische Evaluation aller Transplantationskandidatinnen/-kandidaten hinsichtlich *Burkholderia cepacia*-Komplex, NTM und Pilzen

## 8 Medikamentöse Therapie

**E54:** Bei allen Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *soll* der Impfstatus überprüft werden. Es *sollen* alle Impfungen entsprechend den nationalen Impfempfehlungen vorgenommen werden (starker Konsens).

**E55:** Bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und Hinweisen auf eine relevante Sekretretention *sollte* ein Therapieversuch mit isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung unternommen und im Rahmen der Verlaufskontrollen reevaluiert werden (starker Konsens).

**E56:** Eine die Reinigung der Atemwege fördernde Feuchtinhalation *soll* als Adjuvans zu bzw. in Kombination mit den folgenden Maßnahmen verordnet werden (starker Konsens):

- geeignetes, zu den Bedürfnissen und Möglichkeiten des Individuums passendes leistungsstarkes Inhalationsgerät,
- Inhalationsschulung durch erfahrene physiotherapeutische Atemtherapeutinnen und -therapeuten,
- Schulung effektiver Techniken zur Reinigung der Atemwege und
- Hygieneschulung

**E57:** Zur Optimierung des Effekts der sekretfördernden Atemphysiotherapie *können*, je nach Verträglichkeit, Effekt und Präferenz, schnellwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika, z. B. Salbutamol, und/oder der kurzwirksame muskarinerge Bronchodilatator Ipratropium zur Inhalation erwogen werden (starker Konsens).

**E58:** Die vernebelnde Inhalation *soll* immer über ein Mundstück erfolgen (starker Konsens).

**E59:** Hinsichtlich der Kochsalzlösungen und Bronchodilatoren *sollen* aus hygienischen Erwägungen vorrangig Fertiginhalate und keine Präparate zur Mehrfachentnahme verordnet werden. Selbst hergestellte Salzlösungen mit (abgekochtem) Leitungswasser *sollen nicht* zur Inhalation in die unteren Atemwege verwendet werden (starker Konsens).

**E60:** Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung *soll keine* rekombinante humane DNase angeboten werden (starker Konsens).

**E61:** Bei klinisch relevanter Dyspnoe und/oder obstruktiver Ventilationsstörung und/oder Überblähung *sollte* der Einsatz langwirksamer Bronchodilatoren erwogen werden (starker Konsens).

**E62:** Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und einer zusätzlich bestehenden obstruktiven Lungenerkrankung (Asthma, COPD) *sollen* entsprechend den dafür geltenden Leitlinien behandelt werden.

**E63:** Eine antiinflammatorische Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung mit inhalativen oder oralen Steroiden, Leukotrienantagonisten, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Roflumilast, Theophyllin oder Statinen *sollte nicht* erfolgen, wenn sie nicht durch die Ätiologie oder eine Begleiterkrankung indiziert ist (mehrheitliche Zustimmung).

**E64:** Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Exazerbationen oder  $\geq 1$  schweren Exazerbation mit Krankenhausbehand-

lung in den letzten 12 Monaten *sollten* eine Langzeit-Antibiotikatherapie ( $\geq 6$  Monate) erhalten.

- Patientinnen und Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion *sollten* inhalative Antibiotika und/oder Azithromycin als Therapie erhalten.
- Patientinnen und Patienten ohne chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion *sollten* in erster Linie Azithromycin erhalten.

Der therapeutische Nutzen *sollte* regelmäßig evaluiert und die Behandlung bei fehlendem Ansprechen wieder beendet werden (starker Konsens).

**E65:** Vor Einleitung einer inhalativen Antibiotikatherapie *sollen* eine Überprüfung der Verträglichkeit (Bronchospasmus) und eine Evaluation hinsichtlich möglicher relevanter UAW (z. B. Nephro- und Ototoxizität) erfolgen sowie die Patientinnen und Patienten darüber aufgeklärt und diesbezüglich überwacht werden (Konsens).

**E66:** Zur Auswahl inhalativer Antibiotika bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion *sollte* die Resistenztestung *nicht* herangezogen werden (mehrheitliche Zustimmung).

**E67:** Vor der Einleitung einer Dauertherapie mit Azithromycin *soll* das kardiovaskuläre Risikoprofil evaluiert und ein Einsatz bei erhöhtem Risiko kritisch abgewogen werden (starker Konsens).

**E68:** Vor Beginn einer Dauertherapie mit Azithromycin *soll* ein EKG, eine auditive Hörprüfung und eine Überprüfung der Begleitmedikation im Hinblick auf eine potenzielle QTc-Zeit-Verlängerung durchgeführt werden und in regelmäßigen Abständen sowie bei Neuverordnungen wiederholt werden (starker Konsens).

**E69:** Aufgrund des Risikos für die Entstehung einer prognostisch ungünstigen Makrolid-Resistenz *soll* das Vorliegen einer Lungenerkrankung durch NTM vor Beginn einer Dauertherapie mit Azithromycin untersucht werden (starker Konsens).

**E70:** Die parenterale Antibiotikatherapie als Suppressiotherapie *kann* im Einzelfall bei instabiler oder schwerer Bronchiektasen-Erkrankung und häufigen Exazerbationen trotz oraler und/oder inhalativer antibiotischer Langzeittherapie erwogen werden (starker Konsens).

## 8.1 Impfungen

Die Bronchiektasen-Erkrankung geht mit einem erhöhten Risiko für Atemwegsinfektionen und Exazerbationen einher. Zu den derzeit impfpräventablen respiratorischen Erregern gehören *Bordetella pertussis* (Keuchhusten), Influenza A und B, verschiedene Pneumokokken-Serotypen, das Respiratory Syncytial Virus (RSV) und SARS-CoV-2. Des Weiteren besteht für Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Herpes zoster. Diesbezüglich zeigte eine Analyse deutscher Krankenkassendaten zwischen 2007 und 2018 ein um etwa 30 % erhöhtes Risiko für Herpes zoster, das u. a. mit dem Einsatz systemischer Steroide assoziiert war [303].

**Grundimmunisierung** Auch muss der Impfschutz gegenüber Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis, Pertussis und Masern, Mumps und Röteln sowie in Abhängigkeit vom Immunstatus der betroffenen Person ggf. Hepatitis-B-Virus, Meningokokken und Varizellen auf Vollständigkeit geprüft werden. Darüber hinaus verweisen wir auf die entsprechenden nationalen Impfempfehlungen (**Box 9**).

### BOX 9

#### Länderspezifische Impfempfehlungen

##### Deutschland

- Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html)

##### Österreich

- Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>

##### Schweiz

- Bundesamt für Gesundheit: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html>

**Influenza** Die Impfempfehlungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz empfehlen übereinstimmend eine jährliche Influenzaimpfung mit quadrivalenten Impfstoffen für Patientinnen und Patienten mit chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Beide Influenzaimpfstofftypen, die Standarddosis- und die Hochdosisvakzine, generieren bei Immunseneszenz eine gute Antikörperantwort. Neu entwickelte Influenzaimpfstoffe, die auf fortschrittlichen Technologien wie Adjuvantien, rekombinanter DNA, Zellkulturen und höheren Dosierungen basieren, übertreffen traditionelle, in Hühnereiern produzierte Splitimpfstoffe hinsichtlich der Induktion stärkerer und präziserer Antikörperreaktionen. Insbesondere Hochdosisimpfstoffe haben in RCTs ihre überlegene Wirksamkeit bewiesen. Aufgrund dieser evidenzbasierten Erkenntnisse empfehlen die deutschen und österreichischen Impfpläne nunmehr den Einsatz von Hochdosisimpfstoffen für Personen über 60 Jahre, um einen optimierten Schutz vor Influenza zu gewährleisten.

**Pneumokokken** Die aktualisierten, derzeit gültigen Impfempfehlungen raten bei Menschen mit chronischen Lungenerkrankung ohne vorangegangene Pneumokokkenimpfung übereinstimmend zu einer Erstimpfung mit einer Pneumokokken-Konjugatvakzine. Die länderspezifischen Empfehlungen für bereits geimpfte Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko sind den jeweiligen nationalen Impfempfehlungen zu entnehmen (**Box 9**). Die im Jahr 2022 von der europäischen Kommission zugelassene 20-valente Konjugatvakzine weist nun keinen relevanten Unterschied mehr in der Erfassung der Serotypen gegenüber der 23-valenten Polysaccharidvakzine auf [304]. Eine Kohorten-



studie an Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung unklarer Ursache zeigte, dass die Ausbildung von Antikörpern nach Impfung mit der 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidvakzine unzureichend sein kann. Betroffene, die keine Antikörper ausbildeten, hatten zudem einen ungünstigeren Verlauf ihrer Bronchiektasen-Erkrankung [305], was die o. g. Impfpflicht stützt. Komplizierend kann bei Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung eine prädisponierende Grundkrankheit mit Immunsuppression, z. B. ein COVID, oder ggf. eine immunsupprimierende Therapie, z. B. mit Steroiden oder Biologika, vorliegen. Bei der Impfung von mit der 23-valenten Polysaccharidvakzine vorgeimpften Patientinnen und Patienten sollte ein Abstand von mindestens einem Jahr zur Impfung mit der 20-valenten Konjugatvakzine eingehalten werden, da die Impfantwort sonst deutlich reduziert sein kann.

**SARS-CoV-2** Da Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Krankenhausbehandlung im Rahmen von COVID-19 bzw. eine schwere COVID-19-Erkrankung zu haben scheinen [306,307], muss auch diesbezüglich auf einen vollständigen Impfschutz entsprechend den nationalen Vorgaben geachtet werden [308]. Die Impfung gegen Pneumokokken, Influenza und SARS-CoV-2 kann zeitgleich bei einem Arztbesuch erfolgen.

**RSV** Die Bedeutung und Krankheitslast der RSV-Infektion wird bei Erwachsenen unterschätzt, da ein routinemäßiger Virusnachweis häufig unterbleibt. Jedoch weisen insbesondere ältere Personen und Menschen mit schweren chronischen Vorerkrankungen eine vergleichsweise hohe Hospitalisierungsrate auf, die mit der bei Influenza vergleichbar ist [309–311]. Darüber hinaus liegt die Mortalität in diesem Personenkreis deutlich höher als bei Kleinkindern [312]. Während die zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Leitlinie gültigen Impfeempfehlungen in Deutschland und der Schweiz noch keine Stellung zu den beiden im Laufe des zweiten Halbjahres 2023 zugelassenen RSV-Impfstoffen nehmen, empfiehlt der Österreichische Impfplan (**Box 9**), ebenso wie ein Positionspapier zahlreicher medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften unter Federführung der DGP, die einmalige Impfung bei Erwachsenen mit schweren pulmonalen oder kardiovaskulären Grunderkrankungen jeden Alters [313]. Da die Impfstoffe von der europäischen Kommission für Erwachsene ab einem Alter von 60 Jahren zugelassen wurden, handelt es sich hierbei um einen Off-Label-Use, der einer entsprechenden Risiko-Nutzen-Abwägung unterliegt (siehe Kapitel 6.1). Darüber hinaus muss vorab noch eine Zusage der Kostenübernahme beim Kostenträger eingeholt werden.

## 8.2 Mukoaktive Langzeittherapie (≥ 3 Monate)

Durch die gestörte Funktion des Bronchialepithels mit herabgesetzter mukoziliärer Clearance kommt es zur Retention eines stark konzentrierten bzw. dehydrierten und oftmals entzündlichen Mukus bzw. Sputums, das hohe Konzentrationen an Muzinen (Biopolymeren) aufweist, denen wiederum eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung zukommt. In diesem Sinne stellt mechanischer Stress in Form von Husten einen Back-up-Mechanismus für die bronchiale Sekretclearance dar,

während osmotische Effekte die Hydratation und damit die Mobilisierbarkeit des Sekrets in den Atemwegen mitbestimmen [214,314].

Die physiotherapeutische Atemtherapie als Bestandteil der Bronchiektasenbasistherapie ist von zentraler Bedeutung für die Sekretmobilisation und Reinigung der Atemwege. Es stehen verschiedene mukoaktive Substanzen zur Verfügung, die auch Expektorantien oder Mukolytika genannt werden und die die mukoziliäre Clearance als Adjuvantien zur physikalischen Therapie unterstützen [315]. Hierzu zählen u. a. vernebelte isotonische und hypertone Kochsalzlösung und Mannitol als osmotisch aktive Wirkstoffe sowie N-Acetylcystein, Bromhexin und rekombinante humane DNase, die die Viskosität des Atemwegssekrets über verschiedene Mechanismen reduzieren. Manche Autoren rechnen auch  $\beta_2$ -Sympathomimetika wie Salbutamol und Formoterol und Methylxanthine wie Theophyllin zu den sog. Mukokinetika, da diese zu einer Erhöhung der ziliären Schlagfrequenz führen und so den Sekrettransport verbessern können [316]. Spezifische Studiendaten zur Bronchiektasen-Erkrankung liegen hierzu jedoch nicht vor.

Hinsichtlich der Verordnung einer mukoaktiven Langzeittherapie bestehen europaweit erhebliche Unterschiede. Eine aktuelle Auswertung des europäischen Bronchiektasen-Registers EMBARC ergab, dass hypertone Kochsalzlösung in Österreich und Deutschland von 44 bzw. 38% der Patientinnen und Patienten genutzt wurde (vs. 7% in Großbritannien), während sich Carbocystein bzw. N-Acetylcystein z. B. in Großbritannien großer Beliebtheit erfreut (29 vs. 0% und 8% in Österreich bzw. Deutschland) [4]. Die Leitlinie der ERS zum Management erwachsener Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung empfiehlt, eine mukolytische Langzeittherapie (≥ 3 Monate) anzubieten, falls die Lebensqualität durch das erschwerte Abhusten des Sekrets beeinträchtigt ist und die alleinige physiotherapeutische Atemtherapie zur Symptomkontrolle nicht ausreicht [60]. Die Verordnung einer sekretolytischen Inhalationstherapie ist daher primär als Unterstützung der physiotherapeutischen Atemtherapie zu verstehen.

**Isotone und hypertone Kochsalzlösung** Eine vernebelte Therapie mit isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung reduziert die Sputumviskosität und kann dadurch die Sekretmobilisation, die Hustensymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern [61,315]. Inkonsistent und insgesamt unzureichend ist die Studienlage allerdings hinsichtlich der Frage, ob die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung zusätzliche günstige Effekte gegenüber einer Inhalation mit isotoner Kochsalzlösung aufweist [317,318]. Während es in einigen vergleichenden randomisierten Interventionsstudien zur Verbesserung der Sekretmobilisation, der Lungenfunktion und der Lebensqualität kam [319,320], konnten andere Untersuchungen diese Effekte allenfalls in Bezug auf die Sekretmobilisation beobachten [221,321]. Diesbezüglich ist anzumerken, dass die Vergleichbarkeit dieser Arbeiten durch den Umstand erschwert wird, dass sie mit einer Anzahl von maximal 40 Teilnehmenden klein und methodologisch heterogen waren sowie z. T. unterschiedliche Dauern und klinische Endpunkte aufwiesen. Den positiven Effekten einer vernebelten Therapie mit isotoner

oder hypertoner Kochsalzlösung müssen die für eine effiziente Vernebelung erforderliche Infrastruktur und der Therapieaufwand einschließlich hygienischer Erfordernisse sowie die dadurch möglicherweise eingeschränkte Adhärenz entgegeng gehalten werden [228]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für ein leistungsstarkes und die Adhärenz förderndes Inhalationsgerät, das zur Therapie, den Bedürfnissen und den Möglichkeiten des jeweiligen Individuums passt [226, 227, 322]. Darüber hinaus muss darauf hingewiesen werden, dass die Verordnungsfähigkeit isotoner und hypertoner Kochsalzlösungen als Medizinprodukte zulasten der gesetzlichen bzw. obligaten Krankenversicherung in Deutschland, Österreich und der Schweiz eingeschränkt ist. Bspw. sind isotonische Kochsalzlösungen zur Inhalation in Deutschland nach Anlage V der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nur als „zwingend“ erforderliche „Trägerlösung“ und 6%- und 7%ige Kochsalzlösungen nur „zur symptomatischen Inhalationsbehandlung der Mukoviszidose für Patienten  $\geq 6$  Jahren“ erstattungsfähig, wohingegen 3%ige Kochsalzlösungen nicht erstattungsfähig sind [323].

**Inhalatives Mannitol** Zur Wirkung von inhalativem Mannitol bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung existieren 2 Metaanalysen [317, 324] und 2 Phase-III-RCTs mit insgesamt fast 800 Studienteilnehmenden (B-301- und B-305-Studie; über 12 bzw. 52 Wochen) [325, 326]. Obwohl sich in beiden Studien einige günstige Effekte hinsichtlich eines geringeren Antibiotikaverbrauchs (B-301), der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Exazerbation und einer geringen Verbesserung der Lebensqualität (B-305) zeigten, verfehlten beide Studien ihre primären Endpunkte (Reduktion des Sputumgewichts in Kombination mit Verbesserung der Lebensqualität bzw. Reduktion der Exazerbationsrate). Eine Post-hoc-Analyse der B-305-Studie ergab, dass vor allem Patientinnen und Patienten mit einer hohen Symptombelastung und dementsprechend erhöhtem Exazerbationsrisiko von der Inhalation mit Mannitol profitierten [327]. Inhalatives Mannitol ist als Trockenpulver in der Dosierung von  $2 \times 10$  Kapseln à 40 mg als Zusatztherapie zur Behandlung der CF ab einem Alter von 18 Jahren zugelassen. Die monatlichen Therapiekosten belaufen sich auf ca. 1000 €. Die Entwicklung von inhalativem Mannitol zur Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung wurde zwischenzeitlich eingestellt. Unter den 16963 Teilnehmenden des europäischen Bronchiektasen-Register EMBARC wurde Mannitol als Off-Label-Therapie faktisch nicht genutzt [4]. Vor der Verordnung eines osmotisch wirkenden Mukolytikums empfiehlt es sich bei Vorliegen einer schwergradigen Lungenfunktionseinschränkung aufgrund des Risikos für einen relevanten Bronchospasmus, eine Testinhalation in der Praxis bzw. Ambulanz durchzuführen (**Box 10**).

#### BOX 10

##### Beispielhaftes Protokoll zur Durchführung einer Testinhalation zum Ausschluss eines relevanten akuten Bronchospasmus\*

- Spirometrie vor Inhalation zur Erhebung des Ausgangswerts
- Inhalation mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator, z. B. 2 Hub Salbutamol à 100 µg oder Ipratropium à 20 µg
- Testinhalation mit Vernebler
- Spirometrie nach (15 min und) 30 min

##### Kriterium für Abbruch bzw. Bronchospasmus:

##### FEV<sub>1</sub>-Abfall $\geq 20\%$ des Ausgangswerts

\*z. B. 4 ml 6%ige Kochsalzlösung, Colistin 1 Mio. IE + 3 ml isotonischer Kochsalzlösung, Gentamicin 80 mg/2 ml + 2,5 ml isotonischer Kochsalzlösung, Tobramycin 80 mg/2 ml + 2,5 ml isotonischer Kochsalzlösung oder Tobramycin 300 mg/5 ml

**Rekombinante humane DNase** Die rekombinante humane DNase (rhDNase; syn. Dornase alfa) ist zur Inhalation bei CF ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. In einer Phase-II- und einer Phase-III-Studie über 2 bzw. 24 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung zeigte sich kein Benefit hinsichtlich klinischer Parameter [328, 329]. Im Gegenteil, bei denjenigen, die mit rhDNase behandelt wurden, kam es zu häufigeren Exazerbationen und einer deutlicheren Verschlechterung der Lungenfunktion [328]. Daher raten wir übereinstimmend mit anderen Leitlinien vom routinemäßigen Einsatz von rhDNase bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung ab [60, 61, 324, 330].

**N-Acetylcystein (NAC), Bromhexin und Erdostein** Obwohl aussagekräftige klinische Daten aus RCTs für den Einsatz der Mukolytika NAC, Bromhexin und Erdostein bei Bronchiektasen-Erkrankung rar sind [331–333], ist deren Einsatz insgesamt vergleichsweise verbreitet [4, 334]. Für Ambroxol und Carbocystein liegen keine Daten aus RCTs vor. Die einzigen beiden Studien zu Bromhexin und Erdostein weisen entweder eine kleine Fallzahl und nur 2-wöchige Behandlungsdauer während einer Rehabilitation auf oder waren auf die Verabreichung in Kombination mit intramuskulärem Ceftazidim während der stationären Therapie einer Exazerbation beschränkt [330–332]. Erdostein ist in Deutschland nicht erhältlich. Darüber hinaus untersuchte eine offene, prospektive und randomisierte Studie den Effekt von NAC  $2 \times 600$  mg über 12 Monate unter 161 Patientinnen und Patienten aus 5 Zentren der chinesischen Provinz Shandong [333]. Der primäre Endpunkt war die jährliche Exazerbationsrate. Zusammengefasst reduzierte sich das Exazerbationsrisiko in der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe um  $-59\%$  auf im Median 1 (vs. 2) Exazerbationen pro Jahr. Zusätzlich nahm das 24-Stunden-Sputumvolumen ab, während sich die Lebensqualität verbesserte. Schwerwiegende uner-

wünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet. Auffällig ist jedoch, dass keine Studienteilnehmerin bzw. kein Studienteilnehmer mit Azithromycin behandelt wurde, das eine evidenzbasierte Standardtherapie darstellt. Daher muss angezweifelt werden, ob die Ergebnisse dieser Studie auf die Behandlungsrealität in Deutschland, Österreich und der Schweiz übertragbar sind.

### 8.3 Langzeittherapie mit Bronchodilatoren (≥3 Monate)

Obwohl Bronchodilatoren in der Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung häufig eingesetzt werden, ist die Evidenz für ihren klinischen Nutzen begrenzt [60, 61, 335–337]. In der europäischen EMBARC-Kohorte inhalierten 51% der Teilnehmenden mit einem langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetikum (LABA) und 28% mit einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA), wovon ein Drittel weder ein Asthma noch eine COPD aufwies. Eine obstruktive Ventilationsstörung hatten nur 35% aller Patientinnen und Patienten [4].

**Langwirksame Bronchodilatoren** Zur Wirksamkeit von Bronchodilatoren gibt es derzeit eine einzige RCT aus Neuseeland, die das langwirksame Anticholinergikum Tiotropium als Trockenpulver in einer Dosis von  $1 \times 18 \mu\text{g}$  über 6 Monate mit Placebo verglich und eine geringe, aber signifikante Verbesserung der  $\text{FEV}_1$  + 58 ml, jedoch keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Exazerbationen, beobachtete [338].

Darüber hinaus gibt es allenfalls indirekte Evidenz aus einer spanischen RCT für den Einsatz einer mittelhoch dosierten ICS/LABA-Kombination (gegenüber einer hoch dosierten ICS-Therapie) hinsichtlich einer Verbesserung der Dyspnoe- und Hustensymptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [339]. Im Gegensatz dazu konnte eine niederländische RCT unter Patientinnen und Patienten ohne zusätzliches Asthma oder COPD keinen klinischen Benefit einer 3-monatigen ICS/LABA-Inhalation gegenüber Placebo in Bezug auf die Hustensymptomatik nachweisen [340]. Allerdings musste diese Studie aufgrund mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden und wies daher formal zu wenige Studienteilnehmer für belastbare Schlussfolgerungen auf.

**Kurzwirksame Bronchodilatoren** Es gibt derzeit keine RCTs zur Langzeittherapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren [335]. Ihre Anwendung als Bedarfs- bzw. Notfallmedikamente muss daher von der Therapie des Asthmas bzw. der COPD abgeleitet werden.

Die Leitlinien der British Thoracic Society (BTS) und der ERS empfehlen [60, 61],

- von einer routinemäßigen Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren abzusehen,
- einen Therapieversuch mit langwirksamen Bronchodilatoren bei Betroffenen mit klinisch relevanter Kurzatmigkeit auf individueller Basis zu erwägen,
- schnellwirksame Bronchodilatoren vor der Physiotherapie, vor oder mit inhalativen Mukolytika sowie vor inhalativen Antibiotika einzusetzen, um deren Verträglichkeit und Effekt bzw. pulmonale Deposition in den erkrankten Lungenarealen zu optimieren und



► **Abb. 7** Sinnvolle Reihenfolge, falls mehrere Inhalationen im Rahmen eines komplexen Therapieregimes angewendet werden müssen (nach [191]). Abkürzungen: ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: Langwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika; LAMA: Long-acting muscarinic antagonist (langwirksames Anticholinergikum). \* als sequenzielle oder gemeinsame Inhalation. [rerif]

- Patientinnen und Patienten mit einem zusätzlichem Asthma oder einer COPD (als Ätiologie der Bronchiektasen-Erkrankung oder deren Komorbidität) entsprechend den aktuell dafür geltenden Leitlinien zu behandeln [204, 341–343]. Darüber hinaus kann das Ansprechen auf einen schnellwirksamen Bronchodilatator im Rahmen eines Bronchospasmodolysetests wertvolle Hinweise auf ein Asthma geben [344]. Es gibt allerdings keine Evidenz dafür, dass eine (partielle) Reversibilität erforderlich ist, um klinisch von einer Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren zu profitieren [60, 61]. Im klinischen Alltag erweist es sich als sinnvoll, die Reihenfolge der Inhalationen festzulegen und mit den Patientinnen und Patienten zu besprechen, falls diese mehrere Inhalationsmedikamente anwenden müssen (► **Abb. 7**).

### 8.4 Antiinflammatorische Langzeittherapie (≥3 Monate)

Die chronische Inflammation ist von zentraler Bedeutung für die Pathogenese und den Progress der Bronchiektasen-Erkrankung und ihre Einordnung als chronisch-entzündliche Atemwegs- und Lungenerkrankung. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich etliche Studien und systematische Übersichtsarbeiten dem Thema ihrer antiinflammatorischen Therapie widmeten. Die hierbei untersuchten Therapieprinzipien beinhalteten u. a. ICS und ICS/LABA-Kombinationen [339, 340, 345–347], OCS [348], orale Methylxanthine [349] und Phosphodiesterase-4-Hemmer [350], orale und inhalative nichtsteroidale Antiphlogistika [351–353], Leukotrienantagonisten [354], Statine [355, 356], Inhibitoren der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten [357] sowie direkte [358, 359] und indirekte Inhibitoren der NE bzw. neutrophiler Serinproteasen [360, 361].

Den Daten des europäischen Bronchiektasen-Registers EMBARC zufolge wendeten 51 % der Teilnehmenden ICS, 6 % Leukotrienantagonisten und 3 % Theophyllin an [4]. Wir identifizierten keine aussagekräftigen RCTs zur Therapie mit OCS, oralen Methylxanthinen (Theophyllin), oralen und inhalativen nichtsteroidalen Antiphlogistika sowie Leukotrienantagonisten.

**Inhalative Glukokortikoide** Mehrere RCTs untersuchten die klinischen Effekte der ICS-Präparate Beclometason, Budesonid und Fluticason in verschiedenen Dosierungen und über eine unterschiedliche Dauer (von 4 Wochen bis 12 Monate) [345, 347, 362–365]. Zusammengefasst fand ein systematisches Cochrane-Review nach Ausschluss der einzigen offenen Studie keinen bedeutsamen klinischen Benefit einer ICS-Therapie bei stabilen Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung [366]. Demgegenüber stehen vielfältige UAW, u. a. lokale Nebenwirkungen wie Dysphonie oder Soor sowie ein erhöhtes Risiko hinsichtlich einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz, opportunistischer Infektionen durch NTM und Pneumonien [367–371]. Zwei RCTs untersuchten den Effekt einer mittel- bis hoch dosierten ICS/LABA-Kombination. In der spanischen Studie konnte eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Budesonid/Formoterol-Gruppe gegenüber einem hoch dosierten ICS über 12 Monate beobachtet werden [339]. Dahingegen war in der niederländischen Studie in der Beclometason/Formoterol-Gruppe keinerlei klinischer Benefit gegenüber Placebo nach 3 Monaten zu verzeichnen [340].

Hinsichtlich einer ICS-Therapie bei Bronchiektasen-Erkrankung zeichnet sich, ähnlich wie bei anderen Atemwegserkrankungen, ein differenziertes und an Komorbiditäten mit TH2-Entzündung bzw. deren Biomarkern (periphere Eosinophilenzahl, FeNO) orientiertes Vorgehen ab. Zum einen ergab eine EMBARC-Auswertung, dass eine ICS-Therapie bei Patientinnen und Patienten, die ein zusätzliches Asthma aufwiesen, mit einer Risikoreduktion hinsichtlich zukünftiger schwerer Exazerbationen und Mortalität einherging [58]. Zum anderen wiesen jedoch bereits Patientinnen und Patienten, die eine periphere Eosinophilenzahl  $\geq 100/\mu\text{l}$  und v. a.  $\geq 300/\mu\text{l}$ , aber kein zusätzliches Asthma hatten, ein erhöhtes Exazerbationsrisiko gegenüber Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Eosinophilenzahl  $< 100/\mu\text{l}$  auf [57]. Eine weitere EMBARC-Auswertung konnte diesbezüglich zeigen, dass Teilnehmende ohne Asthma, ABPA oder COPD, die erhöhte periphere Eosinophilenzahlen aufweisen, von einer ICS-Therapie in Bezug auf eine Reduktion des Exazerbationsrisikos profitieren konnten [58]. Auch konnte eine kürzlich durchgeführte Post-hoc-Analyse der o. g. spanischen RCT von 2006 nachweisen, dass v. a. Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Eosinophilie  $\geq 3\%$  bzw.  $\geq 150/\mu\text{l}$  von einer 6-monatigen inhalativen Therapie mit Fluticason hinsichtlich einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität profitierten [80, 363].

**Biologika** Darüber hinaus scheinen auch Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und (ausgeprägter) TH2-Entzündung, z. B. im Rahmen eines zugrunde liegenden schweren Asthmas, von der Therapie mit den monoklonalen

Anti-IL5( $\alpha$ )- oder Anti-IL4-/IL-13-Antikörpern Mepolizumab und Benralizumab bzw. Dupilumab hinsichtlich einer verbesserten Symptomkontrolle, Lebensqualität und Lungenfunktion [79] sowie einer Reduktion der Exazerbationsrate [372] profitieren zu können. Entsprechende klinische Studien der Phasen II und III mit Benralizumab, Dupilumab und Itepekimab bei Bronchiektasen-Erkrankung (ohne führendes bzw. ohne bekanntes Asthma oder COPD) werden aktuell geplant bzw. bereits durchgeführt (z. B. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05006573).

**Atorvastatin** Zwei schottische RCTs untersuchten den antiinflammatorischen Effekt einer hoch dosierten Therapie mit Atorvastatin  $1 \times 80\text{ mg}$  über 6 bzw. über 3 Monate hinsichtlich einer Verbesserung der Hustensymptomatik [355, 356]. Während sich in der Studie von Mandal et al. bei 60 Teilnehmenden ohne chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion eine entsprechende Verbesserung im Leicester Cough Questionnaire zeigte, konnte dieses Ergebnis von der Cross-over-Studie von Bedi et al. an 32 chronisch *Pseudomonas*-infizierten Patientinnen und Patienten nicht reproduziert werden. Darüber hinaus konnte eine bedeutend höhere Nebenwirkungsrate unter Atorvastatin-Therapie [355], aber auch eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion verschiedener systemischer Inflammationsmarker beobachtet werden [356].

**Roflumilast** Eine kleine thailändische RCT mit 30 Teilnehmenden mit mindestens 2 Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten untersuchte den Effekt von Roflumilast  $1 \times 500\ \mu\text{g}$  über 6 Monate, konnte jedoch keine Effekte hinsichtlich der Exazerbationsrate (primärer Endpunkt), der Lungenfunktion oder der Lebensqualität beobachten [350].

**Colecalciferol** Auch der Supplementierung eines Vitamin-D-Mangels wird eine antiinflammatorisch-immunmodulatorische Wirkung hinsichtlich der Prävention akuter respiratorischer Erkrankungen zugeschrieben [373, 374]. Dies ist insofern relevant, da ein Vitamin-D-Mangel bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung häufig und im Zusammenhang mit einer schwereren Erkrankung beobachtet wurde [375]. Spezifische Daten aus RCTs hinsichtlich der Prävention von Exazerbationen bei Bronchiektasen-Erkrankung liegen nicht vor. Einer aktuellen Metaanalyse zufolge ist die Vitamin-D-Supplementierung von 400–1000 IE/Tag über 12 Monate im Allgemeinen sicher und mit einer geringen Risikoreduktion für akute respiratorische Erkrankungen gegenüber Placebo vergesellschaftet (Odds Ratio 0,92; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,86–0,99) [376]. Eine andere Metaanalyse zeigte jedoch den präventiven Effekt einer Supplementierung für Exazerbationen einer COPD, falls die 25-OH-Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel schwergradig erniedrigt waren ( $< 25\text{ nmol/l}$  bzw.  $< 10\text{ ng/ml}$ ) [377].

**Antineutrophile Therapieansätze** Drei 4-wöchige, explorative Phase-II-RCTs mit den antineutrophilen Substanzen AZD5069 ( $n=52$ ), AZD9668 ( $n=38$ ) und BAY 85–85001 ( $n=92$ ) ergaben inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion der systemischen bzw. lokalen Entzündung und klinischen Effekten [357–359], sodass ihre Entwicklung zunächst nicht

weiter vorangetrieben wurde. Im Gegensatz dazu konnte kürzlich der orale Inhibitor der CatC bzw. DPP-1 Brensocatib in der 6-monatigen Phase-II-RCT WILLOW mit 256 Teilnehmenden eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation sowie eine Reduktion der Exazerbationsrate und der NE-Aktivität im Sputum zeigen [360]. Aktuell wird die entsprechende 12-monatige Phase-III-Studie ASPEN mit Brensocatib durchgeführt, die mit 1767 rekrutierten Teilnehmenden aus insgesamt 373 Studienzentren die bislang größte Bronchiektasen-Studie ist und deren Ergebnisse voraussichtlich Mitte 2024 verfügbar werden (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04594369). Darüber hinaus werden 2024 die Ergebnisse einer weiteren Phase-II-RCT (AIRLEAF) mit dem oralen CatC- bzw. DPP-1-Inhibitor BI 1291583 erwartet [361], an die sich dann ggf. auch eine entsprechende Phase-III-Studie anschließen könnte.

Zusammengefasst existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine überzeugenden klinischen Studien, die den routinemäßigen Einsatz bereits verfügbarer antiinflammatorischer Substanzen zur Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung sinnvoll erscheinen lassen [60, 61, 204, 341–343].

## 8.5 Antibiotische Langzeittherapie (≥ 3 Monate)

Exazerbationen, die einer antibiotischen Therapie bedürfen, stellen für Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung eine massive Symptombelastung dar und wirken sich negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf aus [55]. Sie sind mit der Erkrankungsschwere assoziiert und stellen selbst den stärksten Prädiktor zukünftiger Exazerbationen dar [53]. Jedoch weisen auch Patientinnen und Patienten mit hoher Symptombelastung und stark eingeschränkter gesundheitsbezogener Lebensqualität ein erhöhtes Exazerbationsrisiko auf, das unabhängig von der Exazerbationshistorie zu sein scheint [327, 378], möglicherweise da Exazerbationen regelhaft nicht als solche erkannt bzw. antibiotisch behandelt werden.

Die Einleitung einer antibiotischen Langzeittherapie stellt bei Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen in der Vorgeschichte eine evidenzbasierte Therapieoption zur Reduktion der Exazerbationsrate und Verbesserung der Lebensqualität dar [379–382]. Bei den 3 erfolgreichen RCTs mit den Makrolidantibiotika Azithromycin und Erythromycin [379], die alle die Reduktion der Exazerbationsrate als primären Endpunkt erreichten und zusammengenommen 341 Teilnehmende hatten, waren  $\geq 1$  [115],  $\geq 2$  [383] bzw.  $\geq 3$  Exazerbationen [384] in den vorausgegangenen 12 Monaten das zentrale Einschlusskriterium. Bei den entsprechenden RCTs mit inhalativen Antibiotika wurden zumeist  $\geq 2$  mit Antibiotika behandelte Exazerbationen oder  $\geq 1$  schwere Exazerbation mit Krankenhausbehandlung in den vorausgegangenen 12 Monaten vorausgesetzt [385–390]. In der 6-monatigen WILLOW-Studie und der nachfolgenden ASPEN-Studie wurden ebenfalls Patientinnen und Patienten mit  $\geq 2$  Exazerbation in den vorausgegangenen 12 Monaten eingeschlossen [360], wohingegen die AIRLEAF-Studie auch Teilnehmende mit  $\geq 1$  Exazerbation einschloss, wenn diese eine eingeschränkte Lebensqualität bzw. hohe Symptombelastung (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] „symptoms score“  $> 40$  Punkte) aufwiesen [361].

Unsere Leitliniengruppe gelangt daher, abweichend von den Leitlinien der BTS und ERS, zu der Einschätzung, dass Patientinnen und Patienten bereits ab einer jährlichen Exazerbationsfrequenz  $\geq 2$  Exazerbationen bzw.  $\geq 1$  schweren Exazerbation mit Krankenhausbehandlung von einer antibiotischen Langzeittherapie profitieren sollten [60, 61]. In begründeten Fällen kann bei Betroffenen mit erheblicher Symptombelastung und Einschränkung der Lebensqualität oder spezifischen Ätiologien, Komplikationen und/oder Komorbiditäten, z. B. bei Vorliegen eines CVID oder einer PCD, von diesem Schwellenwert abgewichen werden, wenn das Risiko für UAW kalkulierbar ist. Bei der Verordnung einer antibiotischen Langzeittherapie handelt es sich naturgemäß um einen Off-Label-Use, für den bestimmte Voraussetzungen gelten (siehe Kapitel 5 und 6).

### 8.5.1 Inhalative Antibiotika

Die Inhalation von Antibiotika ist aufgrund der hohen pulmonalen und dabei vergleichsweise geringen systemischen Wirkstoffkonzentrationen als Suppressionstherapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion ein fest etablierter Bestandteil der Therapie der CF-Lungenmanifestation [70, 391]. Zahlreiche RCTs konnten hier einen nachhaltigen klinischen Benefit zeigen, u. a. eine Verbesserung der Lungenfunktion und Reduktion der Exazerbationsrate [392], sodass für diese Indikation etliche Präparate mit den Wirkstoffen Tobramycin, Colistin, Aztreonam und Levofloxacin zugelassen wurden. Darüber hinaus wurde lediglich ein einziges weiteres inhalatives Antibiotikum, inhalatives liposomales Amikacin zur Therapie der refraktären NTM-Lungenerkrankung, in der EU zugelassen [393].

Aufgrund der Off-Label-Situation und der Tatsache, dass die meisten Präparate (sehr) kostspielig sind, findet sich in Europa ein heterogenes Ordnungsverhalten [4]. Während 8% aller in EMBARC eingeschlossenen Patientinnen und Patienten inhalative Antibiotika zur Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung erhielten, waren es in Deutschland, Österreich und der Schweiz jeweils 15%, 16% bzw. 1% [4].

Zahlreiche RCTs untersuchten die klinischen Effekte von Amikacin, Aztreonam, Ciprofloxacin, Colistin, Gentamicin und Tobramycin in verschiedenen Formulierungen bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung zur Suppression einer chronischen Atemwegsinfektion, v. a. einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion [226, 385–390, 394–401]. Jedoch war bislang noch keine Phase-III-Studie in dem Sinne erfolgreich, dass sie zur Zulassung eines Präparates in dieser Indikation führte. Die Gründe hierfür sind vielfältig und liegen u. a. in der Heterogenität der Erkrankung und dem Fehlen einheitlicher Versorgungsstandards, sodass hier die erheblichen Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen Europas [402], aber auch zwischen den Versorgungsstufen eines Gesundheitssystems zum Tragen kommen [12, 19].

Insgesamt fanden sich etliche Metaanalysen zum Effekt inhalativer Antibiotika bei Bronchiektasen-Erkrankung [380, 381, 403–411]. Die aktuellste und umfassendste Metaanalyse zum Thema, die 20 RCTs und zusammengenommen 3468 Patientinnen und Patienten beinhaltete, kommt zu dem Schluss, dass inhalative Antibiotika im Vergleich zu Placebo die folgenden klinischen Effekte vermitteln [381]:

- geringe Reduktion der Exazerbationsrate (Rate Ratio [RR] 0,78; 95%-KI 0,68–0,91),
- geringe Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Exazerbation (Hazard Ratio [HR] 0,80; 95%-KI 0,68–0,94),
- deutliche Reduktion der Rate schwerer Exazerbationen (RR 0,48; 95%-KI 0,31–0,74),
- leichte Verbesserung der Symptomlast bzw. Lebensqualität (SGRQ –3,13 Punkte; 95%-KI –5,93 bis –0,32; QoL-B Atemwegssymptome 2,51 Punkte; 95%-KI 0,44–4,31),
- häufigere Eradikation der chronischen Infektion (33 vs. 16%),
- keine Effekte auf die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>),
- keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität,
- keine Unterschiede hinsichtlich der Rate an UAW, inkl. eines klinisch relevanten Bronchospasmus (4 vs. 3%) und
- häufigeres Auftreten von Antibiotikaresistenzen (22 vs. 9%).

Darüber hinaus wurde die bakterielle Erregerlast in allen Studien konsistent, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß supprimiert, was die Voraussetzung für die Reduktion von Inflammation, Symptombelastung und Exazerbationen darstellt [381, 412, 413]. Die Verbesserung der Symptombelastung bzw. Lebensqualität fiel unter Therapie mit Colistin am deutlichsten aus und übertraf den geforderten, minimalen bedeutsamen Unterschied von 4 Punkten im SGRQ (–6,58 Punkte; 95%-KI –12,11 bis –1,05). Zu einer leichten Abnahme des 24-Stunden-Sputumvolumens unter inhalativer antibiotischer Therapie kam es bei den 3 Studien, die über diesen Endpunkt berichteten. In einer Subgruppenanalyse traten UAW häufiger unter Inhalation mit Aztreonam als unter Placebo auf, was häufiger zu einem Studienabbruch führte. Sowohl ein klinisch relevanter Bronchospasmus als auch ein Studienabbruch wurden häufiger in der Subgruppe, die mit einem Aminoglykosid inhalierten, berichtet. Keine Unterschiede bestanden hinsichtlich der Abbruchquote unter Therapie mit inhalativen Ciprofloxacinpräparaten oder Colistin [381].

**Tobramycin** Fünf Studien untersuchten die Wirksamkeit von Tobramycin als Inhalationslösung (TIS) in der Dosierung von 2×100 mg oder 2×300 mg oder Tobramycin als Trockenpulver zur Inhalation (mit dem Podhaler-Inhalator) in den Dosierungen 1×84 mg, 1×140 mg und 2×112 mg [390, 394–396, 400]. Hier konnte neben einer Reduktion der *Pseudomonas aeruginosa*-Erregerlast im Sputum [390, 395, 396, 400], eine höhere Rate an *Pseudomonas*-freien Teilnehmenden am Studienende [390, 395] und eine niedrigere Rate an Krankenhauseinweisungen [394, 396] beobachtet werden. Bezüglich der Exazerbationsrate zeigten sich keine Unterschiede [390, 396, 400]. Eine aktuelle chinesische RCT beobachtete neben einer Reduktion der *Pseudomonas aeruginosa*-Erregerlast auch eine Reduktion des 24-Stunden-Sputumvolumens und der Sputumpurulenz und damit einhergehend auch eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität [400]. In einer Studie wurden unter Tobramycininhalation mehr Fälle von Nierenfunktionseinschränkung beobachtet [390].

**Gentamicin** 2011 untersuchte eine monozentrische schottische RCT (n=65) den klinischen Effekt einer kontinuierlichen 12-monatigen Inhalation mit Gentamicinsulfat 2×80 mg und beobachtete eine Abnahme der jährlichen Exazerbationsrate (im Median 0 vs. 1,5), eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation (120 vs. 62 Tage) und eine Verbesserung der Lebensqualität [385]. Drei Monate nach Ende der Studie bestanden jedoch mit Ausnahme der etwas besseren Lebensqualität keine Unterschiede mehr zwischen beiden Gruppen.

**Aztreonam** In 2 großen randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Parallelstudien, die den Effekt einer Inhalation mit Aztreonamlysin 3×75 mg alle 28 Tage On/Off mit dem Altera-Vernebler für das eFlow rapid Inhalationssystem über insgesamt 4 Monate untersuchten, zeigte nur eine der beiden Studien einen geringen, statistisch signifikanten, klinisch jedoch nicht relevanten Unterschied bezüglich des primären Endpunkts einer Verbesserung der Lebensqualität [398]. In Bezug auf den sekundären Endpunkt Zeit bis zur ersten Exazerbation zeigte sich kein Unterschied. In der Aztreonamgruppe traten häufigere UAW auf und es kam zu Resistenzentwicklung. Eine Post-hoc-Analyse, die Subgruppen anhand der bakteriellen Erregerlast im Sputum bildete, konnte die Abhängigkeit der Verbesserung der Lebensqualität von der Erregerlast im Sputum zeigen [413].

**Ciprofloxacin** als Trockenpulver zur Inhalation 2×32,5 mg sowie Ciprofloxacin als liposomale/freie Lösung zur Verneblung 1×135/54 mg wurden in jeweils identischen, randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Parallelstudien untersucht [386–388]. Die RESPIRE-1/2-Studien untersuchten Ciprofloxacin als Trockenpulver zur Inhalation an insgesamt 937 Teilnehmenden mit einem 14- und 28-Tage-On/Off-Inhalationsregime [386, 387]. Nur das 14-tägige Regime in RESPIRE-1 führte zu einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation und einer niedrigeren Exazerbationsrate. Zwei Metaanalysen der gepoolten Daten zeigten eine Reduktion des Exazerbationsrisikos unter Inhalation mit Ciprofloxacin [406, 410]. Die ORBIT-3/4-Studien untersuchten insgesamt 582 Teilnehmende mit einer liposomalen/freien Ciprofloxacin-Formulierung hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Exazerbation [388]. Erneut wurde dieser Endpunkt nur in einer der beiden Studien, der ORBIT-4-Studie, nicht aber in der ORBIT-3-Studie oder der gepoolten Analyse erreicht. In der gepoolten Auswertung der Daten beider ORBIT-Studien zeigte sich während der 48-wöchigen Studiendauer aber eine Reduktion der Exazerbationsrate mit einer RR von 0,73 (95%-KI 0,66–0,88) [388]. Auch wenn in den beiden ORBIT-Studien in Bezug auf die Lebensqualität zwischen Baseline und Studienende kein Unterschied bestand, zeigte eine Post-hoc-Analyse, dass die Teilnehmenden während der aktiven Therapiephasen mit liposomalem/freiem Ciprofloxacin häufiger eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität erreichten, die mit der Abnahme der *Pseudomonas aeruginosa*-Erregerlast korrelierte [414].

**Colistin** Eine Phase-II-RCT untersuchte Patientinnen und Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion mit inhalativem Colistimethat-Natrium 2 × 1 Mio. IE zur kontinuierlichen Inhalation mit dem Respironics I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) Medikamentenvernebler über bis zu 6 Monate [226]. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Exazerbation zeigte sich letztlich nur in der Gruppe der therapieadhärenten Patientinnen und Patienten, die mehr als 80 % der vorgesehenen Dosen inhalierten (im Median 168 vs. 103 Tage). Zudem zeigte sich eine Abnahme der Erregerlast an *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [226]. Die nachfolgenden Phase-III-Studien PROMIS-I/II untersuchten insgesamt 664 Teilnehmenden mit inhalativem Colistin 2 × 1 Mio. zur kontinuierlichen Inhalation mit dem I-neb AAD Vernebler über bis zu 12 Monate [389,415]. In der PROMIS-I-Studie konnte eine überzeugende Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate (RR 0,61; 95 %-KI 0,46–0,82) und der schweren Exazerbation mit Krankenhausbehandlung (RR 0,41; 95 %-KI 0,23–0,74) sowie eine Verbesserung der Symptomlast bzw. Lebensqualität gezeigt werden. Dahingegen musste die PROMIS-II-Studie aufgrund der COVID-19-Pandemie, die zum Erliegen der Rekrutierung geführt hatte, vorzeitig beendet werden und verfehlte so den primären Endpunkt einer Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate. Eine Post-hoc-Analyse der gepoolten Daten aus PROMIS-I, der präpandemischen Studienphase von PROMIS-II und der Phase-II-Studie zeigte eine konsistente Reduktion der Exazerbationsrate (RR 0,65; 95 %-KI 0,52–0,81) [415].

**Amikacin** Die Ergebnisse der Phase-II-RCT TR02–107 zur Sicherheit und Verträglichkeit von liposomalem Amikacin 1 × 280 mg und 1 × 560 mg zur Inhalation bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sind nur bei der Online-Datenbank ClinicalTrials.gov zu finden (NCT00775138) und liegen nicht als begutachtete Publikation in einem wissenschaftlichen Fachjournal vor, obwohl die Studie schon seit Jahren abgeschlossen ist.

Den vorliegenden Daten nach scheinen v. a. Patientinnen und Patienten von einer inhalativen antibiotischen Therapie zu profitieren, die folgende Charakteristika aufweisen [381, 389, 413, 416]:

- chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion,
- hohe bakterielle Erregerlast im Sputum,
- (schwere) Exazerbation(-en) in den zurückliegenden 12 Monaten und/oder
- große Symptombelastung und dadurch eingeschränkte Lebensqualität.

Eine Herausforderung im Zusammenhang mit einer inhalativen Antibiotikatherapie stellt die Abnahme der Medikamentendeposition mit zunehmender Verschlechterung der Lungenfunktion und struktureller Schädigung der betroffenen Lungenareale dar [417–419]. Darüber hinaus erfordert eine inhalative Antibiotikatherapie von den Betroffenen einen großen zeitlichen und logistischen Aufwand, der für die langfristige Therapieadhärenz und deren Erfolg von kritischer Bedeutung ist [223, 226, 228, 322]. Die Entscheidung für oder gegen einen be-

stimmten Wirkstoff im Rahmen einer inhalativen Antibiotikatherapie (oder ggf. für eine Makroliddauertherapie, s. u.) muss anhand des Nebenwirkungsprofils und individueller Eigenschaften der betroffenen Person getroffen werden (**Box 11**).

#### BOX 11

##### Kriterien zur Auswahl eines Wirkstoffs im Rahmen einer Langzeitantibiotikatherapie (mit inhalativen Antibiotika und/oder Azithromycin) im Rahmen einer individualisierten und partizipativen Entscheidungsfindung (Auswahl)

- Alter,
- Therapiebedürftigkeit und Leidensdruck,
- bisheriger Therapieaufwand und Therapiebelastung,
- vorhandene Infrastruktur zur Inhalation bzw. Vernebelung,
- aktuelle Lebens- und Erwerbssituation und (erwartete) Therapieadhärenz,
- chronische Atemwegsinfektion (*Pseudomonas aeruginosa* vs. andere relevante Erreger) und
- Komorbiditäten (kardial, chronische Niereninsuffizienz, Schwerhörigkeit, Tinnitus, Schwindel etc.)

Auch kann die Antibiotikaresistenztestung nicht als Auswahlkriterium für oder gegen ein inhalatives Antibiotikum dienen, da die angegebenen Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) nicht für die Therapie mit inhalativen Antibiotika validiert sind. Es ist daher fraglich, ob die routinemäßig ausgewiesenen Resistenzen aufgrund der hohen bronchopulmonalen Wirkspiegel klinisch relevant sind [70, 420].

Des Weiteren ist die Auswahl bzw. die Bindung der Präparate an geeignete Inhalationsgeräte von Bedeutung. Zur Inhalation von Antibiotika stehen, neben Trockenpulverinhalatoren, Düsen-, Ultraschall- und Membranvernebler zur Verfügung. Im klinischen Alltag sind vorrangig Düsen- und Membranvernebler im Einsatz, da Ultraschallvernebler aufgrund von Wärmeentwicklung die Eigenschaften der Medikamente verändern können [421]. Um eine gute Medikamentendeposition in der Lunge zu erreichen, sollte ein Vernebler überwiegend Aerosoltröpfchen mit einem Massenanteil < 5 µm erzeugen [419]. Darüber hinaus stellt die erforderliche Inhalationszeit einen kritischen Faktor dar, der mit geeigneten Membranverneblern oftmals deutlich verkürzt werden kann. Allerdings sind die Wartung und Ersatzteilbeschaffung für diese Geräte etwas anspruchsvoller. Je nach Gerät bleibt nach Abschluss der Inhalation ein (geringes) Restvolumen im Vernebler zurück, sodass es ggf. zu einer Abnahme der Wirkstoffdeposition kommen kann. In dieser Hinsicht können spezifische Medikament-Vernebler-Kombinationen Vorteile sowohl in der Handhabung als auch der Wirkstoffdeposition aufweisen, da beide Komponenten für einander optimiert sind. Auf jeden Fall sind die für die Inhalation des Wirkstoffs vorgesehenen Inhalationsgeräte und Vernebler sowie Dosierungen und Dosisintervalle zu verwenden. Die jeweiligen Fachinformationen bieten hierzu Orientierung, auch wenn es sich bei Patientinnen und

► **Tab. 6** Antibiotika zur inhalativen Off-Label-Therapie bei Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung (Auswahl)\*.

Wirkstoffe	Präparate (Land)	Hersteller	Applikationsform	Einzel-dosis	Applikationsintervall und -zyklus	Inhalator/Vernebler
Colistimethat-Natrium (Colistin)	diverse Generika	diverse	Pulver zur Herstellung einer Verneblerlösung (+ 3 ml bzw. + 4 ml NaCl 0,9% o. Aqua ad inj.)	1 Mio. IE (80 mg) oder 2 Mio. IE (160 mg)	2(-3) × 1–2 Mio. IE (max. 6 Mio. IE/Tag), kontinuierlich (DE, AT) bzw. alle 4–6 Wo. On/Off (CH)	z. B. Pari LC Sprint, Pari LC Plus, Pari LC Star oder eFlow rapid
	ColiFin 1 Mio. IE** ColiFin 2 Mio. IE**	Pari	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Verneblerlösung (+ 3 ml bzw. + 4 ml NaCl 0,9%)	1 Mio. IE (80 mg) 2 Mio. IE (160 mg)	1–2 Mio. IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio. IE/Tag), kontinuierlich	eFlow rapid
	Colobreathe**	TEVA	Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	1,66 Mio. IE (125 mg)	2 × 1 Kps. (alle 12 Stunden), kontinuierlich	Turbospin-Inhalator
	Promixin 1 Mio. IE# Promixin 2 Mio. IE#	Zambon	Pulver zur Herstellung einer Verneblerlösung (1 ml mit I-neb bzw. 4 ml NaCl 0,9% o. Aqua ad inj.)	1 Mio. IE (80 mg) 2 Mio. IE (160 mg)	1–2 Mio. IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio. IE/Tag), kontinuierlich	Respironics I-neb AAD, eFlow rapid oder Pari LC Sprint mit Pari Boy SX Kompressor
Gentamicinsulfat (Gentamicin)	diverse Generika	diverse	Injektionslösung (zur Inhalation)	80 mg/2 ml (+ 2–3 ml NaCl 0,9%)	2 × 80 mg/2 ml (alle 12 h), kontinuierlich	n.a.
Tobramycin	diverse Generika	diverse	Verneblerlösung	300 mg/5 ml	2 × 300 mg (alle 12 h), alle 28 d On/Off	Pari LC Plus, eFlow rapid
	Bramitob	Chiesi	Verneblerlösung	300 mg/4 ml	2 × 300 mg (alle 12 h), alle 28 d On/Off	Pari LC Plus o. Pari LC Sprint mit Pari Turbo Boy
	Gernebcin 40 mg/1 ml Gernebcin 80 mg/2 ml Gernebcin 160 mg/2 ml	Infecto-pharm	Inhalationslösung	40 mg/1 ml 80 mg/2 ml 160 mg/2 ml	2 × 40–160 mg (alle 12 h), kontinuierlich	z. B. Pari LC Sprint
	TOBI	Viartis Healthcare	Verneblerlösung	300 mg/5 ml	2 × 300 mg (alle 12 h), alle 28 d On/Off	Pari LC Plus, eFlow rapid <sup>§</sup>
	TOBI Podhaler**	Viartis Healthcare	Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	112 mg (4 Kps. à 28 mg)	2 × 4 Kps. (alle 12 h), alle 28 d On/Off	Podhaler Inhalator
	Vantobra**	Pari	Verneblerlösung	170 mg/1,7 ml	2 × 170 mg (alle 12 h), alle 28 d On/Off	Tolero mit eFlow rapid

Abkürzung: AAD: Adaptive Aerosol Delivery

\* Wirkstoffe, für die Studiendaten zur Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung vorliegen. Der Wirkstoff (Präparat) Aztreonam (Cayston) wird nicht dargestellt, da in den Phasen-III-Studien eine erhöhte Rate an UAW aufgetreten war. Levofloxacin (Quinsair) wird nicht dargestellt, da es hierzu keine Studiendaten zur Bronchiektasen-Erkrankung gibt.

\*\* Medikament-Vernebler-(Drug-device-)Kombination

# in Kombination mit Respironics I-neb AAD Vernebler als Medikament-Vernebler-(Drug-device-)Kombination

§ Abweichend zur in der Fachinformation genannten Verwendung eines Pari LC Plus Verneblers kann alternativ die Verwendung eines eFlow rapid erwogen werden [439].

Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung um einen Off-Label-Use handelt (► **Tab. 6**). Wo eine feste Bindung an einen speziellen Vernebler bzw. Inhalationsgerät fehlt, können die individuellen Präferenzen und Bedürfnisse den Ausschlag geben. Wo sich im Alltag eine zusätzliche Therapie mit inhalativen Antibiotika in ein komplexes inhalatives Therapieregime einreicht, muss gemeinsam mit der Patientin bzw. dem Patienten festgelegt werden (► **Abb. 7**) [191].

### Cave

Eine während einer parenteralen Antibiotikatherapie durch- bzw. fortgeführte inhalative Antibiotikatherapie kann das Risiko für das Auftreten antibiotikaassoziierter Toxizität erhöhen, v. a. wenn Aminoglykoside in beiden Applikationsformen verabreicht werden.



## 8.5.2 Orale Antibiotika inkl. Makrolidantibiotika

Studien zur prolongierten bzw. Langzeittherapie mit  $\beta$ -Laktamantibiotika (Penicillin, Amoxicillin) und Oxytetracyclin stammen aus den 1950er-Jahren und können aus methodischen Gründen nicht mehr zur Begründung einer solchen Therapie herangezogen werden. Nur eine kleine RCT an 38 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung aus dem Jahr 1990, die den Effekt von hoch dosiertem Amoxicillin über 32 Wochen untersuchte, entspricht den heutigen methodischen Standards [422]. Die Effekte von Amoxicillin umfassten eine geringere Morbidität, einen geringeren Schweregrad der Exazerbationen und eine Reduktion des Sputumvolumens. Als UAW wurden gehäuft Diarrhöen und allergische Hautausschläge beobachtet.

**Makrolidantibiotika** Drei RCTs untersuchten die Wirkung der Makrolidantibiotika Azithromycin bzw. Erythromycin über 6–12 Monate hinsichtlich des Endpunkts einer Reduktion der Exazerbationsfrequenz. Dabei handelt es sich um:

- EMBRACE (Azithromycin 3  $\times$  500 mg/Woche; Dauer 6 Monate; n = 141) [115]
- BAT (Azithromycin 1  $\times$  250/Tag; Dauer 12 Monate; n = 83) [384]
- BLESS (Erythromycin 2  $\times$  400 mg/Tag; Dauer 12 Monate; n = 117) [383]

Die Anzahl der Exazerbationen vor Einschluss in die Studie war sehr heterogen, insgesamt jedoch hoch ( $\geq 3$ /Jahr). Eine Differenzierung nach Erregernachweisen im Sputum fand nicht statt, insbesondere nicht im Hinblick auf *Pseudomonas aeruginosa*. Alle 3 Studien fanden eine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate unter der jeweiligen Makrolidtherapie. UAW, v. a. eine Diarrhö, waren in der Makrolidgruppe häufiger, ohne dass deswegen ein Therapieabbruch erforderlich wurde.

Andere mögliche UAW, z. B. eine Verlängerung der QTc-Zeit oder ein Hörverlust, wurden nicht beobachtet. Es zeigte sich zudem eine zeitabhängige Zunahme der Resistenzentwicklung von bis zu 88% nach 12 Monaten Azithromycintherapie, v. a. gegenüber kommensalen Streptokokken und *Haemophilus influenzae* [383, 384]. Es liegen etliche Metaanalysen zum Effekt von Makroliden bei Bronchiektasen-Erkrankung vor [379, 382, 423–427]. Diese schlossen zwar eine unterschiedliche Anzahl an Studien ein, teils auch Studien mit Kindern und kürzerer Beobachtungsdauer. Alle Metaanalysen fanden übereinstimmend eine deutliche Reduktion der Exazerbationsrate, in der Summe etwa einer Halbierung entsprechend. Die derzeit aktuellste Metaanalyse, die die striktesten Einschlusskriterien anwendete und daher lediglich die 3 o. g. RCTs einschloss, fand besonders ausgeprägte Effekte für die Subgruppen mit *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion und einer moderaten Exazerbationsrate von 1–2/Jahr [379]. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) ist demnach nicht von einer Makroliddauertherapie zu erwarten, wohingegen eine leichte Verbesserung der Lebensqualität möglich scheint [379].

In der EMBRACE-Studie konnte ein über 6 Monate nach Absetzen des Azithromycin anhaltender protektiver Effekt hinsichtlich des Risikos für zukünftige Exazerbationen gefunden werden, nicht jedoch in der BAT-Studie [115, 384]. Auch konnte kürzlich

eine europäische RCT unter 90 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit PCD diese Effekte reproduzieren [428]: Die 6-monatige Therapie mit Azithromycin (3  $\times$  250 mg/Woche bei <40 kg oder 3  $\times$  500 mg/Woche bei  $\geq 40$  kg Körpergewicht) halbierte die Exazerbationsrate im Vergleich zu Placebo.

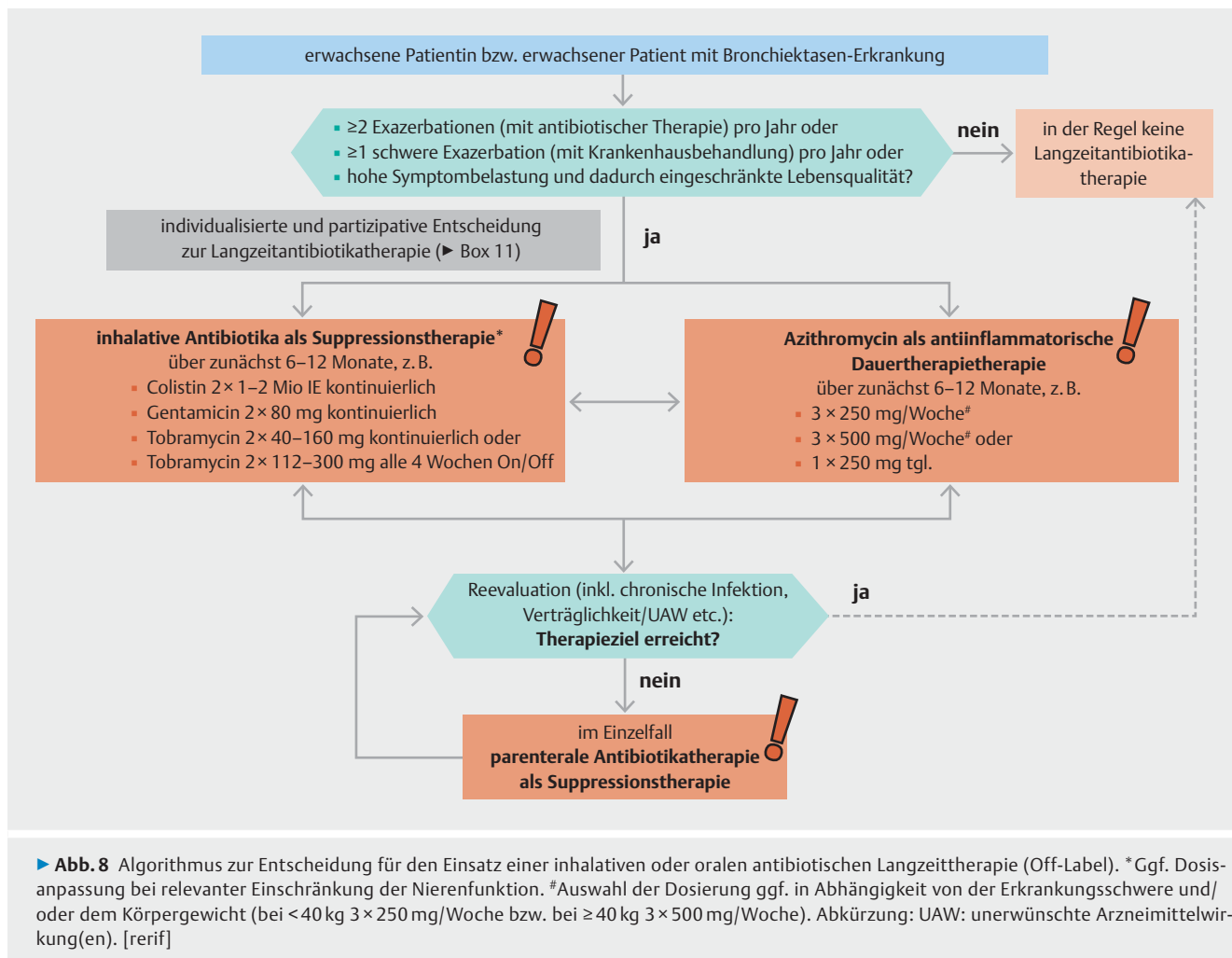
Azithromycin ist das zu bevorzugende Makrolid, zu dem die meisten Daten publiziert sind. Darüber hinaus weist Azithromycin weitere pharmakologische Vorteile gegenüber anderen Makroliden wie Clarithromycin oder Erythromycin auf, u. a. das Fehlen CYP3A4-vermittelter Arzneimittelinteraktionen, insbesondere mit Statinen und Antikoagulanzen, und die vereinfachte Handhabung durch intermittierende Einnahme. Im europäischen Bronchiektasen-Register EMBARC wurden insgesamt 17% der Teilnehmenden mit einer Makrolidlangzeittherapie behandelt, wobei sich auch hier deutliche Unterschiede zwischen den Regionen zeigten (Nord- und Westeuropa 24% vs. Zentral- und Osteuropa 1%) [4]. In Deutschland, Österreich und der Schweiz lag der Einsatz von Makroliden entsprechend bei 18%, 8% bzw. 5%.

**Andere Antibiotika** Ebenfalls als Off-Label-Anwendung ist eine gezielte, prolongierte orale Antibiotikatherapie möglich, vorzugsweise mit einem Penicillinderivat. Langzeittherapien können in gepulsten Schemata gegeben werden, wozu es jedoch keine Daten gibt. Voraussetzungen für den Einsatz anderer oraler Antibiotika sind das Ausschöpfen der Bronchiektasen-basistherapie, eine wiederholte Isolation desselben Erregers und eine valide Resistenztestung. Chinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Moxifloxacin) dürfen allenfalls als Ultima Ratio in der Langzeitanwendung zum Einsatz kommen. Es gibt keine Vergleichsstudien über die relative Effektivität der Optionen als prolongierte bzw. Langzeittherapie.

Die Leitlinien der BTS und der ERS empfehlen eine Stratifikation der antibiotischen Langzeittherapie (inhalative Antibiotika vs. Azithromycin) anhand des Vorliegens einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion [60, 61]. Folgende Gründe sprechen jedoch gegen diese Empfehlung:

- die exazerbationsvermeidenden Effekte des Azithromycin bestehen unabhängig vom Vorliegen eines bestimmten Erregers; diese sind jedoch besonders relevant im Hinblick auf eine Reduktion der Exazerbationsrate sowie des Schweregrads der Exazerbationen [412],
- bei Vorliegen schleimbildender Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* weist Azithromycin einzigartige nichtantibiotische Wirkmechanismen auf, die die Proliferation dieses Erregers effektiv hemmen (s. u.),
- in der jüngsten Metaanalyse waren die positiven Effekte (geringere Exazerbationsrate, Verbesserung der Lebensqualität) gerade bei Betroffenen mit *Pseudomonas aeruginosa* besonders ausgeprägt (RR 0,36; 95%-KI 0,18–0,72) [379].

Die Entscheidung über den Einsatz einer inhalativen oder oralen antibiotischen Langzeittherapie ( $\geq 3$  Monate) muss daher unter Berücksichtigung individueller Kriterien erfolgen (**Box 11**). Im Falle des Nichterreichens des Therapieziels erfolgt ein Wechsel auf die jeweils andere Therapie. Falls es die klinische Situation erfordert, z. B. bei Vorliegen einer schweren Erkrankung, eines rasch progredienten Verlaufs oder eines hohen Hospitalisa-



tions- und Mortalitätsrisikos, müssen ggf. beide Therapieansätze in Kombination eingesetzt werden (► **Abb. 8**).

**UAW** Makrolidantibiotika können in der Dauertherapie spezifische UAW verursachen, die vor dem Hintergrund ihrer zulassungsüberschreitenden Anwendung ein vorausschauendes Monitoring erfordern (► **Tab. 4**). Bspw. können Makrolide eine QTc-Zeit-Verlängerung bewirken, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit schweren strukturellen Herzerkrankungen und höhergradigen Herzrhythmusstörungen [429]. Darüber hinaus kann eine Makroliddauertherapie mit Hörstörungen vergesellschaftet sein. Veränderung des Hörvermögens müssen daher regelmäßig erfragt, cursorisch geprüft und im Zweifelsfall durch eine Tonaudiometrie objektiviert werden. Anders als der Aminoglykosid-induzierte Innenohrschaden mit Schwindel ist der Hörverlust durch Azithromycin nach Absetzen i. d. R. teilweise oder vollständig reversibel. Auch kann eine prolongierte bzw. Langzeittherapie zu erhöhten Resistenzraten führen (s. o.) [383, 384]. Allerdings sind Makrolide weder Mittel der Wahl zur antibiotischen Therapie der o. g. Erreger, noch zur (Mono-)Therapie von Exazerbationen oder Pneumonien bei Menschen mit Bronchiectasen-Erkrankung geeignet, was die Bedeutung dieses Effekts limitiert [379]. Da das Makrolid Azithromycin die zen-

trale Säule in der Therapie der NTM-Lungenerkrankung durch MAC ist, sollte es erst nach weitestgehendem Ausschluss einer NTM-Infektion zum Einsatz kommen.

#### Cave

**Die Kombination von Azithromycin und inhalativen Aminoglykosiden kann das Risiko für Innenohrtoxizität (Hörmindereung, Tinnitus, Schwindel) erhöhen, insbesondere bei Nierenfunktionseinschränkung und höherem Alter.**

**Grundlagen** Die inhalative antibiotische Langzeittherapie zielt auf die Suppression bakterieller Erreger, v. a. beim Vorliegen einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. Dahingegen ist die orale Dauertherapie mit Azithromycin aufgrund antiinflammatorisch-immunmodulatorischer Mechanismen exazerbationsvermeidend wirksam. Zudem hat sie eine hemmende Wirkung auf die Proliferation von *Pseudomonas aeruginosa*. Azithromycin hat sich auch als wirksam hinsichtlich der Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation bzw. der Reduktion der Exazerbationsrate bei COPD erwiesen [430]. Dieser Effekt war unabhängig vom Vorliegen einer bakteriellen Atemwegsinfektion und in dieser Hinsicht mit etablierten Kombinationen von ICS und Bronchodilatoren vergleichbar, wenn nicht gar

ausgeprägter. Makrolide werden daher nicht ihrer antibiotischen Wirkung wegen, sondern aufgrund ihrer immunmodulatorisch-antineutrophilen Eigenschaften und weiterer protektiver Effekte wegen als Dauertherapie eingesetzt, u. a. der Hemmung proinflammatorischer Mediatoren (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) und der Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1, der Reduktion der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten und der Förderung der Apoptose [431]. Darüber hinaus hemmen Makrolide die Proliferationssignale von *Pseudomonas aeruginosa*. Es handelt sich dabei um eine Unterbrechung der bakteriellen Kommunikation mukoider, d. h. biofilmbildender Stämme durch „Quorum sensing“-Systeme. Weitere Effekte umfassen eine Hemmung diverser Virulenzfaktoren [432, 433]. Diese Eigenschaften qualifizieren Azithromycin in besonderer Weise für eine Therapie von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und chronischer Infektion durch mukoider *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme.

### 8.5.3 Parenterale Antibiotikatherapie als Suppressionstherapie

Die Datenlage zur parenteralen Antibiotikatherapie als Suppressionstherapie bei Bronchiektasen-Erkrankung ist limitiert. Eine schottische Studie an 385 stabilen Patientinnen und Patienten, 15 stabilen Patientinnen und Patienten mit parenteraler Antibiotikatherapie und 34 weiteren Patientinnen und Patienten mit Exazerbation und parenteraler Antibiotikatherapie beobachtete einen Zusammenhang zwischen der bakteriellen Erregerlast und dem Risiko zukünftiger Exazerbationen [412]. Über die Reduktion der bakteriellen Erregerlast in den Atemwegen kam es zur Abnahme der lokalen und systemischen Entzündungsaktivität und zur Risikoreduktion hinsichtlich zukünftiger (schwerer) Exazerbationen und eines Progresses der Bronchiektasen-Erkrankung [412]. Eine prospektive, nicht-kontrollierte Studie an 19 Teilnehmenden mit  $\geq 5$  Exazerbationen/Jahr und hoher Symptomlast erreichte durch eine alle 8 Wochen applizierte, 14-tägige parenterale Antibiotikatherapie eine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate und Verbesserung der Lebensqualität [434]. Eine Metaanalyse untersuchte 2015 den Effekt einer prolongierten Antibiotikatherapie bei Bronchiektasen-Erkrankung ( $\geq 4$  Wochen) und konnte bei moderater Studienqualität, unabhängig von der Art der Applikation (oral, inhalativ oder parenteral), in etwa eine Halbierung der Exazerbationswahrscheinlichkeit nachweisen [435]. Jedoch wurde auch ein 3-fach gesteigertes Risiko für eine bakterielle Resistenzentwicklung beobachtet. Studien zur parenteralen Antibiotikatherapie machten insgesamt nur einen kleinen Teil der Analyse aus.

Seit der ersten Publikation zur ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) bei Menschen mit CF im Jahr 1974 [436] kommt diese zunehmend auch bei anderen Erkrankungen zum Einsatz. In 2 Studien an insgesamt 183 Patientinnen und Patienten konnte gezeigt werden, dass eine APAT bei Bronchiektasen-Erkrankung klinisch effektiv und sicher war, auch wenn diese ausschließlich ambulant durchgeführt wurde [437, 438]. Im Vergleich zur ausschließlich stationären Behandlung konnten die Behandlungstage im Krankenhaus signifikant reduziert werden. Die beobachteten Raten für UAW, Morbidität und stationäre Wiederaufnahme waren vergleichbar [438]. Zusammen-

gefasst gibt es nur wenige belastbare Daten zur parenteralen Antibiotikatherapie als Suppressionstherapie, sodass ihr Einsatz nicht routinemäßig empfohlen werden kann. Sie bleibt eine Einzelfallentscheidung und muss durch die klinische Situation und das Ausschöpfen der evidenzbasierten Maßnahmen gerechtfertigt sein.

## 9 Management einer oberen Atemwegs-beteiligung

**S13: Die Diagnose einer CRS beruht auf einer Kombination aus typischer Anamnese (mindestens 2 Symptome über 12 Wochen: obligate Nasenatmungsbehinderung und/oder anteriore/posteriore nasale Sekretion/Rhinorrhö sowie Riechstörung und/oder Gesichtsdruck/-schmerz), endoskopischem endonasalen Befund und Bildgebung (starker Konsens).**

**S14: Eine CRS ist bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung mit Erkrankungsschwere und Symptomlast assoziiert, insbesondere falls Hinweise auf eine lokale oder systemische TH2-Infammation bestehen (erhöhte Eosinophilenzahl im Sputum oder peripheren Blut und/oder erhöhtes Gesamt-IgE) (starker Konsens).**

**E71: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen nach typischen Symptomen einer CRS gefragt werden (starker Konsens).**

**E72: Bei klinischem Verdacht auf eine CRS soll eine HNO-ärztliche Abklärung sowie eine Schnittbildgebung der Nasennebenhöhlen (NNH) veranlasst werden (Konsens).**

**E73: Die Therapie einer nachgewiesenen CRS soll entsprechend den aktuell geltenden Leitlinien erfolgen und sich an der Genese orientieren (starker Konsens).**

**S15: Eine NNH-Operation führt bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und CRS nicht zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, kann aber die Symptomkontrolle verbessern und die Krankheitsprogression verlangsamen (starker Konsens).**

**S16: Vor der Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie der CRS ist eine vollständige Diagnostik einschließlich Endoskopie der Nase und NNH sowie bildgebender Untersuchung erforderlich (starker Konsens).**

### 9.1 Definition und Klassifikation der chronischen Rhinosinusitis (CRS)

Die Definition und Klassifikation der CRS wird anhand klinischer Symptome, Verlauf und Beeinträchtigung der Lebensqualität detailliert im aktuellen Positionspapier der Europäischen Rhinologischen Gesellschaft beschrieben (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; EPOS 2020) [440]. Die Diagnose einer CRS beruht auf einer Kombination aus typischer Anamnese, dem endoskopischen endonasalen Befund und der Bildgebung [441].

### 9.2 Bronchiektasen und CRS

Bei Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung wird eine CRS sowohl primär, z. B. als CRSwNP, als auch sekundär, z. B. bei den zugrunde liegenden Erkrankungen PCD bzw. Kartagener Syn-

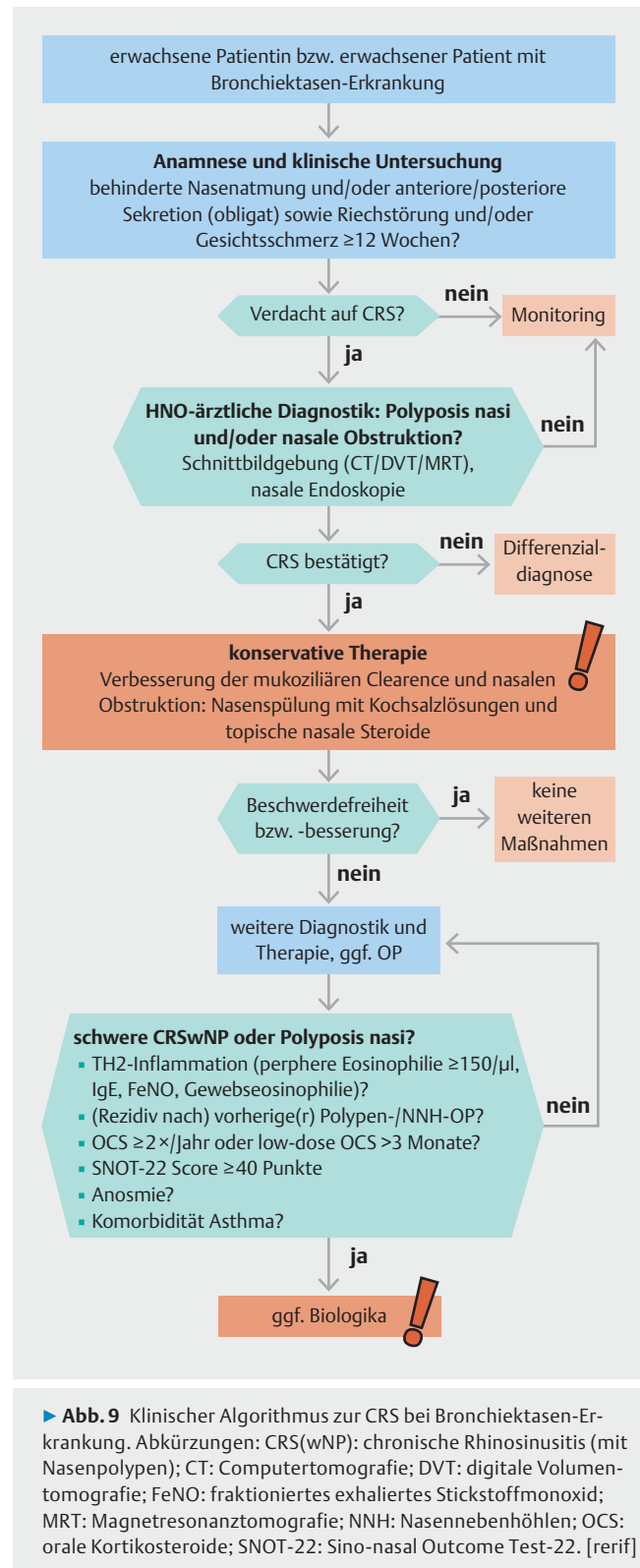
drom, EGPA, Kollagenosen oder einem primären Immundefekt, beobachtet. Eine CRS bzw. CRSwNP kann somit wertvolle anamnestische und klinische Hinweise auf die Ätiologie einer Bronchiectasen-Erkrankung liefern. Bei einer seit dem Kindesalter bestehenden Polyposis nasi muss daher immer an eine CF und eine PCD gedacht werden [440].

Guilemany et al. fanden, dass 77% der Patientinnen und Patienten mit Bronchiectasen-Erkrankung gleichzeitig unter einer CRS litten und bei 26 bzw. 42% in einer weiteren Studie endoskopisch eine Polyposis nasi moderater Ausprägung nachweisbar war [442, 443]. Zudem wurde gezeigt, dass die CRS einen zusätzlichen negativen Effekt auf die krankheitsspezifische und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität hatte [444]. Eine CRS korreliert häufig auch mit einer ausgeprägten Bronchiectasensymptomatik. Shteinberg et al. fanden, dass bei Vorhandensein einer CRS die Symptome früher einsetzten, länger andauerten und Exazerbationen häufiger waren [445]. Darüber hinaus waren die Level der peripheren Eosinophilen und des Gesamt-IgE bei diesen Betroffenen höher. In einer anderen Studie waren Bronchiectasen bei Patientinnen und Patienten mit COPD und CRS häufiger zu beobachten als bei solchen ohne CRS [446]. Dabei waren die Entzündungsmarker im Sputum der Patientinnen und Patienten mit CRS höher als bei denen ohne CRS. Auch bei Patientinnen und Patienten mit Asthma und CRS zeigte die Koexistenz von Bronchiectasen in der Untersuchung von Sheng und Kollegen einen schwereren Erkrankungsverlauf an [447]. Die Autoren der Studie schlagen daher vor, dass bei CRSwNP, ausgeprägter bronchialer Obstruktion, eosinophiler Entzündung und schlechter Asthmakontrolle eine CT des Thorax durchgeführt werden sollte.

### 9.3 Therapie der CRS bei Bronchiectasen-Erkrankung

Derzeit existieren keine spezifischen Empfehlungen zur Therapie der CRS bei Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiectasen-Erkrankung. In Bezug auf Menschen mit PCD als Ätiologie ihrer Bronchiectasen-Erkrankung verweisen wir auf die entsprechenden interdisziplinären Empfehlungen zum Monitoring und zur Therapie der oberen Atemwegsmanifestation [167]. Es ist daher sinnvoll, die Therapie der CRS entsprechend der existierenden Leitlinien wie der deutschen S2k-Leitlinie Rhinosinusitis [441, 448] oder des Positionspapiers der Europäischen Rhinologischen Gesellschaft (EPOS 2020) durchzuführen (► **Abb. 9**) [61, 440].

Die konservative Therapie der CRS orientiert sich an der bekannten oder wahrscheinlichen Ursache der Atemwegserkrankung. Bei einer multifaktoriellen Genese ist oft eine Kombination aus verschiedenen therapeutischen Ansätzen sinnvoll. Eine Nasenspülung mit Kochsalzlösung wird z. B. als hochvolumige ( $\geq 150$  ml), iso- bis leicht hypertone Kochsalzlösung empfohlen und bewirkt eine unspezifische Verbesserung der mukoziliären Clearance [441]. Hygienische Aspekte hinsichtlich der Handhabung und der verwendeten Hilfsmittel müssen beachtet werden. Wie bei der CF kann die nasale Off-Label-Applikation von Mukolytika, z. B. rekombinante humane DNAse, oder Antibiotika, z. B. Aminoglykoside oder Colistin bei chronischer sinonasaler *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion, im Einzelfall zu



einer deutlichen Reduktion der Symptomlast führen [449–451]. Die Aerosol-/Medikamentendeposition in den NNH kann durch den Einsatz spezieller Vernebler mit pulsierenden/vibriierenden Druckgeneratoren für die oberen Atemwege optimiert werden, z. B. den Pari Sinus (Pari, Starnberg) oder Pureneb

(DTF Medical, Saarbrücken) [449,450]. Der klinische Nutzen einer solchen intranasalen inhalativen Medikamentenapplikation kann zwar im Einzelfall beobachtet werden, ist jedoch bei Patientinnen und Patienten ohne CF nicht durch Studien abgesichert. Daher muss die individuelle Indikation kritisch diskutiert und das Ergebnis regelmäßig evaluiert werden. Hierfür steht als einfaches und validiertes deutschsprachiges Tool zur Erfassung der erkrankungsspezifischen Lebensqualität der 22 Fragen umfassende Fragebogen Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) zur Verfügung [452].

Für die Effektivität und Sicherheit einer Langzeittherapie mit topischen nasalen Steroiden besteht eine hohe Evidenz, wobei bei Patientinnen und Patienten mit Polyposis nasi ein deutlicher Benefit erzielt wird als bei solchen ohne Polyposis nasi [440]. Die Leitlinien empfehlen prinzipiell den Einsatz topischer nasaler Steroide. Wirkunterschiede zwischen verschiedenen Substanzen konnten bisher nicht gezeigt werden. Der positive Effekt einer kurzzeitigen Gabe von OCS ist nach 3 Monaten i. d. R. nicht mehr nachweisbar. Die Gabe von 1–2 kurzzeitigen OCS-Therapien pro Jahr wird bei Patientinnen und Patienten mit schwer kontrollierbarem Krankheitsverlauf jedoch als sinnvolle Ergänzung der topischen nasalen Steroidtherapie angesehen [440].

Als neue Therapieoption haben sich in den vergangenen Jahren verschiedene Biologika für Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP herauskristallisiert [448,453]. Die derzeit für die Therapie der CRSwNP zugelassenen Biologika wirken als monoklonale Antikörper gegen IgE (Omalizumab), IL-4/IL-13 (Dupilumab) oder IL-5 (Mepolizumab) und führen zu einer deutlichen Reduktion der nasalen Obstruktion und Polypengröße sowie einer Verbesserung des Geruchssinns und der Lebensqualität [454,455]. Hinsichtlich der Voraussetzungen für die Anwendung verweisen wir auf die entsprechende S2k-Leitlinie der AWMF [448].

Bislang konnte kein Benefit einer operativen Sanierung der NNH für Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung und CRS hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) nachgewiesen werden [456,457]. Jedoch traten Exazerbationen während der 6-monatigen Nachbeobachtung in der operativ versorgten Gruppe im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe deutlich seltener auf. Eine chirurgische Therapieoption muss daher unter Berücksichtigung der Gesamtprognose und des klinischen Befundes interdisziplinär diskutiert werden [440,441]. Eine Bildgebung der NNH mittels CT, digitaler Volumetomografie (DVT) oder MRT ist im Rahmen der initialen Diagnostik und ggf. des Monitorings der Grunderkrankung erforderlich und muss ggf. vor der Indikationsstellung zur chirurgischen Behandlung aktualisiert werden.

## 10 Komorbiditäten

**E74: Alle Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollten bei Diagnosestellung sowie im Verlauf hinsichtlich des Vorliegens von Komorbiditäten evaluiert werden. Dies beinhaltet auch ein Screening auf das Vorliegen begleitender nicht-organischer Symptome (als Hinweis auf Angststörungen und/oder eine Depression) (starker Konsens).**

**E75: Bei nachgewiesenen Komorbiditäten sollte eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erfolgen (starker Konsens).**

Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sind häufig und tragen durch eine Beeinflussung des Risikoprofils signifikant zur Krankheitschwere und Mortalität bei [458–461]. Komorbiditäten sind daher unabhängige Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose. Die chronische pulmonale und systemische Inflammation scheint bei der Entwicklung bzw. dem Progress von Komorbiditäten eine zentrale Rolle zu spielen, z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen [462]. Eine umfassende Kenntnis der Komorbiditäten ist daher zwingend erforderlich, um diese frühzeitig zu identifizieren und entsprechend gezielt behandeln zu können (Konzept der „treatable traits“; siehe Kapitel 2 und 6).

Insbesondere zusätzlich vorliegende kardiovaskuläre, Leber- und Nierenerkrankungen sowie Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis scheinen mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet zu sein [8, 186, 463]. Im Rahmen von Exazerbationen können bspw. kardiovaskuläre Komorbiditäten instabil werden, wie von der ambulant erworbenen Pneumonie bekannt. Auch haben immunsupprimierte Patientinnen und Patienten aufgrund der erhöhten Suszeptibilität für respiratorische Infektionen und Exazerbationen oft einen ungünstigen und progredienten Verlauf. Hier bedarf es einer interdisziplinären Abstimmung mit den anderen medizinischen Fachbereichen, z. B. wenn es um die Anpassung einer immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapie geht.

Wie bei vielen anderen chronischen Erkrankungen sind auch Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung vergleichsweise häufig von einer begleitenden Depression betroffen, den Daten aus dem deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS nach in bis zu 10% [16]. Hier ist zu vermuten, dass sowohl die Erkrankungsschwere als auch das Vorliegen von Angst und Depression mit einer gestörten Adhärenz vergesellschaftet sind [464–466], wie bei CF insbesondere in der Adoleszenz und im jungen Erwachsenenalter [467]. Die Verwendung geeigneter Screening-Fragebögen wie z. B. dem Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7) und Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) oder der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfassen die Symptome von Angststörungen und Depression und können helfen, diese frühzeitig zu diagnostizieren und entsprechende Hilfe anzubahnen (siehe **Appendix 2**) [468–470].

Einige Autoren unterscheiden zwischen ursächlich im Zusammenhang mit einer Bronchiektasen-Erkrankung und unabhängig davon auftretenden Erkrankungen, wobei eine klare Trennung oftmals schwierig ist [8, 471, 472]. Insbesondere die

► **Tab. 7** Häufige Komorbiditäten bei Bronchiektasen-Erkrankung (nach [16]).

Komorbidität	Häufigkeit
kardiovaskuläre Erkrankungen	38%
COPD	31%
Asthma	29%
chronische Rhinosinusitis	29%
gastroösophageale Refluxerkrankung	19%
Nasenpolypen	16%
maligne Tumorerkrankungen	12%
Osteoporose	10%
Depression	10%
Diabetes mellitus	9%
chronische Niereninsuffizienz	7%
Angststörung	4%
Leberzirrhose	1%

Abkürzung: COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Einteilung eines zusätzlichen Asthmas oder einer COPD als Ätiologie oder Komorbidität gelingt bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung nicht immer zweifelsfrei. In einem kürzlich veröffentlichten Konsensstatement europäischer Expertinnen und Experten der EMBARC Airway Working Group wurde das Akronym ROSE (Radiologie, Obstruktion, Symptome und Exposition) zur besseren Abgrenzung einer eigenständigen COPD eingeführt [473].

Ein Overlap zwischen der Bronchiektasen-Erkrankung und Asthma bzw. COPD wurde bereits mehrfach postuliert [43, 60]. Patientinnen und Patienten mit COPD weisen in 20–60 % CT-graphisch nachweisbare Bronchiektasen auf [474, 475], während beim Asthma eine Häufigkeit von 3 % für die Gesamtheit bzw. 67 % für Patientinnen und Patienten mit schwerer unkontrollierter Erkrankung beobachtet wurde [476, 477]. Da sowohl das Vorhandensein von Bronchiektasen bei Patientinnen und Patienten mit einer COPD als auch eine COPD bei Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert zu sein scheint, sollte hier stets ein individueller und betroffenenzentrierter Therapieansatz gewählt werden [478, 479].

Der BACI Score (siehe Kapitel 4.2) bewertet bestimmte prognoserelevante Komorbiditäten und beschreibt das individuelle Risiko wegen einer Bronchiektasen-Erkrankung hospitalisiert zu werden oder an dieser zu versterben [186]. Obwohl viele relevante Komorbiditäten vertreten sind, erfasst der BACI-Risikorechner nur 12 mögliche Begleiterkrankungen und kann eine vollständige Erfassung und Abklärung etwaiger therapiebedürftiger Komorbiditäten nicht ersetzen. Zu den häufigsten relevanten Komorbiditäten gehören laut PROGNOSIS die in ► **Tab. 7** dargestellten Erkrankungen [16].

## 11 Prävention und Management der Exazerbation

**S17:** Die Standardtherapie der Exazerbation einer Bronchiektasen-Erkrankung ist die antibiotische Therapie. Die Diagnose einer Exazerbation orientiert sich vor allem an klinischen Kriterien (starker Konsens).

**E76:** Nach Diagnose einer Exazerbation sollte eine antibiotische Therapie begonnen werden (starker Konsens).

**E77:** Vor Einleitung einer kalkulierten Antibiotikatherapie sollte ein Sputum für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen werden. Die Gewinnung des Sputums soll den Beginn der Therapie nicht wesentlich verzögern (starker Konsens).

**E78:** Um Verzögerungen bei der Einleitung einer notwendigen Therapie einer Exazerbation zu vermeiden, können Patientinnen und Patienten mit häufigen Exazerbationen oder einer drohenden Exazerbation eine Verordnung für ein geeignetes Notfall-Antibiotikum (Stand-by-Therapie) in Verbindung mit einem Selbstmanagementplan oder einem Notfallausweis erhalten (starker Konsens).

**E79:** Die antibiotische Therapie der Exazerbation sollte bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* oder bekannter chronischer Infektion über mindestens 14 Tage durchgeführt werden. Im Falle des Nachweises anderer Erreger kann eine kürzere Therapiedauer erwogen werden (Konsens).

**E80:** Die NIV soll nur bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und akuter ventilatorischer Insuffizienz im Rahmen einer Exazerbation entsprechend den jeweiligen nationalen Leitlinien und nach sorgfältiger Bewertung der auslösenden Faktoren eingesetzt werden (starker Konsens).

**E81:** Bei klinisch signifikanten Hämoptysen sollte die Ätiologie und Lokalisation der Blutung vorrangig mithilfe einer CT-Angiografie des Thorax abgeklärt werden (starker Konsens).

**E82:** Bei refraktären und/oder massiven Hämoptysen/Hämoptoe sollte die Verlegung in ein Zentrum mit Möglichkeit zur Bronchialarterienembolisation und Thoraxchirurgie erfolgen (starker Konsens).

### 11.1 Indikation zur antibiotischen Therapie

In der Literatur finden sich verschiedene Definitionen der Exazerbation einer Bronchiektasen-Erkrankung [44, 61, 62]. Eine 2017 erschienene Konsensdefinition der Exazerbationen bei Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung diente zwar primär der Vereinheitlichung der Exazerbation als Endpunkt in klinischen Studien, hat sich unserer Ansicht nach aber auch in der klinischen Routine bewährt (siehe Kapitel 2.1.3) [44].

Aufgrund der variablen klinischen Präsentation einer Exazerbation ist die Entscheidung zur antibiotischen Therapie nicht immer eindeutig. Neben den typischen klinischen Symptomen müssen hierbei auch die Erkrankungsschwere und die Ätiologie der Bronchiektasen-Erkrankung berücksichtigt werden. Auch wenn die Zeit seit Beginn der Symptome nicht in allen Definitionen berücksichtigt wurde, erscheint es sinnvoll, diese in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen, um unnötige antibiotische

sche Therapien aufgrund alltäglicher Schwankungen der Bronchiektasensymptomatik zu vermeiden [44, 61, 62]. Biomarker wie CRP oder Leukozyten können zur Entscheidungsfindung beitragen, insbesondere um die Indikation zur stationären und/oder parenteralen Therapie zu stellen. Diese können jedoch nicht nur im Zuge von Exazerbationen, sondern teilweise auch in stabilen Phasen erhöht sein [63, 64, 412, 480]. Insbesondere im ambulanten Setting besteht zudem nicht immer die Möglichkeit einer zeitnahen Biomarkerbestimmung. Unauffällige Biomarker und/oder zusätzliche apparative Untersuchungsbefunde bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung, die die klinischen Kriterien für eine Exazerbation erfüllt, dürfen nicht dazu führen, die Diagnose einer Exazerbation zu verwerfen oder eine notwendige antibiotische Therapie vorzuenthalten (siehe Kapitel 2.1.3).

In der Literatur finden sich keine RCTs zur antibiotischen Therapie von Exazerbationen der Bronchiektasen-Erkrankung. Zwei Studien ohne Kontrollgruppe zeigten eine Besserung des klinischen Zustands nach Durchführung einer parenteralen Antibiotikatherapie im ambulanten oder stationären Setting [65, 437]. I. d. R. ist die Behandlung einer Exazerbation mit einer oralen antibiotischen Therapie ausreichend. Bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, z. B. schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustands, Tachypnoe, Hypoxämie, Hämoptysen, hohem Fieber, Versagen einer vorangegangenen oralen Therapie und/oder chronischer Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bzw. resistenten bakteriellen Erregern muss regelhaft eine parenterale Therapie unter stationären Bedingungen eingeleitet werden. Bei schweren Exazerbationen mit Zeichen einer Organdysfunktion muss eine Risikoabschätzung und weitere Therapie entsprechend den aktuell gültigen Empfehlungen erfolgen [481, 482].

Eine RCT an 53 Teilnehmenden mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion und Exazerbation untersuchte den Nutzen von inhalativem Tobramycin zusätzlich zu oralem Ciprofloxacin über eine Dauer von 14 Tagen [483]. Trotz verbesserten mikrobiologischen Ansprechens zeigte sich kein klinischer Benefit. Im Gegenteil, die Autorinnen und Autoren beobachteten vermehrte UAW bei Tobramycin-Inhalation gegenüber Placebo (pfeifende Atemgeräusche bei 50 vs. 15%).

## 11.2 Dauer der antibiotischen Therapie

Die Datenlage zur Dauer der antibiotischen Therapie einer Exazerbation ist limitiert. Die Bronchiektasen-Leitlinien der BTS und ERS empfehlen eine Therapiedauer von 14 Tagen (gegenüber einer Dauer von 21 Tagen). Dieser Expertenmeinung schließen wir uns weitgehend an [60, 61].

Eine prospektive schottische Kohortenstudie zeigte eine klinische Verbesserung nach einer 14-tägigen parenteralen Antibiotikatherapie bei 35 Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung anhand der 24-Stunden-Sputummenge, der bakteriellen Dichte im Sputum, des CRP und der Lebensqualität [65]. Die Lungenfunktion zeigte keine relevante Verbesserung. Eine weitere schottische RCT mit 90 Teilnehmenden untersuchte die Steuerung der Dauer einer parenteralen Antibiotikatherapie mit Meropenem anhand der Bestimmung der bakteriellen Erregerlast im Sputum im Vergleich zur konventio-

nellen 14-tägigen Therapie [484]. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zur nächsten Exazerbation und der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Bakterienlast-gesteuerten Therapiegruppe, bei denen eine Verkürzung der Therapie auf 8 oder 11 Tage möglich war. Bei einer Bakterienlast von  $< 10^6$  kolonienbildenden Einheiten/ml wurde die Antibiotikatherapie beendet. Dies traf auf 88% der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe an Tag 8 der Therapie zu. Bemerkenswerterweise ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur nächsten Exazerbation zugunsten der Interventionsgruppe mit verkürzter Therapiedauer (im Median 28 Tage vs. 60 Tage). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich kein Unterschied bei Patientinnen und Patienten mit einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. Die sekundären Endpunkte (Lebensqualität, Sputumvolumen und Sputumpurulenz) ergaben keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen [484].

Die Empfehlung, sowohl eine orale als auch eine intravenöse Antibiotikatherapie im Rahmen einer akuten Exazerbation immer über 14 Tage durchzuführen, ist aufgrund fehlender Studien nicht mit Evidenz zu belegen und beruht überwiegend auf Expertenkonsens. In der o. g. Studie zur Verkürzung der Therapiedauer einer parenteralen Antibiotikatherapie zeigten Bedi und Kollegen erstmals im direkten Vergleich zweier Gruppen mit unterschiedlicher Therapiedauer, dass eine kürzere Antibiotikatherapie bei Patientinnen und Patienten ohne Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* sicher und ggf. sogar effektiver hinsichtlich der Dauer bis zur nächsten Exazerbation sein könnte [484], wenn diese anhand der bakteriellen Sputumlust gesteuert werden kann. Dies wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz allerdings auf die wenigsten Situationen zutreffen. In dieser Hinsicht sind weitere Untersuchungen notwendig, um eine ausreichend effektive und sichere Therapiedauer der Exazerbationen in Abhängigkeit vom Infektionsstatus der Patientinnen und Patienten zu definieren.

## 11.3 NIV bei akuter ventilatorischer Insuffizienz

Es gibt nur wenige Daten zum Einsatz der NIV zur Behandlung des akuten Atmungsversagens bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung [485]. Eine schwere Exazerbation mit respiratorischer Insuffizienz, die bei fortgeschrittener Erkrankung zu einer notfallmäßigen Krankenhausaufnahme führt, ist keine Seltenheit [6, 8]. Viele dieser Patientinnen und Patienten werden bei Vorliegen eines Atmungsversagens intubiert und mechanisch beatmet. Die endotracheale Intubation mit invasiver mechanischer Beatmung ist bei dieser Gruppe mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [486]. In den letzten Jahren wurde die NIV erfolgreich zur Behandlung des akuten Lungenversagens bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt [487, 488]. Bei der COPD ist die NIV mittlerweile der Behandlungsstandard für das Management der akuten ventilatorischen Insuffizienz [489, 490].

Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung sterben häufig an ihrer Erkrankung oder deren Komplikationen, v. a. schweren Infektionen und Lungenversagen [460, 491]. Es gibt es jedoch bisher nur wenige retrospektive Studien, die den Verlauf des Lungenversagens auf der Intensivstation bei diesen Patientinnen und Patienten beschreiben

► **Tab. 8** Therapie klinisch relevanter Hämoptysen/Hämoptoe\*.

Schweregrad	Definition	Maßnahmen
leicht	Blutspuren	irritierende Inhalationen (hypertone Kochsalzlösung) pausieren und ggf. <ul style="list-style-type: none"> <li>Tranexamsäure 3 × 500–1000 mg p. o.</li> <li>Inhalation mit Tranexamsäure 3 × 500 mg/5 ml + 5 ml Aqua ad inj.**</li> <li>Inhalation mit Epinephrin (4 mg/ml) 7–14 Hub (ca. 1–2 ml) in 2,5–5 ml NaCl 0,9%**</li> </ul>
mittel	jedes Erstereignis; > 100 ml/Tag, persistierend über 3 Tage	stationäre Überwachung + Diagnostik (CT-Angiografie, ggf. Bronchoskopie) + Maßnahmen wie bei leichter Blutung
schwer	> 240 ml/Tag; Bewusstseinsstörung; kompromittierte Hämodynamik	stationäre Verlegung in ein Zentrum; Indikation für Bronchialarterienembolisation prüfen <ul style="list-style-type: none"> <li>ggf. Bronchoskopie auf Intensivstation</li> <li>ggf. Thoraxchirurgie</li> </ul>

\* das Vorliegen einer Exazerbation und die Indikation zur antibiotischen Therapie müssen immer geprüft werden

\*\* Cave: Off-Label-Use, strenge Risiko-Nutzen-Abwägung, Bronchospasmus bzw. Blutdrucksteigerung und/oder verstärkte Blutung sind möglich, weshalb bei Erstanwendung eine vorsichtige Dosistitration ratsam ist

[488, 490]. Obwohl die Daten über den Einsatz der NIV bei CF vergleichsweise konsistent sind, wurden bislang nur wenige Studien bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung und akuter ventilatorischer Insuffizienz durchgeführt [491, 492]. Weiterhin zeigte sich, dass die NIV durchführbar ist und bei ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden kann, wenn keine koronare Herzkrankheit vorliegt. Ein hoher Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE)-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme, der die Überlebenschancen auf einer Intensivstation vorhersagt, kann das Scheitern der NIV bei Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung vorhersagen. Das Scheitern der NIV führte jedoch nicht zu einem schlechteren Ergebnis als die Verwendung der NIV als erste Beatmungsmethode. Die NIV ist für die Behandlung der akuten ventilatorischen Insuffizienz bei der Bronchiektasen-Erkrankung daher prinzipiell geeignet [485]. Weiterführende Informationen zur NIV als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei Bronchiektasen-Erkrankung sind den einschlägigen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften zu entnehmen [493].

## 11.4 Hämoptysen/Hämoptoe

Hämoptysen ist eines von vielen möglichen Symptomen der Bronchiektasen-Erkrankung und kommt bei ca. 20–37 % der Betroffenen vor [494, 495]. Sie gehören nach der Hannover-Definition zu den Kardinalsymptomen einer Exazerbation [44] (siehe Kapitel 2.1.3). Hämoptysen mit einer Blutmenge > 240 ml/Tag oder > 100 ml/Tag über mehrere Tage werden als Hämoptoe bezeichnet [496]. Hier liegt die Mortalität bei > 50 %. Kleinere Blutungen sind meistens selbstlimitierend. Massive Blutungen können durch ein respiratorisches Versagen und ggf. einen hämorrhagischen Schock akut lebensbedrohlich sein. Sowohl leichte Hämoptysen als auch eine Hämoptoe verursachen bei Betroffenen psychologischen Stress und haben erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität [497, 498]. Jegliche Art von klinisch relevanten Hämoptysen und jede erste Episode müssen daher abgeklärt werden.

Therapeutisch kommen hämostaseologische Medikamente, die Bronchialarterienembolisation, eine bronchoskopische Blutstillung und letztlich eine chirurgische Lappenresektion in

Betracht (► **Tab. 8**). Bei einer leichteren Blutung kann eine orale oder parenterale Therapie mit Tranexamsäure oder eine Off-Label-Inhalation mit Tranexamsäure oder Epinephrin versucht werden [499]. Häufig genügt auch schon die antibiotische Therapie der Exazerbation. Bei einer moderaten Blutung sollten zur Lokalisierung der Blutungsquelle und Anbahnung einer möglicherweise erforderlichen interventionellen Blutstillung eine kontrastmittelgestützte Schnittbildgebung (CT-Thorax mit Kontrastmittel, idealerweise CT-Angiografie) und ggf. eine Bronchoskopie erfolgen. In der CT kann eine aktive Blutung in den meisten Fällen nicht dargestellt werden. Indirekte Zeichen wie die Verlegung der Bronchien, Transparenzminderungen des Lungenparenchyms oder pathologische Gefäße können aber bei der Lokalisierung der Blutungsquelle und für eine nachfolgende Angiografie hilfreich sein. In der Bronchoskopie können sichtbare Blutungsquellen in den zentralen Atemwegen erkannt und lokal therapiert werden. Bei Blutungen in der Lungenperipherie besteht die Rolle der Bronchoskopie in der Eingrenzung der Lokalisation für die Planung nachfolgender therapeutischer Maßnahmen. Bei schwereren Blutungen ist die Bronchialarterienembolisation das Mittel der Wahl. In einer Studie mit 106 Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung konnte nach diesem Eingriff im Langzeitverlauf eine gute Kontrolle mit niedrigen Rezidivraten gezeigt werden [500].

In einer Untersuchung aus Italien wurden 451 Teilnehmende mit Hämoptysen jeglicher Genese über 18 Monate nachuntersucht. Davon hatten 17 % ein Rezidiv der Blutung, jedoch war nur die Diagnose einer zugrunde liegenden malignen Erkrankung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung hatten knapp 3-mal häufiger ein Rezidiv der Hämoptysen [501]. Hier von waren v. a. solche mit chronischer Infektion betroffen [502, 503]. Der Gebrauch kurzwirksamer  $\beta$ 2-Sympathomimetika und Anticholinergika war in einer populationsbasierten Untersuchung an 62 530 südkoreanischen Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für Hämoptysen assoziiert [504].

Zusammengefasst sind Hämoptysen ein häufiges Symptom der Bronchiektasen-Erkrankung, das zumeist einer konservativen Therapie zugänglich ist. Moderate oder schwere Hämop-



tysen sind potenziell lebensbedrohlich und erfordern eine differenzierte Diagnostik sowie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pneumologie und (interventioneller) Radiologie sowie ggf. Intensivmedizin und Thoraxchirurgie.

## 12 Sozialmedizinische Aspekte und Schwerbehindertenrecht

**S18: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung haben Anspruch auf eine pneumologische Rehabilitation (siehe Kapitel 7.2) (starker Konsens).**

**E83: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollten auf die sozialmedizinischen Aspekte ihrer Erkrankung hingewiesen werden (starker Konsens).**

Der Anspruch und die Regelungen für eine Rehabilitationsmaßnahme sind in Deutschland im Sozialgesetzbuch und in Österreich und der Schweiz im jeweiligen Allgemeinen Sozialversicherungsgesetz hinterlegt. In Deutschland unterscheidet sich der Hauptkostenträger für eine Rehabilitation in Abhängigkeit von der Indikation und Zielsetzung. Bei Patientinnen und Patienten mit dem Ziel, die Erwerbsfähigkeit zu erhalten oder wiederherzustellen oder eine Erwerbsminderung/-unfähigkeit abzuwenden, wird diese von der gesetzlichen Rentenversicherung übernommen. Wenn der Fokus auf Vorbeugung, Beseitigung oder Verhinderung einer drohenden Pflegebedürftigkeit oder Behinderung liegt, tritt als Kostenträger die GKV ein. Die gesetzliche Unfallversicherung übernimmt die Kosten, wenn eine anerkannte Berufserkrankung vorliegt (siehe **Appendix 2**) [505].

Um eine Rehabilitation genehmigt zu bekommen, müssen Rehabilitationsbedürftigkeit, Rehabilitationsfähigkeit und eine entsprechende Rehabilitationsprognose gegeben sein. Bei der Angabe aller relevanten Diagnosen ist es sinnvoll, neben der Hauptdiagnose, hier die Bronchiektasen-Erkrankung, weitere Diagnosen mit entsprechender Symptomlast aufzuführen, die die Bedürftigkeit für eine Rehabilitation deutlich hervorheben. Als rehabilitationsfähig gilt eine Person, wenn sie aufgrund ihrer somatischen und psychischen Verfassung an den Therapien einer Rehabilitation teilnehmen kann. Das Rehabilitationsziel muss alltagsrelevant sein und im Zeitraum der Rehabilitation erreicht werden können, wobei es hier sicherlich auch längerfristige Ziele gibt. Bei der Rehabilitationsprognose wird angegeben, inwieweit das formulierte Ziel vollkommen oder nur eingeschränkt erreicht werden kann. In Abhängigkeit von der Indikation und davon, welche Anforderungen die Rehabilitationseinrichtung erfüllen muss, kann eine Zuweisungsempfehlung gegeben werden [505].

Die Beantragung eines Schwerbehindertenausweises (Deutschland), Behindertenpasses (Österreich) bzw. die entsprechenden Einzelausweise (Schweiz) dienen dem Ausgleich des Nachteils, der durch die Bronchiektasen-Erkrankung und ihre Behandlung entsteht. Menschen mit Behinderungen soll damit die Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft ermöglicht sowie Benachteiligungen vermieden bzw. entgegengewirkt werden. Anspruch auf einen Schwerbehindertenausweis bzw. Behindertenpass haben Personen mit einem Grad der Behinderung (GdB) von mindes-

tens 50. Relevant für die Feststellung des GdB sind solche Beeinträchtigungen, die eine dauerhafte, mindestens über 6 Monate andauernde Behinderung bewirken. Krankheiten bzw. funktionelle Einschränkungen, die innerhalb von 6 Monaten wahrscheinlich ausheilen, werden nicht berücksichtigt. Die entsprechenden Ausweise ermöglichen es Menschen mit Behinderung, bestimmte Rechte und vielfältige Nachteile ausgleichen zu können (siehe **Appendix 2**).

## 13 Perspektive der Patientinnen und Patienten und strukturierte Information

**E84: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollen in verständlicher Sprache über die Grundzüge ihrer Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten informiert werden.**

**S19: Zur Aufklärung sind qualitativ hochwertige und frei zugängliche, regelmäßig aktualisierte Informationsmaterialien, z. B. die der Deutschen Atemwegliga, des Lungeninformationsdienst und/oder der European Lung Foundation (ELF) geeignet.**

**S20: Regelmäßige Informationsveranstaltungen für Patientinnen und Patienten sind als Angebot an spezialisierten Bronchiektasen-Zentren sinnvoll (mehrheitliche Zustimmung).**

**S21: Unterstützung bei der Gründung von (lokalen) Selbsthilfgruppen erfolgt in spezialisierten Bronchiektasen-Zentren, z. B. durch die Bereitstellung von Ressourcen (Räumen, Infrastruktur, Ansprechpartner, Fachwissen etc.) (mehrheitliche Zustimmung).**

**E85: Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung sollten auf vorhandene Selbsthilfgruppen aufmerksam gemacht werden bzw. zur Etablierung einer (lokalen) Selbsthilfgruppe motiviert werden (starker Konsens).**

Bei der Bronchiektasen-Erkrankung spielt die Einbindung der Perspektive der Patientinnen und Patienten eine wichtige Rolle, z. B. in der Diskussion um Forschungsprioritäten und Leitlinien [97, 166]. Erst durch die Ermittlung der alltäglichen Herausforderungen und Hürden in Bezug auf die Behandlung, z. B. in Beruf, Partnerschaft, Freundeskreis und Freizeit, wird eine Priorisierung der therapeutischen Maßnahmen mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen möglich. Eine Forschungsfrage lautet dabei, wie die Kommunikation zwischen den Angehörigen der Gesundheitsberufe und ihren Patientinnen und Patienten optimiert werden kann, um das Selbstmanagement zu verbessern [166, 466, 506, 507]. Strukturierte Information durch verständliche Aufklärung mit unterstützender Bereitstellung von aktuellen Informationsmaterialien sowie die Durchführung von Informationsveranstaltungen in Präsenz oder virtuell sind dabei vielversprechende Ansätze.

Eine weitere Möglichkeit zum Austausch bietet der Aufbau von Selbsthilfgruppen, die ein nützliches Umfeld darstellen, in dem Patientinnen und Patienten nicht nur Informationen über ihre Erkrankung bekommen, sondern Verhaltensalternativen unmittelbar von anderen Betroffenen mit gleichen oder ähnlichen Symptomen aufgezeigt bekommen können. Aus Sicht

der Patientinnen und Patienten besteht ein großer Bedarf an Austausch in Bezug auf die Bewältigung ihrer Erkrankung. Neben dem Wunsch nach verständlichen Informationen stehen typischerweise Fragen zu alternativen Methoden und weiteren Verhaltensempfehlungen im Vordergrund. Darüber hinaus unterstützen Selbsthilfegruppen dabei, dem Gefühl von Verunsicherung und Einsamkeit entgegenzutreten. Weitere Materialien für die Information von Patientinnen und Patienten sowie weiterführende Links finden sich im **Appendix 2** der Leitlinie.

## 14 Bronchiektasen-Erkrankung in speziellen Lebensphasen

**E86: Kinder und Jugendliche mit Bronchiektasen-Erkrankung oder dem Risiko für die Entstehung einer solchen sollen in einem strukturierten Transitionsprozess langfristig auf den Wechsel der Behandlerstrukturen vorbereitet werden (starker Konsens).**

**E87: Bei Patientinnen und Patienten mit einer bekannten oder sehr wahrscheinlichen genetischen Ursache ihrer Bronchiektasen-Erkrankung soll die Empfehlung für eine human-genetische Beratung ausgesprochen werden (starker Konsens).**

**E88: Die pneumologische Behandlung von Patientinnen mit Bronchiektasen-Erkrankung und Kinderwunsch oder bereits bestehender Schwangerschaft soll in Abstimmung mit der behandelnden Frauenärztin/Geburtshelferin bzw. dem behandelnden Frauenarzt/Geburtshelfer und weiteren behandlungsrelevanten Fachdisziplinen und Berufsgruppen erfolgen (starker Konsens).**

**E89: Falls vor oder während einer Schwangerschaft eine relevante Einschränkung der Lungenfunktion besteht, sollen pneumologische Kontrollen erfolgen. Dementsprechend soll die Entbindung in einer Geburtsklinik mit Perinatalzentrum und Erfahrung in der Behandlung chronisch lungenerkrankter werdender Mütter und deren Kinder erfolgen (starker Konsens).**

**E90: Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung und infauster Prognose soll eine Palliativversorgung entsprechend geltender Leitlinien angeboten werden (starker Konsens).**

**S22: Die Palliativversorgung erfordert eine individuelle Betrachtung hinsichtlich der prognostischen Einschätzung, die den Besonderheiten der Bronchiektasen-Erkrankung als oftmals lange bestehende chronische Erkrankung Rechnung trägt (Konsens).**

**E91: Bei Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung und infauster Prognose kann auf die antimikrobielle Therapie einer Exazerbation oder einer chronischen Infektion (Suppressionstherapie) verzichtet werden, wenn die Symptomlast hierdurch nicht gemindert wird. Andererseits kann eine prolongierte, orale oder parenterale antimikrobielle Therapie erwogen werden, wenn dadurch das palliative Therapieziel einer Symptomverbesserung erreicht werden kann (starker Konsens).**

### 14.1 Transition

Auch wenn sich das Vollbild der Bronchiektasen-Erkrankung oft erst im Erwachsenenalter manifestiert, beginnen die Beschwerden nicht selten im Kindes- und Jugendalter [508]. Daher bedürfen nicht nur Patientinnen und Patienten mit bereits bestehender Erkrankung einer Transition, sondern auch jene, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Bronchiektasen aufweisen. Transition meint den zielgerichteten und geplanten Übergang von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen von einer kindzentrierten zu einer erwachsenenorientierten Gesundheitsversorgung [509].

Im Folgenden sind Besonderheiten des Transitionsprozesses für Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung hervorgehoben. Da die Bronchiektasen-Erkrankung vergleichsweise selten ist, ist in den üblichen medizinischen Versorgungsstrukturen von begrenztem Wissen über ihr Management auszugehen [12]. Entsprechend bedeutsam ist es, Heranwachsende zu Expertinnen und Experten ihrer eigenen Erkrankung zu machen, die ihre eigenen Belange vorbringen und damit positiven Einfluss auf ihren Verlauf nehmen können [510]. Idealerweise versetzt die Transition Jugendliche und ihre Eltern in die Lage, fachliche Diskussionen mit dem behandelnden Team zu führen und so die medizinische Versorgung zu erleichtern [86]. Dies gilt in besonderer Weise für Heranwachsende mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Bronchiektasen-Erkrankung. Der direkte Vergleich zeigt, dass die Transition bei Heranwachsenden mit CF erfolgreicher verläuft als bei entsprechenden Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung [511], da hierfür seit vielen Jahren qualitätsgesicherte und in der Breite verfügbare Versorgungsstrukturen existieren [512, 513].

Es liegt in der Verantwortung der Kinder- und Jugendmediziner, geeignete Kooperationspartner in der Inneren Medizin/Pneumologie zu benennen und einen integrativen Behandlungspfad zu etablieren [489]. Von internistischer Seite her bedeutet das, die Bedürfnisse der jungen Patientinnen und Patienten und ihrer Eltern wahrzunehmen und ihnen entgegenzugehen. Dies erfordert oftmals Geduld, Beharrlichkeit, klar formulierte und transparente Vereinbarungen zur Kommunikation, Bereitschaft zur Hilfestellung sowie interdisziplinäres und multiprofessionelles Arbeiten [489]. Da die entsprechenden Strukturen und erforderlichen Fachkräfte (und deren auskömmliche Finanzierung) außerhalb sozialpädiatrischer Zentren und spezialisierter CF-Ambulanzen regelhaft fehlen, bringt dieser Ansatz erhebliche Herausforderungen mit sich [41]. Im **Appendix 2** finden sich ein beispielhafter Fragebogen zur Erfassung der Transitionskompetenz und eine Checkliste für das internistische Behandlungsteam zur Anwendung im Rahmen der Transition.

### 14.2 Kinderwunsch, Schwangerschaft und Elternschaft

Zu den Themen Kinderwunsch, Schwangerschaft und Elternschaft finden sich in der Literatur nur wenige Daten zu Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung. Auch wenn die Therapiekonzepte der CF-Behandlung nicht ohne weiteres auf diese Betroffenen übertragen werden können, scheint es

praktikabel und sinnvoll, sich an den Erfahrungen bei CF zu orientieren [328, 514, 515]. Hierbei muss beachtet werden, dass eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit CF in vielen Fällen erst durch die fortlaufende Verbesserung der Behandlung möglich geworden ist, wohingegen die Mehrzahl der Patientinnen mit Bronchiektasen-Erkrankung sich nicht mehr im gebärfähigen Alter befinden [9, 11, 16].

In Abhängigkeit von der Schwere der Bronchiektasen-Erkrankung erfordert die Behandlung von Patientinnen mit Kinderwunsch oder bereits bestehender Schwangerschaft eine enge Abstimmung mit der Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weiteren relevanten Fachdisziplinen und Berufsgruppen, insbesondere der Physiotherapie. Im Rahmen der Schwangerschaftsplanung müssen neben Überlegungen zur respiratorischen Situation die Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die der Bronchiektasen-Erkrankung zugrunde liegende Erkrankung bedacht werden. Dies erfordert eine risikoadaptierte individuelle Beratung z. B. im Rahmen einer Sprechstunde für Patientinnen mit Schwangerschaftsrisiken [516]. Liegt eine bekannte oder sehr wahrscheinliche genetische Ursache vor, wie eine PCD bzw. ein Kartagener Syndrom oder ein PID, ist bei Kinderwunsch eine genetische Beratung anzuraten. Es empfiehlt sich, die Patientin über die Auswirkungen der Grunderkrankung auf die Reproduktionsfähigkeit (Risiko für Infertilität bzw. Subfertilität) aufzuklären sowie ggf. auf spezialisierte reproduktionsmedizinische Angebote (Kinderwunschsprechstunden) hinzuweisen [167, 517–520].

Bei Kinderwunsch und/oder während einer Schwangerschaft sollte eine konsequente Optimierung der Lungenfunktion und der Sekretmobilisation angestrebt werden [514]. In der Literatur finden sich zwar auch für Patientinnen mit CF und relevanter Einschränkung der Lungenfunktion ( $FEV_1 < 50\text{--}60\%$  vom Soll) Daten für erfolgreiche Schwangerschaftsverläufe, allerdings zeigt sich eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung, dem Risiko für Frühgeburtlichkeit, der Rate an Kaiserschnitten und dem Geburtsgewicht des Kindes [521, 522]. Sollte daher eine entsprechende Einschränkung der Lungenfunktion bereits vor oder während der Schwangerschaft bestehen, sind engmaschige, z. B. monatliche pneumologische Kontrollen zur Überwachung der Lungenfunktion ab dem dritten Trimenon, d. h. ab der 25. Schwangerschaftswoche zu empfehlen [514].

Ebenso ist dann eine Entbindung in einer Geburtsklinik mit Perinatalzentrum und Erfahrung in der Betreuung chronisch lungenkranker werdender Mütter und deren Kinder obligat [523], da es kurz vor oder während der Geburt durch die Einschränkung der Atemmechanik zu einer Verschlechterung der respiratorischen Situation kommen kann [524]. Es sollten daher der Krankheitschwere entsprechende Überwachungsmöglichkeiten und Interventionen zur Verbesserung der respiratorischen Situation von Mutter und Kind vorgehalten werden (Sauerstoffgabe, Schmerztherapie, antiinfektive Therapie, Neonatologie) [514, 525]. Mögliche Vorgehensweisen und Szenarien müssen im Rahmen der Schwangerschaftsplanung vorab, spätestens ab dem dritten Trimenon, mit der Patientin und der behandelnden Frauenärztin/Geburtshelferin bzw. dem behandelnden Frauenarzt/Geburtshelfer abgestimmt werden.

Darüber hinaus muss während einer Schwangerschaft auf eine ausreichende Nährstoff- und Energiezufuhr geachtet [516] und eine Überprüfung der bestehenden oder geplanten medikamentösen Therapie auf eine mögliche Embryo- oder Fetotoxizität und Auswirkungen auf späteres Stillen vorgenommen werden [516]. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie am Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité stellt verlässliche Informationen zur Sicherheit von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und Stillzeit zur freien Verfügung ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)). Im Zweifelsfall muss sich die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt an der entsprechenden Fachinformation des jeweiligen Präparates orientieren. In die Entscheidung für oder gegen die Fortführung oder den Beginn einer medikamentösen Therapie muss das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung der (werdenden) Mutter miteinbezogen und das individuelle Risiko der Mutter im Falle einer Nichtbehandlung gegenüber dem Risiko für das ungeborene Leben abgewogen werden. Dies gilt insbesondere für die Fortführung von antiinfektiven Therapien [514, 516, 525, 526]. Hinsichtlich der Anwendung inhalativer Antibiotika zur Therapie einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion in Schwangerschaft und Stillzeit verweisen wir auf das entsprechende Kapitel der S3-Leitlinie bei CF [70].

Abschließend möchten wir noch für die oftmals herausfordernde Situation von Eltern mit Bronchiektasen-Erkrankung und Kleinkindern im Haushalt sensibilisieren. Auch wenn wissenschaftliche Daten zu dieser spezifischen Lebensphase fehlen, werden die Zusammenhänge den meisten Lesern plausibel erscheinen und aus eigener Erfahrung geläufig sein. Da Frauen in Deutschland nach wie vor den Hauptanteil der Kinderbetreuung und Familienarbeit tragen [527], sind überwiegend Mütter mit Bronchiektasen-Erkrankung betroffen. Diese besondere Lebensphase ist i. d. R. gezeichnet von Schlafmangel, erschwerter Vereinbarkeit von Familie und Beruf, permanenter Überlastung und damit mangelnder Zuwendung für die eigene Gesundheit (Sport, sekretfördernde Inhalationstherapie und Atemtherapie/Sekretolyse). Hinzu kommen die häufigen, überwiegend viralen Atemwegsinfektionen der Kleinkinder. Durch diese intensive Exposition gegenüber respiratorischen Viren ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen [48] und damit der Bedarf für niederschwellige, spezifische Beratungs- und Behandlungsangebote [53, 54, 514]. Nicht selten wird eine Bronchiektasen-Erkrankung erstmalig in genau dieser Lebensphase klinisch manifest.

### 14.3 Palliativmedizinische Aspekte

Die Datenlage zur Palliativversorgung von Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung ist insgesamt unzureichend. Die wenigen vorhandenen Daten zu nicht-malignen chronischen Lungenerkrankungen beziehen sich überwiegend auf die COPD [528]. Daher lehnen sich die hier ausgesprochenen Empfehlungen im Wesentlichen an die Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ an [193], die ausdrücklich nicht nur für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-heilbaren malignen Erkrankung gilt.

In Bezug auf die Palliativversorgung von Menschen mit Bronchiektasen-Erkrankung ergeben sich einige Besonderheiten und

Herausforderungen (**Box 12**). Insbesondere kann die Fallfindung, d. h. die Identifikation von Betroffenen, die für eine Palliativversorgung in Betracht kommen, aufgrund der variablen Prognose erschwert sein. Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung und einem Alter  $\leq 65$  Jahren kommen i. d. R. prinzipiell noch für das Heilverfahren einer LTX in Betracht (siehe Kapitel 7.5). Daher empfiehlt es sich im Zweifelsfall hinsichtlich der Prognose, der Indikation zur LTX-Evaluation und ggf. differenzialtherapeutischer Optionen die Einschätzung eines Zentrums mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung (einschließlich LTX) einzuholen, bevor eine Situation als „palliativ“ eingestuft wird. Ein dementsprechendes Vorgehen darf jedoch eine Palliativversorgung nicht verzögern und kann ggf. parallel eingeleitet werden.

### BOX 12

#### Besonderheiten bei der Palliativversorgung bei Bronchiektasen-Erkrankung

- Die Bronchiektasen-Erkrankung ist, im Gegensatz zu einer Akuterkrankung (als terminales Ereignis) [481] oder einer unheilbaren malignen Erkrankung [529], eine oftmals Jahre oder Jahrzehnte bestehende und langsam progrediente chronische Erkrankung. Das morphologische Charakteristikum ist i. d. R. „unheilbar“ und das Therapieziel oftmals auch „nur“ die Linderung der Symptomlast und nicht die Behebung der Ursache [1], ohne dass hierbei eine palliative Lebenssituation im engeren Sinne vorliegt.
- Palliative Lebenssituationen kommen bei Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung überwiegend im Rahmen einer rasch progredienten Verschlechterung, einer schweren Exazerbation oder einer kritischen Dekompensation instabiler Komorbiditäten vor [16, 186].
- Aufgrund ihrer ätiologischen Heterogenität ist der natürliche Verlauf einer Bronchiektasen-Erkrankung als chronische Erkrankung häufig sehr variabel, sodass die Einschätzung der Prognose schwierig sein kann [530].
- Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung können im Vergleich zu anderen Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen vergleichsweise jung und endgradig erkrankt sein, da ca. 10–15% eine hereditäre Ätiologie ihrer Bronchiektasen-Erkrankung aufweisen, z. B. einen PID oder eine PCD bzw. Kartagener Syndrom [16].
- Anders als bei CF weist die Bronchiektasen-Erkrankung keine per se eingeschränkte Lebenserwartung auf. Es besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität [16], insbesondere bei Vorschreiten der Erkrankung.

Abkürzungen: CF: Cystische Fibrose; PCD: Primäre Ciliäre Dyskinesie; PID: primärer Immundefekt

Darüber hinaus ist die palliativmedizinische Komplexbehandlung im Krankenhaus häufig noch Patientinnen und Patienten mit einer unheilbaren malignen Erkrankung vorbehalten bzw. auf deren Bedürfnisse fokussiert [528]. Hier konnte in einer Studie aus Singapur durch eine im Anschluss an eine Exazerbation durchgeführte, gezielte palliativmedizinische Rehabilitation bei älteren gebrechlichen Patientinnen und Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen eine Verbesserung von Funktionalität und Symptomkontrolle (Dyspnoe, Angst und Depression) sowie eine Abnahme der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen erzielt werden [531]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit endgradigen chronischen Lungenerkrankungen von spezialisierten Angeboten der Palliativversorgung profitieren können [531].

Patientinnen und Patienten mit einer endgradigen Bronchiektasen-Erkrankung, die sich in einer palliativen Lebenssituation befinden, erleben häufig Atemnot durch eine Abnahme der Husteneffizienz und Zunahme der bronchialen Sekretretention. Weitere häufige Symptome sind der damit verbundene, oftmals quälende Husten, atem- und hustenabhängige Thoraxschmerzen durch entzündliche pleurale Affektionen, ein thorakales Engegefühl durch pulmonale Überblähung sowie die Verschlechterung einer vorbestehenden Fatigue-Symptomatik, Angst/Panik und ggf. Depression. Hier müssen die in den entsprechenden einschlägigen Leitlinien zur Palliativversorgung genannten Prinzipien zur Symptomlinderung uneingeschränkt auch bei Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung und infauster Prognose Anwendung finden [193].

Dies trifft in besonderer Art und Weise für das Symptom Atemnot zu, für dessen Linderung im Falle einer Hypoxämie ( $pO_2 < 55$  mmHg) die Gabe von Sauerstoff, die Verabreichung von Opiaten sowie in Einzelfällen die Anwendung einer High-flow-Sauerstofftherapie oder eine NIV in Betracht kommen. Insbesondere Opiate werden bei Patientinnen und Patienten mit nicht-malignen, terminalen chronischen Lungenerkrankung zu selten eingesetzt [532]. Hierbei spielt neben unzureichenden palliativmedizinischen Grundkenntnissen die Sorge vor einer Hyperkapnie oder einem bronchialen Sekretverhalt bzw. deren Verschlechterung eine maßgebliche Rolle. Daher müssen Opiate mit dem Ziel der Linderung von Atemnot, z. B. Morphin in zulassungsüberschreitender Anwendung, individuell in ihrer Dosis titriert werden.

#### Cave

**Durch die antitussive Wirkung der zur Linderung von Atemnot eingesetzten Opiate kann es zur Suppression des Hustenstoßes mit konsekutiver Zunahme des Sekretverhalts und dadurch zu einer Verschlechterung der Atemnot kommen, weshalb eine vorsichtige Dosistitration und ein intensives Sekretmanagement ratsam sind.**

Eine weitere Besonderheit stellt der Verzicht auf eine antibiotische (Langzeit-)Therapie einer Exazerbation (oder einer chronischen Infektion) dar, wenn die Symptomlast hierdurch nicht gemindert wird [481]. Andererseits kann eine prolongierte orale

oder parenterale Antibiotikatherapie, die als APAT prinzipiell auch im häuslichen Setting erfolgen kann, zur Erreichung des palliativen Therapieziels einer Symptomverbesserung beitragen [434, 437]. Hierbei muss das Risiko therapieassoziiierter Nebenwirkungen oder Komplikationen gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden. Dies kann bedeuten, dass sowohl die Patientin bzw. der Patient als auch die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt dazu bereit sind, ein erhöhtes Risiko einzugehen, wenn sich anders keine effektive Symptomkontrolle außerhalb des Krankenhauses erreichen lässt. Auch hier stellen immer die medizinische Indikation und die dokumentierte Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten die Voraussetzungen für jede Therapiemaßnahme dar.

Abschließend sei auf den Stellenwert der fortgeführten (oder intensivierten) physiotherapeutischen Atemtherapie in der Palliativversorgung von Patientinnen und Patienten mit endgradiger Bronchiektasen-Erkrankung hingewiesen. Oftmals begleiten die Therapeutinnen bzw. Therapeuten die Betroffenen schon lange vertrauensvoll, unterstützen sie beim Selbstmanagement ihrer Symptome und vermitteln ihnen so Autonomie und Sicherheit. Atemtherapie kann prinzipiell auch als Hausbesuch verordnet werden.

## 15 Ausblick

Die Erforschung der Bronchiektasen-Erkrankung hat seit der ersten World Bronchiectasis Conference in Hannover im Jahr 2016 deutlich an Fahrt aufgenommen [533]. In vielen Ländern der Welt wurden erkrankungsspezifische Register und Forschungsnetzwerke aufgebaut und Awareness-Kampagnen ins Leben gerufen [4, 16, 534–536]. Der Wissensstand hat sich dadurch in den letzten 5 Jahren stärker erweitert als in den 5 Jahrzehnten zuvor. Demgegenüber bleibt die Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung weiterhin unbefriedigend und die Studienlage für viele wichtige Teilaspekte unzureichend. Die Heterogenität der Erkrankung wurde lange unterschätzt und eine an der Ätiologie und Pathophysiologie ausgerichtete personalisierte Therapiestrategie zunächst nicht ins Auge gefasst [2, 87].

Zukünftig könnten in einzelnen Studien bislang wenig überzeugende Therapieprinzipien wie inhalative Antibiotika erfolgreich eingesetzt werden, wenn sie bei definierten Personengruppen gezielt angewendet werden [381]. Darüber hinaus haben antiinflammatorische Therapieprinzipien mit dem Potenzial den Erkrankungsverlauf zu modifizieren in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen [360, 361], bspw. die pharmakologische Inhibition von CatC bzw. DPP-1. U. a. im Zuge der revolutionierten Therapie der CF hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die chronische Inflammation nicht nur infolge rezidivierender oder chronischer Infektionen, sondern zusammen mit der Sekretretention vergleichsweise früh im Erkrankungsprozess auftritt [314, 537]. Zu den weiterhin zahlreichen offenen Fragen zählen, u. a.

- der Stellenwert der Ganzgenomsequenzierung in der ätiologischen Diagnostik [538],
- die Entwicklung gezielt wirkender, effektiverer und besser verträglicher antiinfektiver Medikamente und Impfstoffe [539],

- die Bedeutung des Mikrobioms für Risikostratifizierung und Therapieentscheidungen [52],
- die Bedeutung der inflammatorischen Endotypen für den Erkrankungsverlauf [57],
- der Stellenwert der künstlichen Intelligenz und digitaler Gesundheitsanwendungen u. v. m.

Die Therapie der Bronchiektasen-Erkrankung befindet sich aktuell in der Transformation von einer bislang weitgehend supportiven, an der klinischen Symptomatik und Erkrankungsschwere orientierten, hin zu einer personalisierten und zukünftig an den behandelbaren Ursachen sowie Progressionsrisiken ausgerichteten Therapie [540]. Die weitere Entwicklung von Diagnostik und Therapie kann dabei nur gelingen, wenn möglichst viele Betroffene an interventionellen und translationalen klinischen Studien teilnehmen.

## Interessenkonflikt

Eine Übersicht der Interessenkonflikte findet sich im Internet unter <http://awmf.org>; AWMF-Registriernummer 020-030.

## Anhang

[https://register.awmf.org/assets/guidelines/020\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Pneumologie/020-030a1\\_S2k\\_Bronchiektasen\\_2024-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020_D_Ges_fuer_Pneumologie/020-030a1_S2k_Bronchiektasen_2024-05.pdf)  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/020\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Pneumologie/020-030a2\\_S2k\\_Bronchiektasen\\_2024-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020_D_Ges_fuer_Pneumologie/020-030a2_S2k_Bronchiektasen_2024-05.pdf)

## Literatur

- [1] Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 298–306
- [2] Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018; 392: 880–890
- [3] Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 83
- [4] Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med* 2023; 11: 637–649
- [5] Keir HR, Chalmers JD. Pathophysiology of Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2021; 42: 499–512
- [6] Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA et al. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993–2006. *Chest* 2010; 138: 944–949
- [7] Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J et al. Trends in Bronchiectasis among Medicare Beneficiaries in the United States, 2000–2007. *Chest* 2012; 142: 432–439 doi:10.1378/chest.11-2209
- [8] Ringshausen FC, Roux A de, Pletz MW et al. Bronchiectasis-associated hospitalizations in Germany, 2005–2011: a population-based study of disease burden and trends. *PLoS One* 2013; 8: e71109
- [9] Quint JK, Millett ER, Joshi M et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016; 47: 186–193

- [10] Sanchez-Munoz G, Lopez de Andres A, Jimenez-Garcia R et al. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS One* 2016; 11: e0162282
- [11] Ringshausen FC, Rademacher J, Pink I et al. Increasing bronchiectasis prevalence in Germany, 2009–2017: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900499
- [12] Ringshausen FC, Roux A de, Diel R et al. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J* 2015; 46: 1805–1807
- [13] Monteagudo M, Rodriguez-Blanco T, Barrecheguren M et al. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Catalonia, Spain: A population-based study. *Respir Med* 2016; 121: 26–31
- [14] Chang AB, Grimwood K, Mulholland EK et al. Bronchiectasis in indigenous children in remote Australian communities. *Med J Aust* 2002; 177: 200–204
- [15] Bibby S, Milne R, Beasley R. Hospital admissions for non-cystic fibrosis bronchiectasis in New Zealand. *N Z Med J* 2015; 128: 30–38
- [16] Quellhorst L, Barten-Neiner G, Roux A de et al. Psychometric Validation of the German Translation of the Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B)-Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *J Clin Med* 2022; 11: 441
- [17] Aliberti S, Polverino E, Chalmers JD et al. The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) ERS Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J* 2018; 52: 1802074
- [18] Joish VN, Spilsbury-Cantalupo M, Operschall E et al. Economic burden of non-cystic fibrosis bronchiectasis in the first year after diagnosis from a US health plan perspective. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11: 299–304
- [19] Diel R, Chalmers JD, Rabe KF et al. Economic burden of bronchiectasis in Germany. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802033
- [20] Rosa Carrillo D de la, Navarro Rolon A, Giron Moreno RM et al. Cost of Hospitalizations due to Exacerbation in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration* 2018; 96: 406–416
- [21] Goyal V, McPhail SM, Hurley F et al. Cost of hospitalization for bronchiectasis exacerbation in children. *Respirology* 2020; 25: 1250–1256
- [22] Roberts JM, Goyal V, Kularatna S et al. The Economic Burden of Bronchiectasis: A Systematic Review. *Chest* 2023; 164: 1396–1421 doi:10.1016/j.chest.2023.06.040
- [23] Bruggen-Bogaarts BA van der, Bruggen HM van der, Waes PF van et al. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996; 109: 608–611
- [24] Young K, Aspestrand F, Kolbenstvedt A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol* 1991; 32: 439–441
- [25] Jung KJ, Lee KS, Kim SY et al. Low-dose, volumetric helical CT: image quality, radiation dose, and usefulness for evaluation of bronchiectasis. *Invest Radiol* 2000; 35: 557–563
- [26] Biederer J, Beer M, Hirsch W et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging* 2012; 3: 355–371
- [27] Wielputz MO, Eichinger M, Biederer J et al. Imaging of Cystic Fibrosis Lung Disease and Clinical Interpretation. *Rofo* 2016; 188: 834–845
- [28] Woods JC, Wild JM, Wielputz MO et al. Current state of the art MRI for the longitudinal assessment of cystic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2020; 52: 1306–1320
- [29] Bauman G, Puderbach M, Heimann T et al. Validation of Fourier decomposition MRI with dynamic contrast-enhanced MRI using visual and automated scoring of pulmonary perfusion in young cystic fibrosis patients. *Eur J Radiol* 2013; 82: 2371–2377
- [30] Voskrebenezv A, Gutberlet M, Klimes F et al. Feasibility of quantitative regional ventilation and perfusion mapping with phase-resolved functional lung (PREFUL) MRI in healthy volunteers and COPD, CTEPH, and CF patients. *Magn Reson Med* 2018; 79: 2306–2314
- [31] Meerburg JJ, Veerman GDM, Aliberti S et al. Diagnosis and quantification of bronchiectasis using computed tomography or magnetic resonance imaging: A systematic review. *Respir Med* 2020; 170: 105954
- [32] Bankier AA, MacMahon H, Colby T et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2024; 310: e232558
- [33] Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783–788
- [34] Reiff DB, Wells AU, Carr DH et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 261–267
- [35] Brody AS, Klein JS, Molina PL et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004; 145: 32–38
- [36] Bedi P, Chalmers JD, Goeminne PC et al. The BRICS (Bronchiectasis Radiologically Indexed CT Score): A Multicenter Study Score for Use in Idiopathic and Postinfective Bronchiectasis. *Chest* 2018; 153: 1177–1186
- [37] Konietzke P, Weinheimer O, Wielputz MO et al. Quantitative CT detects changes in airway dimensions and air-trapping after bronchial thermoplasty for severe asthma. *Eur J Radiol* 2018; 107: 33–38
- [38] Konietzke P, Wielputz MO, Wagner WL et al. Quantitative CT detects progression in COPD patients with severe emphysema in a 3-month interval. *Eur Radiol* 2020; 30: 2502–2512
- [39] Tiddens H, Meerburg JJ, Eerden MM van der et al. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur Respir Rev* 2020; 29
- [40] Chalmers JD, Elborn JS. Reclaiming the name 'bronchiectasis'. *Thorax* 2015; 70: 399–400
- [41] Ringshausen FC, Hellmuth T, Dittrich AM. [Evidence-based treatment of cystic fibrosis]. *Internist (Berl)* 2020; 61: 1212–1229
- [42] Winter DH, Manzini M, Salge JM et al. Aging of the lungs in asymptomatic lifelong nonsmokers: findings on HRCT. *Lung* 2015; 193: 283–290
- [43] Polverino E, Dimakou K, Hurst J et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800328
- [44] Hill AT, Haworth CS, Aliberti S et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700051
- [45] Perl S, Shteinberg M. Bronchiectasis Exacerbations: Definitions, Causes, and Acute Management. *Semin Respir Crit Care Med* 2021; 42: 595–605
- [46] Park YE, Sung H, Oh YM. Respiratory Viruses in Acute Exacerbations of Bronchiectasis. *J Korean Med Sci* 2021; 36: e217
- [47] Chen CL, Huang Y, Yuan JJ et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020; 56: 621–629
- [48] Gao YH, Guan WJ, Xu G et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest* 2015; 147: 1635–1643
- [49] Mitchell AB, Mourad B, Buddle L et al. Viruses in bronchiectasis: a pilot study to explore the presence of community acquired respiratory viruses in stable patients and during acute exacerbations. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 84
- [50] Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Exacerbations and Symptoms in Bronchiectasis: A Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 857–859

- [51] Goeminne PC, Cox B, Finch S et al. The impact of acute air pollution fluctuations on bronchiectasis pulmonary exacerbation: a case-crossover analysis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1702557
- [52] Mac Aogain M, Narayana JK, Tiew PY et al. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations. *Nat Med* 2021; 27: 688–699
- [53] Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A et al. Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1410–1420
- [54] Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G et al. Neutrophil Elastase Activity Is Associated with Exacerbations and Lung Function Decline in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1384–1393
- [55] Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576–585
- [56] Abo-Leyah H, Finch S, Keir H et al. Peripheral blood eosinophilia and clinical phenotype in Bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 52: PA2665
- [57] Shoemark A, Shteinberg M, De Souza A et al. Characterization of Eosinophilic Bronchiectasis: A European Multicohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 894–902
- [58] Polverino E, Dimakou K, Traversi L et al. Bronchiectasis and asthma: Data from The European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol* 2024; doi:10.1016/j.jaci.2024.01.027
- [59] Lucas JS, Gahleitner F, Amorim A et al. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00147-2018
- [60] Polverino E, Goeminne PC, McDonnell M] et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629
- [61] Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5: e000348
- [62] Martínez-García MA, Maiz L, Oliveira C et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2018; 54: 88–98
- [63] Brill SE, Patel AR, Singh R et al. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Res* 2015; 16: 16
- [64] Menendez R, Mendez R, Amara-Elori I et al. Systemic Inflammation during and after Bronchiectasis Exacerbations: Impact of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Med* 2020; 9: 2631
- [65] Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S et al. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 312–318
- [66] Mammadov F, Olgun Yildizeli S, Kocakaya D et al. The role of procalcitonin as a biomarker for acute pulmonary exacerbation in subjects with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Marmara Med J* 2022; 35: 164–171
- [67] Martínez-García MA, Athanazio RA, Giron R et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 275–284
- [68] Araujo D, Shteinberg M, Aliberti S et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701953
- [69] Finch S, McDonnell M], Abo-Leyah H et al. A Comprehensive Analysis of the Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Colonization on Prognosis in Adult Bronchiectasis. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1602–1611
- [70] Schwarz C, Bend J, Hebestreit H et al. [CF Lung Disease – a German S3 Guideline: *Pseudomonas aeruginosa*]. *Pneumologie* 2024; doi:10.1055/a-2182-1907
- [71] Laennec RTH. *De l’Auscultation Médiante ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur*. Paris: Brosson & Chaudé; 1819
- [72] King PT, Daviskas E. Pathogenesis and diagnosis of bronchiectasis. *Breathe* 2010; 6: 342–351
- [73] Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH et al. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 45
- [74] Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 147: 6–15
- [75] Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L et al. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324–327
- [76] Eden E, Choate R, Barker A et al. The Clinical Features of Bronchiectasis Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Common Variable Immunodeficiency and Primary Ciliary Dyskinesia – Results from the U.S. Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6: 145–153
- [77] Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology* 2019; 24: 1053–1062
- [78] Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D et al. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 83–90
- [79] Rademacher J, Konwert S, Fuge J et al. Anti-IL5 and anti-IL5Ralpha therapy for clinically significant bronchiectasis with eosinophilic endotype: a case series. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901333
- [80] Aliberti S, Sotgiu G, Blasi F et al. Blood eosinophils predict inhaled fluticasone response in bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2020; 56: 2000453
- [81] Khan T, Jose RJ, Renzoni EA et al. A Closer Look at the Role of Anti-CCP Antibodies in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Bronchiectasis. *Rheumatol Ther* 2021; 8: 1463–1475
- [82] Lhote R, Theodore C, Issoufaly T et al. Successful treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated bronchiectasis with immunosuppressive therapy. *Eur Respir J* 2015; 46: 554–557
- [83] Lhote R, Chilles M, Groh M et al. Spectrum and Prognosis of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis-related Bronchiectasis: Data from 61 Patients. *J Rheumatol* 2020; 47: 1522–1531
- [84] Rademacher J, Mertsch P, Roux A de et al. The german bronchiectasis registry (PROGNOSIS): results from 1000 patients. *Pneumologie* 2019; 73: V717
- [85] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136
- [86] Chang AB, Fortescue R, Grimwood K et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2002990
- [87] Boaventura R, Sibila O, Agusti A et al. Treatable traits in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801269
- [88] Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 715–726
- [89] Rademacher J, Roux A de, Ringshausen FC. [PROGNOSIS – The PROspective German NON-CF Bronchiectasis Patient Registry]. *Pneumologie* 2015; 69: 391–393
- [90] Graeber SY, Renz DM, Stahl M et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 311–320 doi:10.1164/rccm.202201-02190C
- [91] Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 540–549
- [92] Ringshausen FC, Sauer-Heilborn A, Buttner T et al. Lung transplantation for end-stage cystic fibrosis before and after the availability of

- elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, Germany, 2012–2021. *Eur Respir J* 2023; 61: 2201402
- [93] Daines CL, Tullis E, Costa S et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J* 2023; 62: 2202029
- [94] Araujo D, Shteinberg M, Aliberti S et al. Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701289
- [95] Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007; 101: 1163–1170
- [96] O'Donnell AE. Bronchiectasis update. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31: 194–198
- [97] Chalmers JD, Ringshausen FC, Harris B et al. Cross-infection risk in patients with bronchiectasis: a position statement from the European Bronchiectasis Network (EMBARC), EMBARC/ELF patient advisory group and European Reference Network (ERN-Lung) Bronchiectasis Network. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701937
- [98] Hogardt M, Kahl B, Besier S et al. Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. 2. Aufl.. München, Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2019
- [99] Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK). *Dtsch Arztebl* 2023; 120: A-994/B-858
- [100] Proctor RA, Eiff C von, Kahl BC et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 295–305
- [101] Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72: ii1–ii64
- [102] Hill AT, Pasteur M, Cornford C et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 135–140
- [103] Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest* 2017; 151: 982–992
- [104] Choate R, Aksamit TR, Mannino D et al. Pseudomonas aeruginosa associated with severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis measured by the modified bronchiectasis severity score (BSI) and the FACED: The US bronchiectasis and NTM Research Registry (BRR) study. *Respir Med* 2021; 177: 106285
- [105] Marra R, Scgalla G, Richeldi L et al. Role of Stenotrophomonas maltophilia isolation in patients with non-CF bronchiectasis. *QJM* 2020; 113: 726–730
- [106] Metersky ML, Choate R, Aksamit TR et al. Stenotrophomonas maltophilia in patients with bronchiectasis: An analysis of the US bronchiectasis and NTM Research Registry. *Respir Med* 2022; 193: 106746
- [107] Dicker AJ, Lonergan M, Keir HR et al. The sputum microbiome and clinical outcomes in patients with bronchiectasis: a prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 885–896
- [108] Martinez-García MA, Gracia J de, Vendrell Relat M et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014; 43: 1357–1367
- [109] Blanchette CM, Noone JM, Stone G et al. Healthcare Cost and Utilization before and after Diagnosis of Pseudomonas aeruginosa among Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in the U.S. *Med Sci (Basel)* 2017; 5: 20
- [110] Goeminne PC, Hernandez F, Diel R et al. The economic burden of bronchiectasis – known and unknown: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 54
- [111] Zhu YN, Xie JQ, He XW et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Bronchiectasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* 2021; 100: 1218–1229
- [112] Ingen J van, Bendien SA, Lange WC de et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009; 64: 502–506
- [113] Jankovic M, Sabol I, Zmak L et al. Microbiological criteria in non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease: a tool for diagnosis and epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 934–940
- [114] Gommans EP, Even P, Linssen CF et al. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. *Respir Med* 2015; 109: 137–145
- [115] Wong C, Jayaram L, Karalus N et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 660–667
- [116] Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C et al. Selection of resistant mutants of Mycobacterium avium in beige mice by clarithromycin monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2839–2840
- [117] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535
- [118] Maiz L, Vendrell M, Oliveira C et al. Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiration* 2015; 89: 396–403
- [119] Mac Aogáin M, Chandrasekaran R, Lim AYH et al. Immunological corollary of the pulmonary mycobiome in bronchiectasis: the CAMEB study. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800766
- [120] Yang B, Kim T, Ryu J et al. Increased Incidence and Associated Risk Factors of Aspergillosis in Patients with Bronchiectasis. *J Pers Med* 2021; 11: 422
- [121] Chrdle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ et al. Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1272: 73–85
- [122] Salzer HJ, Heyckendorf J, Kalsdorf B et al. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. *Mycoses* 2017; 60: 136–142
- [123] Chotirmall SH, Martin-Gomez MT. Aspergillus Species in Bronchiectasis: Challenges in the Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Airways. *Mycopathologia* 2018; 183: 45–59
- [124] Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A et al. Treatment of Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One* 2012; 7: e36077
- [125] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68
- [126] Maitre T, Cottenet J, Godet C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur Respir J* 2021; 58: 2003345
- [127] Phoempoung P, Chayakulkeeree M. Chronic Pulmonary Aspergillosis Following Nontuberculous Mycobacterial Infections: An Emerging Disease. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 346
- [128] Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *European Respiratory Journal* 2011; 37: 865–872
- [129] Jhun BW, Jeon K, Eom JS et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2013; 51: 811–817
- [130] Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A et al. Nontuberculous mycobacterial disease and Aspergillus-related lung disease in bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2006; 28: 352–357



- [131] Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *B World Health Organ* 2011; 89: 864–872
- [132] Page ID, Byanyima R, Hosmane S et al. Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801184
- [133] Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601062
- [134] Zoumot Z, Boutou AK, Gill SS et al. Mycobacterium avium complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2014; 19: 714–722
- [135] Fukushima K, Kitada S, Abe Y et al. Long-Term Treatment Outcome of Progressive Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9: 1315
- [136] Takeda K, Imamura Y, Takazono T et al. The risk factors for developing of chronic pulmonary aspergillosis in nontuberculous mycobacteria patients and clinical characteristics and outcomes in chronic pulmonary aspergillosis patients coinfecting with nontuberculous mycobacteria. *Med Mycol* 2016; 54: 120–127
- [137] Alastruey-Izquierdo A, Cadranell J, Flick H et al. Treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis: Current Standards and Future Perspectives. *Respiration* 2018; 96: 159–170
- [138] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl. 01): e1–e38
- [139] Mitchelmore PJ, Randall J, Bull MJ et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in an unsegregated bronchiectasis cohort sharing hospital facilities with a cystic fibrosis cohort. *Thorax* 2018; 73: 677–679
- [140] De Soya A, Perry A, Hall AJ et al. Molecular epidemiological analysis suggests cross-infection with Pseudomonas aeruginosa is rare in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2014; 43: 900–903
- [141] Hilliam Y, Moore MP, Lamont IL et al. Pseudomonas aeruginosa adaptation and diversification in the non-cystic fibrosis bronchiectasis lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602108
- [142] Woo TE, Lim R, Surette MG et al. Epidemiology and natural history of Pseudomonas aeruginosa airway infections in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00162-2017
- [143] Cramer N, Sedlacek L, Tummler B et al. Low transmission risk of Pseudomonas aeruginosa in a bronchiectasis clinic based on the knowledge of bacterial population biology. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802191
- [144] Rosenboom I, Oguz S, Ludemann IM et al. Pseudomonas aeruginosa population genomics among adults with bronchiectasis across Germany. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00156-2023
- [145] Southern KW, Burgel PR, Castellani C et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros* 2023; 22: 961–962
- [146] Hurst JR, Cumella A, Niklewicz CN et al. Acceptability of hygiene, face covering and social distancing interventions to prevent exacerbations in people living with airways diseases. *Thorax* 2022; 77: 505–507
- [147] Bell J, Alexander L, Carson J et al. Nebuliser hygiene in cystic fibrosis: evidence-based recommendations. *Breathe (Sheff)* 2020; 16: 190328
- [148] Müller F, Bend J, Huttegger I et al. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 6: 590–599
- [149] Langton Hewer SC, Smith S, Rowbotham NJ et al. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 6: CD004197
- [150] Mogayzel PJJr, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1640–1650
- [151] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91–100
- [152] Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of pseudomonas aeruginosa colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 10–15
- [153] White L, Mirrani G, Grover M et al. Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 356–360
- [154] Vallieres E, Tumelty K, Tunney MM et al. Efficacy of Pseudomonas aeruginosa eradication regimens in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600851
- [155] Pieters A, Bakker M, Hoek RAS et al. The clinical impact of Pseudomonas aeruginosa eradication in bronchiectasis in a Dutch referral centre. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802081
- [156] Orriols R, Hernando R, Ferrer A et al. Eradication Therapy against Pseudomonas aeruginosa in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration* 2015; 90: 299–305
- [157] Blanco-Aparicio M, Saleta Canosa JL, Valino Lopez P et al. Eradication of Pseudomonas aeruginosa with inhaled colistin in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2019; 16: 1479973119872513
- [158] Conceição M, Shteinberg M, Goeminne P et al. Eradication treatment for Pseudomonas aeruginosa infection in adults with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2024; 33: 230178
- [159] Suarez-Cuartin G, Smith A, Abo-Leyah H et al. Anti-Pseudomonas aeruginosa IgG antibodies and chronic airway infection in bronchiectasis. *Respir Med* 2017; 128: 1–6
- [160] Kappler M, Nagel F, Feilcke M et al. Predictive values of antibodies against Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 534–541
- [161] Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis as a diagnostic tool: a systematic review. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 499–507
- [162] Drain M, Elborn JS. Assessment and investigation of adults with bronchiectasis. Floto RA, Haworth CS eds. In: *European Respiratory Monograph Vol 52 (Bronchiectasis)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2011: 32–43
- [163] Pasture MC, Bilton D, Hill AT et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: (Suppl. 01): i1–58
- [164] Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1764–1770
- [165] Anwar GA, McDonnell MJ, Worthy SA et al. Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Med* 2013; 107: 1001–1007
- [166] Aliberti S, Masefield S, Polverino E et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J* 2016; 48: 632–647
- [167] Raidt J, Brillault J, Brinkmann F et al. [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie* 2020; 74: 750–765
- [168] Murray MP, Pentland JL, Turnbull K et al. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009; 34: 361–364
- [169] Aliberti S, Ringshausen FC, Dhar R et al. Objective sputum colour assessment and clinical outcomes in bronchiectasis: data from the

- European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J* 2024; 63: 2301554
- [170] Patrawala M, Cui Y, Peng LM et al. Pulmonary Disease Burden in Primary Immune Deficiency Disorders: Data from USIDNET Registry. *J Clin Immunol* 2020; 40: 340–349
- [171] Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116–126
- [172] Odoletkova I, Kindle G, Quinti I et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 201
- [173] Schutz K, Alecsandru D, Grimbacher B et al. Imaging of Bronchial Pathology in Antibody Deficiency: Data from the European Chest CT Group. *J Clin Immunol* 2019; 39: 45–54
- [174] Lucas M, Lee M, Lortan J et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1354–1360 e1354
- [175] Plebani A, Soresina A, Rondelli R et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: An Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2002; 104: 221–230
- [176] Hanitsch L, Baumann U, Boztug K et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol* 2020; 50: 1432–1446
- [177] Gracia J de, Vendrell M, Alvarez A et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 745–753
- [178] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *J Clin Immunol* 2021; 41: 666–679
- [179] Mandal P, Morice AH, Chalmers JD et al. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2013; 107: 1008–1013
- [180] Bachmann O, Langer F, Rademacher J. [Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease]. *Internist (Berl)* 2010; 51 (Suppl. 01): 264–268
- [181] De Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC et al. Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Bronchiectasis: A Multicenter Cohort Study. *Chest* 2017; 151: 1247–1254
- [182] Perry E, Eggleton P, De Soyza A et al. Increased disease activity, severity and autoantibody positivity in rheumatoid arthritis patients with co-existent bronchiectasis. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 2003–2011
- [183] Quirke AM, Perry E, Cartwright A et al. Bronchiectasis is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2335–2342
- [184] Perry E, Stenton C, Kelly C et al. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 1082–1085
- [185] Ewen R, Pink I, Sutharsan S et al. Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis: Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *Chest* 2024. doi:10.1016/j.chest.2024.05.023
- [186] McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 969–979
- [187] Rosa Carrillo D de la, Athanasio R, Giron Moreno RM et al. The annual prognostic ability of FACED and E-FACED scores to predict mortality in patients with bronchiectasis. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00139-2017
- [188] Martinez-Garcia MA, Athanasio R, Gramblicka G et al. Prognostic Value of Frequent Exacerbations in Bronchiectasis: The Relationship With Disease Severity. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2019; 55: 81–87
- [189] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF). AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. www.asthma.versorgungsleitlinien.de Stand: 07.06.2022
- [190] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF). AdWMF. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021
- [191] Ringshausen FC, Chalmers JD, Pletz MW. Inhaled antibiotics in chronic airway infections. Aliberti S, Chalmers JD, Pletz MW eds. In: *ERS Monograph: Anti-infectives and the Lung*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017
- [192] Wear S. *Informed Consent. Patient autonomy and physician beneficence with clinical medicine*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1992
- [193] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung*. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> (abgerufen am: 20.05.2022);
- [194] Alexander LEC, Shin S, Hwang JH. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke A Review. *Chest* 2015; 148: 1307–1322
- [195] Mall MA, Criner GJ, Miravittles M et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in COPD: a role in respiratory epithelium and beyond. *Eur Respir J* 2023; 61: 2201307
- [196] Zhou ZJ, Chen P, Peng H. Are healthy smokers really healthy? *Tob Induc Dis* 2016; 14: 35
- [197] Amin K, Ekberg-Jansson A, Lofdahl CG et al. Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study. *Thorax* 2003; 58: 135–142
- [198] Yang B, Han K, Kim B et al. Association between Smoking Status and Incident Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Young Adults: A Nationwide Population-Based Study. *J Pers Med* 2022; 12: 691
- [199] Sin S, Yun SY, Kim JM et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Resp Res* 2019; 20: 271
- [200] Choi H, Yang B, Kim YJ et al. Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities. *Sci Rep-Uk* 2021; 11: 7126
- [201] Navaratnam V, Root AA, Douglas I et al. Cardiovascular Outcomes after a Respiratory Tract Infection among Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A General Population-based Study. *Annals of the American Thoracic Society* 2018; 15: 315–321
- [202] Navaratnam V, Millett ER, Hurst JR et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax* 2017; 72: 161–166
- [203] Batra A, Kiefer F, Andreas S et al. S3 Guideline “Smoking and Tobacco Dependence: Screening, Diagnosis, and Treatment” – Short Version. *Eur Addict Res* 2022; 28: 382–400
- [204] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie COPD*. 2. Auflage, Version 1. 2021
- [205] Riesenhuber M, Aigner K, Neuberger M et al. Leitfaden zur Tabak- und Nikotinentwöhnung. 1. Auflage. Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP); 2023
- [206] Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233–1242
- [207] Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH et al. Short-Term Exposure to Air Pollution and Lung Function in the Framingham Heart Study. *Am J Resp Crit Care* 2013; 188: 1351–1357

- [208] Lepeule J, Litonjua AA, Coull B et al. Long-Term Effects of Traffic Particles on Lung Function Decline in the Elderly. *Am J Resp Crit Care* 2014; 190: 542–548
- [209] Garcia-Olive I, Stojanovic Z, Radua J et al. Effect of Air Pollution on Exacerbations of Bronchiectasis in Badalona, Spain, 2008–2016. *Respiration* 2018; 96: 111–116
- [210] Goeminne PC, Bijlens E, Nemery B et al. Impact of traffic related air pollution indicators on non-cystic fibrosis bronchiectasis mortality: a cohort analysis. *Resp Res* 2014; 15: 108
- [211] Boucher RC. Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 380: 1941–1953
- [212] Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008351
- [213] Bradley J, Moran F, Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002166 doi:10.1002/14651858.CD002166
- [214] Herrero-Cortina B, Lee AL, Oliveira A et al. European Respiratory Society statement on airway clearance techniques in adults with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2023; 62: 2202053
- [215] Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Db Syst Rev* 2015: doi:10.1002/14651858.CD008351.pub3
- [216] Patterson JE, Bradley JM, Hewitt O et al. Airway clearance in bronchiectasis: A randomized crossover trial of active cycle of breathing techniques versus Acapella (R). *Respiration* 2005; 72: 239–242
- [217] Figueiredo PH, Zin WA, Guimaraes FS. Flutter valve improves respiratory mechanics and sputum production in patients with bronchiectasis. *Physiother Res Int* 2012; 17: 12–20
- [218] Guimaraes FS, Moco VJR, Menezes SLS et al. Effects of ELTGOL and Flutter VRP1 (R) on the dynamic and static pulmonary volumes and on the secretion clearance of patients with bronchiectasis. *Braz J Phys Ther* 2012; 16: 108–113
- [219] Herrero-Cortina B, Vilaro J, Marti D et al. Short-term effects of three slow expiratory airway clearance techniques in patients with bronchiectasis: a randomised crossover trial. *Physiotherapy* 2016; 102: 357–364
- [220] Anuradha K, Gunathilaka PKG, Wickramasinghe VP. Effectiveness of hypertonic saline nebulization in airway clearance in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A randomized control trial. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56: 509–515
- [221] Herrero-Cortina B, Alcaraz V, Vilaro J et al. Impact of Hypertonic Saline Solutions on Sputum Expectoration and Their Safety Profile in Patients with Bronchiectasis: A Randomized Crossover Trial. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31: 281–289
- [222] Spinou A, Herrero-Cortina B, Aliberti S et al. Airway clearance management in people with bronchiectasis: data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Eur Respir J* 2024; 63: 2301689
- [223] McCullough AR, Tunney MM, Quittner AL et al. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 107
- [224] McIlwaine M, Bradley J, Elborn JS et al. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *European Respiratory Review* 2017; 26: 160086
- [225] Hester KLM, Newton J, Rapley T et al. Patient information, education and self-management in bronchiectasis: facilitating improvements to optimise health outcomes. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 80
- [226] Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 975–982
- [227] O'Donnell AE. Airway Clearance and Mucoactive Therapies in Bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2022; 43: 157–163
- [228] Davison J, Robinson-Barella A, Davies G et al. Patient attitudes to nebulised antibiotics in the treatment of bronchiectasis: a mixed-methods study. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00735-2022
- [229] Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Resp Crit Care* 2013; 188: E13–E64
- [230] Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; 54: 1451–1462
- [231] Lee AL, Hill CJ, Cecins N et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis – a randomised controlled trial. *Respir Res* 2014; 15: 44
- [232] Alcaraz-Serrano V, Gimeno-Santos E, Scioscia G et al. Association between physical activity and risk of hospitalisation in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902138
- [233] Schultz K, Koczulla AR. [Pulmonary Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Airway Diseases]. *Pneumologie* 2021; 75: 457–473
- [234] McShane PJ, Naureckas ET, Tino G et al. Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Resp Crit Care* 2013; 188: 647–656
- [235] Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. *Med J Australia* 2015; 202: 21-U46
- [236] Watson KE, Lee AL, Dwyer TJ et al. Applying the treatable traits approach in bronchiectasis-A scoping review of traits, measurements and treatments implemented by allied health professionals and nurses. *Respir Med* 2023; 222: 107503
- [237] Zhang P, Jiang GN, Ding JA et al. Surgical Treatment of Bronchiectasis: A Retrospective Analysis of 790 Patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 246–251
- [238] Borrie J, Lichter I. Surgical treatment of bronchiectasis: ten-year survey. *Br Med J* 1965; 2: 908–912
- [239] Dogan R, Alp M, Kaya S et al. Surgical-Treatment of Bronchiectasis – a Collective Review of 487 Cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 183–186
- [240] Ashour M, AlKattan KM, Jain SK et al. Surgery for unilateral bronchiectasis: Results and prognostic factors. *Tubercle Lung Dis* 1996; 77: 168–172
- [241] Smit HJM, Schreurs AJM, VandenBosch JMM et al. Is resection of bronchiectasis beneficial in patients with primary ciliary dyskinesia? *Chest* 1996; 109: 1541–1544
- [242] Agasthian T, Deschamps C, Trastek VF et al. Surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 976–978
- [243] Halezeroglu S, Keles M, Uysal A et al. Factors affecting postoperative morbidity and mortality in destroyed lung. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1635–1638
- [244] Balkanli K, Genc O, Dakak M et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur J Cardio-Thorac* 2003; 24: 699–702
- [245] Eren S, Esme H, Avci A. Risk factors affecting outcome and morbidity in the surgical management of bronchiectasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 392–398
- [246] Giovannetti R, Alifano M, Stefani A et al. Surgical treatment of bronchiectasis: early and long-term results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 609–612
- [247] Bagheri R, Haghi SZ, Masoum SHF et al. Surgical Management of Bronchiectasis: Analysis of 277 Patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 291–294
- [248] Gorur R, Turut H, Yiyit N et al. The Influence of Specific Factors on Postoperative Morbidity in Young Adults with Bronchiectasis. *Heart Lung Circ* 2011; 20: 468–472

- [249] Caylak H, Genc O, Kavakli K et al. Surgical Management of Bronchiectasis: A Collective Review of 339 Patients with Long-term Follow-up. *Thorac Cardio Surg* 2011; 59: 479–483
- [250] Cobanoglu U, Yalcinkaya I, Er M et al. Surgery for bronchiectasis: The effect of morphological types to prognosis. *Ann Thorac Med* 2011; 6: 25–32
- [251] Sehitogullari A, Bilici S, Sayir F et al. A long-term study assessing the factors influencing survival and morbidity in the surgical management of bronchiectasis. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 161
- [252] Zhang P, Zhang FJ, Jiang SM et al. Video-Assisted Thoracic Surgery for Bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 239–243
- [253] Hiramatsu M, Shiraishi Y, Nakajima Y et al. Risk Factors That Affect the Surgical Outcome in the Management of Focal Bronchiectasis in a Developed Country. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 245–250
- [254] Zhou ZL, Zhao H, Li Y et al. Completely thoracoscopic lobectomy for the surgical management of bronchiectasis. *Chinese Med J-Peking* 2013; 126: 875–878
- [255] Balci AE, Balci TA, Ozyurtan MO. Current Surgical Therapy for Bronchiectasis: Surgical Results and Predictive Factors in 86 Patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 211–217
- [256] Rademacher J, Schweigert M. [Therapy of bronchiectasis]. *Zentralbl Chir* 2015; 140: 113–126
- [257] Fan LC, Liang S, Lu HW et al. Efficiency and safety of surgical intervention to patients with Non-Cystic Fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Sci Rep-Uk* 2015; 5: 17382
- [258] Dai J, Zhu XS, Bian DL et al. Surgery for predominant lesion in non-localized bronchiectasis. *J Thorac Cardio Surg* 2017; 153: 979–985
- [259] Baysungur V, Dogruyol T, Ocakcioglu I et al. The Feasibility of Thoracoscopic Resection in Bronchiectasis. *Surg Laparo Endo Per* 2017; 27: 194–196
- [260] Hiramatsu M, Shiraishi Y. Surgical management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis* 2018; 10: S3436–S3445
- [261] Gulhan SSE, Acar LN, Guven ES et al. Surgical treatment of bronchiectasis: Our 23 years of experience. *Turk Gogus Kalp Dama* 2020; 28: 629–637
- [262] Selman A, Merhej H, Nakagiri T et al. Surgical treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in Central Europe. *J Thorac Dis* 2021; 13: 5843–5850
- [263] Westphal FL, Lima LC de, Netto JCL et al. Carcinoid tumor and pulmonary sequestration. *Jornal Brasileiro De Pneumologia* 2012; 38: 133–137
- [264] Li M, Zhang GL, Peng AM et al. Bronchial Fibroepithelial Polyp: A Case Report and Review of the Literature. *Internal Med* 2013; 52: 373–376
- [265] Morgenthau AS, Teirstein AS. Sarcoidosis of the upper and lower airways. *Expert Rev Resp Med* 2011; 5: 823–833
- [266] Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 289–306
- [267] Einarsson JT, Einarsson JG, Isaksson H et al. Middle lobe syndrome: a nationwide study on clinicopathological features and surgical treatment. *Clin Respir J* 2009; 3: 77–81
- [268] Long QH, Zha YF, Yang ZG. Evaluation of pulmonary sequestration with multidetector computed tomography angiography in a select cohort of patients: A retrospective study. *Clinics* 2016; 71: 392–398
- [269] Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A et al. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 368–377
- [270] Fruchter O, Schneer S, Rusanov V et al. Bronchial artery embolization for massive hemoptysis: long-term follow-up. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23: 55–60
- [271] Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B et al. Management of pleural space infections: A population-based analysis. *J Thorac Cardio Surg* 2007; 133: 346–U310
- [272] Fujimoto T, Hillejan L, Stamatis G. Current strategy for surgical management of bronchiectasis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1711–1715
- [273] Milman S, Ng T. Experience and patient selection are the keys to successful surgical treatment for nonlocalized bronchiectasis. *J Thorac Cardio Surg* 2017; 153: 986–986
- [274] Schneiter D, Meyer N, Lardinois D et al. Surgery for non-localized bronchiectasis. *Brit J Surg* 2005; 92: 836–839
- [275] Brunelli A, Cicconi S, Decaluwe H et al. Parsimonious Eurolung risk models to predict cardiopulmonary morbidity and mortality following anatomic lung resections: an updated analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardio-Thorac* 2020; 57: 455–461
- [276] Tilburg PMB van, Stam H, Hoogsteden HC et al. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *European Respiratory Journal* 2009; 33: 1206–1215
- [277] Mohamadiyeh MKH, Ashour M, Eldesouki M et al. Contribution of Ventilation and Perfusion Lung Imaging to the Management of Patients with Bronchiectasis. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 292–297
- [278] Yoo ID, Im JJ, Chung YA et al. Prediction of postoperative lung function in lung cancer patients using perfusion scintigraphy. *Acta Radiol* 2019; 60: 488–495
- [279] Warburton CJ, Corless JA. Surgery vs non-surgical treatment for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002180 doi:10.1002/14651858.CD002180
- [280] Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations *Ann Thorac Surg* 2008; 85: S719–S728
- [281] Weber A, Stammberger U, Inci I et al. Thoracoscopic lobectomy for benign disease – a single centre study on 64 cases. *Eur J Cardio-Thorac* 2001; 20: 443–447
- [282] Usuda K, Maeda S, Motomo N et al. Pulmonary Function After Lobectomy: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Muscle-Sparing Mini-thoracotomy. *Indian J Surg* 2017; 79: 504–509
- [283] McKenna RJ Jr. Complications and learning curves for video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Thorac Surg Clin* 2008; 18: 275–280
- [284] Yan TD, Cao C, D'Amico TA et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardio-Thorac* 2014; 45: 633–639
- [285] Gursoy S, Ozturk AA, Ucvet A et al. Surgical management of bronchiectasis: The indications and outcomes. *Surg Today* 2010; 40: 26–30
- [286] Windisch W, Dreher M, Geiseler J et al. [Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure – Update 2017]. *Pneumologie* 2017; 71: 722–795
- [287] Holland AE, Denehy L, Ntoumenopoulos G et al. Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58: 880–884
- [288] Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63: 72–77
- [289] Fauroux B, Le Roux E, Ravilly S et al. Long-term noninvasive ventilation in patients with cystic fibrosis. *Respiration* 2008; 76: 168–174
- [290] Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD002769
- [291] Chambers DC, Perch M, Zuckermann A et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report – 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1060–1072
- [292] Leard LE, Holm AM, Valapour M et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the Inter-

- national Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1349–1379
- [293] Beirne PA, Banner NR, Khaghani A et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis: analysis of a 13-year experience. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1530–1535
- [294] Nathan JA, Sharples LD, Exley AR et al. The outcomes of lung transplantation in patients with bronchiectasis and antibody deficiency. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1517–1521
- [295] Titman A, Rogers CA, Bonser RS et al. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant* 2009; 9: 1640–1649
- [296] Hayes D, Kopp BT, Tobias JD et al. Survival in Patients with Advanced Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis Versus Cystic Fibrosis on the Waitlist for Lung Transplantation. *Lung* 2015; 193: 933–938
- [297] Hayes DJr, Reynolds SD, Tumin D. Outcomes of lung transplantation for primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1377–1378
- [298] Rademacher J, Ringshausen FC, Suhling H et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2016; 115: 60–65
- [299] Birch J, Sunny SS, Hester KLM et al. Outcomes of lung transplantation in adults with bronchiectasis. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 82
- [300] Hiram T, Tomiyama F, Notsuda H et al. Outcome and prognostic factors after lung transplantation for bronchiectasis other than cystic fibrosis. *Bmc Pulmonary Medicine* 2021; 21: 261
- [301] Kennedy JL, Walker A, Ellender CM et al. Outcomes of non-cystic fibrosis-related bronchiectasis post-lung transplantation. *Intern Med J* 2022; 52: 995–1001 doi:10.1111/imj.15256
- [302] Vayvada M, Gordebil A, Saribas E et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis in Turkey: An initial institutional experience. *Asian J Surg* 2022; 45: 162–166
- [303] Batram M, Witte J, Schwarz M et al. Burden of Herpes Zoster in Adult Patients with Underlying Conditions: Analysis of German Claims Data, 2007–2018. *Dermatology Ther* 2021; 11: 1009–1026
- [304] Bahrs C, Kesselmeier M, Kolditz M et al. A longitudinal analysis of pneumococcal vaccine serotypes in pneumonia patients in Germany. *European Respiratory Journal* 2022; 59: 2102432
- [305] Kessel DA van, Velzen-Blad H van, Bosch JMM van den et al. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 482–489
- [306] Aveyard P, Gao M, Lindson N et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Resp Med* 2021; 9: 909–923
- [307] Shteinberg M, Sibila O, Stein N et al. Risk of SARS-CoV-2 infection and disease severity among people with bronchiectasis: analysis of three population registries. *European Respiratory Journal* 2023; 62: PA5098
- [308] Lommatzsch M, Rabe KF, Taube C et al. Risk Assessment for Patients with Chronic Respiratory Conditions in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic Statement of the German Respiratory Society with the Support of the German Association of Chest Physicians. *Respiration* 2022; 101: 307–320
- [309] Shi T, Vennard S, Jasiewicz F et al. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2022; 226: S17–S21
- [310] Savic M, Penders Y, Shi T et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2023; 17: e13031
- [311] Shi T, Denouel A, Tietjen AK et al. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2020; 222: S577–S583
- [312] Nazareno AL, Muscatello DJ, Turner RM et al. Modelled estimates of hospitalisations attributable to respiratory syncytial virus and influenza in Australia, 2009–2017. *Influenza Other Respir Viruses* 2022; 16: 1082–1090
- [313] Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) e. V.. Positionspapier zur RSV-Schutzimpfung bei besonders gefährdeten Patientinnen und Patienten. [https://pneumologie.de/storage/app/media/uploaded-files/2023\\_RSV-Impfung\\_DGP.pdf](https://pneumologie.de/storage/app/media/uploaded-files/2023_RSV-Impfung_DGP.pdf) Letzter Zugriff am 01.02.2024
- [314] Ringshausen FC, Shapiro AJ, Nielsen KG et al. Safety and efficacy of the epithelial sodium channel blocker idrevloride in people with primary ciliary dyskinesia (CLEAN-PCD): a multinational, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 21–33
- [315] Ramsey KA, Chen ACH, Radicioni G et al. Airway Mucus Hyperconcentration in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 661–670
- [316] Nair GB, Ilowite JS. Pharmacologic agents for mucus clearance in bronchiectasis. *Clin Chest Med* 2012; 33: 363–370
- [317] Hart A, Sugumar K, Milan SJ et al. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD002996
- [318] Xie B, Liu P, Wu Q et al. The efficacy of inhaled hypertonic saline for bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 2713–2717
- [319] Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005; 99: 27–31
- [320] Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; 105: 1831–1835
- [321] Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2012; 106: 661–667
- [322] Shteinberg M, Spinou A, Goeminne P et al. Prescribing preferences and availability of nebulisers and inhalers for inhaled medications in bronchiectasis: results of a specialist survey. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00724-2023
- [323] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht der verordnungsfähigen Medizinprodukte. [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-868/AM-RL-V\\_2024-01-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-868/AM-RL-V_2024-01-23.pdf) Letzter Zugriff am 02.02.2024
- [324] Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2017; 22: 1084–1092
- [325] Bilton D, Daviskas E, Anderson SD et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2013; 144: 215–225
- [326] Bilton D, Tino G, Barker AF et al. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax* 2014; 69: 1073–1079
- [327] Gao YH, AboLeyah H, Finch S et al. Relationship between Symptoms, Exacerbations, and Treatment Response in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1499–1507
- [328] O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113: 1329–1334
- [329] Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 413–417
- [330] Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ et al. Mucoytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD001289

- [331] Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E et al. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration* 1991; 58: 117–121
- [332] Crisafulli E, Coletti O, Costi S et al. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin Ther* 2007; 29: 2001–2009
- [333] Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir Res* 2019; 20: 73
- [334] Hill AT, Welham S, Reid K et al. British Thoracic Society national bronchiectasis audit 2010 and 2011. *Thorax* 2012; 67: 928–930
- [335] Franco F, Sheikh A, Greenstone M. Short acting beta-2 agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003572 doi:10.1002/14651858.CD003572
- [336] Goyal V, Chang AB. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD010327
- [337] Lasserson T, Holt K, Evans D et al. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2001: CD002163
- [338] Jayaram L, Vandal AC, Chang CL et al. Tiotropium treatment for bronchiectasis: a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Eur Respir J* 2022; 59: 2102184
- [339] Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2012; 141: 461–468
- [340] Veer T van der, Koning Gans JM de, Braunstahl GJ et al. The effect of beclomethasone-formoterol versus placebo on chronic cough in patients with non-CF bronchiectasis: the FORZA randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2023; 61: 2300186
- [341] Agusti A, Celli BR, Criner GJ et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2023; 61: 2300239
- [342] Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf) Letzter Zugriff am 04.02.2023
- [343] Lommatzsch M, Criege CP, Jong CCM de et al. [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 – published by the German Respiratory Society (DGP) e.V.]. *Pneumologie* 2023; 77: 461–543
- [344] Hassan JA, Saadiah S, Roslan H et al. Bronchodilator response to inhaled beta-2 agonist and anticholinergic drugs in patients with bronchiectasis. *Respirology* 1999; 4: 423–426
- [345] Tsang KW, Tan KC, Ho PL et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005; 60: 239–243
- [346] Kapur N, Bell S, Kolbe J et al. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD000996 doi:10.1002/14651858.CD000996.pub2
- [347] Hernando R, Drobnic ME, Cruz MJ et al. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm* 2012; 34: 644–650
- [348] Lasserson T, Holt K, Greenstone M. Oral steroids for bronchiectasis (stable and acute exacerbations). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2001: CD002162
- [349] Steele K, Greenstone M, Lasserson JA. Oral methyl-xanthines for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2000: CD002734
- [350] Juthong S, Panyarath P. Efficacy of Roflumilast in Bronchiectasis Patients with Frequent Exacerbations: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Clinical Trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022; 85: 67–73
- [351] Kapur N, Chang AB. Oral non steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006427 doi:10.1002/14651858.CD006427.pub2
- [352] Pizzutto SJ, Upham JW, Yerkovich ST et al. Inhaled non-steroid anti-inflammatories for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016: CD007525
- [353] Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K et al. Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 548–552
- [354] Corless JA, Warburton CJ. Leukotriene receptor antagonists for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2000: CD002174
- [355] Mandal P, Chalmers JD, Graham C et al. Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 455–463
- [356] Bedi P, Chalmers JD, Graham C et al. A Randomized Controlled Trial of Atorvastatin in Patients With Bronchiectasis Infected With *Pseudomonas Aeruginosa*: A Proof of Concept Study. *Chest* 2017; 152: 368–378
- [357] De Soya A, Pavord I, Elborn JS et al. A randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2015; 46: 1021–1032
- [358] Stockley R, De Soya A, Gunawardena K et al. Phase II study of a neutrophil elastase inhibitor (AZD9668) in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2013; 107: 524–533
- [359] Watz H, Nagelschmitz J, Kirsten A et al. Safety and efficacy of the human neutrophil elastase inhibitor BAY 85-8501 for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis: A randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 56: 86–93
- [360] Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2020; 383: 2127–2137 doi:10.1056/NEJMoa2021713
- [361] Chalmers JD, Gupta A, Chotirmall SH et al. A Phase 2 randomised study to establish efficacy, safety and dosing of a novel oral cathepsin C inhibitor, BI 1291583, in adults with bronchiectasis: Airleaf. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00633-2022
- [362] Elborn JS, Johnston B, Allen F et al. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992; 86: 121–124
- [363] Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med* 2006; 100: 1623–1632
- [364] Tsang KW, Ho PL, Lam WK et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 723–727
- [365] Tsang KW, Tan KC, Ho PL et al. Exhaled nitric oxide in bronchiectasis: the effects of inhaled corticosteroid therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1301–1307
- [366] Kapur N, Patsky HL, Bell S et al. Inhaled corticosteroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000996
- [367] Ritchie AI, Singayagam A, Mitchell S et al. The Effect of Inhaled Corticosteroids on Pneumonia Risk in Patients With COPD-Bronchiectasis Overlap: A UK Population-Based Case-Control Study. *Chest* 2023; 164: 875–884
- [368] Holme J, Tomlinson JW, Stockley RA et al. Adrenal suppression in bronchiectasis and the impact of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2008; 32: 1047–1052
- [369] Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68: 256–262
- [370] Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700037

- [371] Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000351
- [372] Oriano M, Gramegna A, Amati F et al. T2-High Endotype and Response to Biological Treatments in Patients with Bronchiectasis. *Biomedicines* 2021; 9: 772
- [373] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583
- [374] Bartley J, Garrett J, Camargo CA Jr et al. Vitamin D(3) supplementation in adults with bronchiectasis: A pilot study. *Chron Respir Dis* 2018; 15: 384–392
- [375] Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C et al. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013; 68: 39–47
- [376] Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 276–292
- [377] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74: 337–345
- [378] Gao YH, Zheng HZ, Lu HW et al. Quality of Life Bronchiectasis Respiratory Symptom Predicts the Risk of Exacerbations in Adults with Bronchiectasis: A Prospective Observational Study. *Annals of the American Thoracic Society* 2024; 21: 393–401 doi:10.1513/AnnalsATS.202302-1330C
- [379] Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 845–854
- [380] Laska IF, Crichton ML, Shoemark A et al. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 855–869
- [381] Cordeiro R, Choi H, Haworth CS et al. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: Updated systematic review and meta-analysis. *Chest* 2024; doi:10.1016/j.chest.2024.01.045
- [382] Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012406
- [383] 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: the journal of the American Medical Association* 2013; 309: 1260–1267
- [384] Altenburg J, Graaff CS de, 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: the journal of the American Medical Association* 2013; 309: 1251–1259
- [385] Murray MP, Govan JR, Doherty CJ et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 491–499
- [386] Aksamit T, De Soya A, Bandel TJ et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702053
- [387] De Soya A, Aksamit T, Bandel TJ et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702052
- [388] Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 213–226
- [389] Haworth CS, Shteinberg M, Winthrop KL et al. RCT Abstract – The efficacy and safety of colistimethate sodium delivered via the I-neb in bronchiectasis: the PROMIS-I randomized controlled trial. *European Respiratory Journal* 2021; 58: RCT4267
- [390] Loebinger MR, Polverino E, Chalmers JD et al. Efficacy and safety of TOBI Podhaler in *Pseudomonas aeruginosa*-infected bronchiectasis patients: iBEST study. *Eur Respir J* 2021; 57: 2001451
- [391] Burgel PR, Southern KW, Addy C et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros* 2024; 23: P187–202
- [392] Smith S, Rowbotham NJ. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11: CD001021
- [393] Griffith DE, Eagle G, Thomson RM et al. Randomized Phase 3 Trial of Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) for Treatment-Refractory Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Disease Caused by *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) in Adult Patients. *Am J Resp Crit Care* 2018; 197: A5915
- [394] Orriols R, Roig J, Ferrer J et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999; 93: 476–480
- [395] Barker AF, Couch L, Fiel SB et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481–485
- [396] Drobnic ME, Sune P, Montoro JB et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 39–44
- [397] Serisier DJ, Bilton D, De Soya A et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 812–817
- [398] Barker AF, O'Donnell AE, Flume P et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 738–749
- [399] Terpstra LC, Altenburg J, Bronsveld I et al. Effects of long-term tobramycin inhalation solution (TIS) once daily on exacerbation rate in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res* 2022; 23: 330
- [400] Guan WJ, Xu JF, Luo H et al. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Tobramycin Inhalation Solution in Adults With Bronchiectasis With *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Chest* 2023; 163: 64–76
- [401] Wilson R, Welte T, Polverino E et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 2013; 41: 1107–1115
- [402] Sibila O, Laserna E, Shoemark A et al. Heterogeneity of treatment response in bronchiectasis clinical trials. *Eur Respir J* 2022; 59: 2100777
- [403] Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J* 2014; 44: 382–393
- [404] Xu L, Zhang F, Du S et al. Inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A meta-analysis. *Pharmazie* 2016; 71: 491–498
- [405] Yang JW, Fan LC, Lu HW et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J* 2016; 10: 731–739

- [406] Lim JU, Hong SW, Ko JH. Efficacy of inhaled ciprofloxacin agents for the treatment of bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13: 1753466619875930
- [407] Xu MJ, Dai B. Inhaled antibiotics therapy for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1753466620936866
- [408] Tejada S, Campogiani L, Sole-Lleonart C et al. Inhaled antibiotics for treatment of adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2021; 90: 77–88
- [409] Sangiovanni S, Morales EI, Fernandez-Trujillo L. Inhaled tobramycin for chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2021; 176: 106283
- [410] Wang S, Zhang A, Yao X. Meta-analysis of efficacy and safety of inhaled ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Intern Med J* 2021; 51: 1505–1512
- [411] Tejada S, Ramirez-Estrada S, Forero CG et al. Safety and Efficacy of Devices Delivering Inhaled Antibiotics among Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 275
- [412] Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 657–665
- [413] Sibila O, Laserna E, Shoemark A et al. Airway Bacterial Load and Inhaled Antibiotic Response in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 33–41
- [414] Chalmers JD, Cipolla D, Thompson B et al. Changes in respiratory symptoms during 48-week treatment with ARD-3150 (inhaled liposomal ciprofloxacin) in bronchiectasis: results from the ORBIT-3 and -4 studies. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000110
- [415] Haworth CS, Shteinberg M, Winthrop K et al. Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: results of PROMIS-I and PROMIS-II, two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 787–798
- [416] Nadig TR, Flume PA. Aerosolized Antibiotics for Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 808–810
- [417] Ilowite JS, Gorbvov JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1445–1449
- [418] Mukhopadhyay S, Staddon GE, Eastman C et al. The quantitative distribution of nebulized antibiotic in the lung in cystic fibrosis. *Respir Med* 1994; 88: 203–211
- [419] Klinger-Strobel M, Lautenschlager C, Fischer D et al. Aspects of pulmonary drug delivery strategies for infections in cystic fibrosis – where do we stand? *Expert Opin Drug Deliv* 2015; 12: 1351–1374
- [420] Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480–4485
- [421] Gorham J, Taccone FS, Hites M. How to Use Nebulized Antibiotics in Severe Respiratory Infections. *Antibiotics-Basel* 2023; 12: 267
- [422] Currie DC, Garbett ND, Chan KL et al. Double-Blind Randomized Study of Prolonged Higher-Dose Oral Amoxicillin in Purulent Bronchiectasis. *Q J Med* 1990; 76: 799–816
- [423] Wu Q, Shen W, Cheng H et al. Long-term macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2014; 19: 321–329
- [424] Shi ZL, Peng H, Hu XW et al. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 28: 171–178
- [425] Gao YH, Guan WJ, Xu G et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90047
- [426] Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29: 80–88
- [427] Wang D, Fu W, Dai J. Meta-analysis of macrolide maintenance therapy for prevention of disease exacerbations in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15285
- [428] Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 493–505
- [429] Ray WA, Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–1890
- [430] Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698
- [431] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 590–615
- [432] Chadha J, Harjai K, Chhibber S. Revisiting the virulence hallmarks of *Pseudomonas aeruginosa*: a chronicle through the perspective of quorum sensing. *Environ Microbiol* 2022; 24: 2630–2656
- [433] Hamed MM, Abdelsamie AS, Rox K et al. Towards Translation of PqsR Inverse Agonists: From In Vitro Efficacy Optimization to In Vivo Proof-of-Principle. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10: e2204443
- [434] Mandal P, Sidhu MK, Donaldson LS et al. Eight-weekly intravenous antibiotics is beneficial in severe bronchiectasis. *QJM* 2013; 106: 27–33
- [435] Hnin K, Nguyen C, Carson KV et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Db Syst Rev* 2015: doi:10.1002/14651858.CD001392.pub3
- [436] Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1974; 54: 358–360
- [437] Bedi P, Sidhu MK, Donaldson LS et al. A prospective cohort study of the use of domiciliary intravenous antibiotics in bronchiectasis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014; 24: 14090
- [438] López-Cortés LE, Ayerbe-García R, Carrasco-Hernández L et al. Outpatient Parenteral Antimicrobial Treatment for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Exacerbations: A Prospective Multicentre Observational Cohort Study. *Respiration* 2019; 98: 294–300
- [439] Lenney W, Edenborough F, Kho P et al. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebuliser in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 9–14
- [440] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58: 1–464
- [441] Stuck BA, Popert U, Beule A et al. S2k-Leitlinie Rhinosinusitis. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-012.html> (abgerufen am: 06.06.2022)
- [442] Guilemany JM, Alobid I, Angrill J et al. The impact of bronchiectasis associated to sinonasal disease on quality of life. *Respir Med* 2006; 100: 1997–2003
- [443] Guilemany JM, Angrill J, Alobid I et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009; 64: 790–797
- [444] Guilemany JM, Angrill J, Alobid I et al. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient's quality of life. *Allergy* 2009; 64: 1524–1529
- [445] Shteinberg M, Nassrallah N, Jrbashyan J et al. Upper airway involvement in bronchiectasis is marked by early onset and allergic features. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00115-2017



- [446] Yang X, Xu Y, Jin J et al. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 655–662
- [447] Sheng H, Yao X, Wang X et al. Prevalence and clinical implications of bronchiectasis in patients with overlapping asthma and chronic rhinosinusitis: a single-center prospective study. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 211
- [448] Pfaar O, Beule AG, Laudien M et al. [Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with monoclonal antibodies (biologics): S2k guideline of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGhNO-KHC), and the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM)]. *HNO* 2023; 71: 256–263
- [449] Mainz JG, Schadlich K, Schien C et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 209–217
- [450] Mainz JG, Schien C, Schiller I et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 461–470
- [451] Mainz JG, Schumacher U, Schadlich K et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis – Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros* 2016; 15: e57–e66
- [452] Albrecht T, Beule AG, Hildenbrand T et al. Cross-cultural adaptation and validation of the 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22) in German-speaking patients: a prospective, multicenter cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279: 2433–2439
- [453] Klimek L, Forster-Ruhrmann U, Becker S et al. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGhNOKHC). *Laryngorhinotologie* 2020; 99: 511–527
- [454] Bachert C, Han JK, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638–1650
- [455] Gevaert P, Omachi TA, Corren J et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595–605
- [456] Kanjanaumporn J, Hwang PH. Effect of Endoscopic Sinus Surgery on Bronchiectasis Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 32: 432–439
- [457] Wang Y, Yang HB. Effects of functional endoscopic sinus surgery on the treatment of bronchiectasis combined with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2016; 136: 860–863
- [458] Clofent D, Alvarez A, Traversi L et al. Comorbidities and mortality risk factors for patients with bronchiectasis. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15: 623–634
- [459] Onen ZP, Gulbay BE, Sen E et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Resp Med* 2007; 101: 1390–1397
- [460] Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J* 2009; 34: 843–849
- [461] Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Resp Med* 2014; 108: 287–296
- [462] Nowinski A, Stachyra K, Szybinska M et al. The influence of comorbidities on mortality in bronchiectasis: A prospective, observational study. *Adv Clin Exp Med* 2021; 30: 1315–1321
- [463] Navaratnam V, Millett ERC, Hurst JR et al. Bronchiectasis and the risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Thorax* 2017; 72: 161–166
- [464] Ozgun Niksarlioglu EY, Ozkan G, Gunluoglu G et al. Factors related to depression and anxiety in adults with bronchiectasis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 3005–3010
- [465] Dudgeon EK, Crichton M, Chalmers JD. "The missing ingredient": the patient perspective of health related quality of life in bronchiectasis: a qualitative study. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 81
- [466] Kelly C, Grundy S, Lynes D et al. Self-management for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD012528
- [467] Schechter MS, Ostrenga JS, Fink AK et al. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 120–126
- [468] Colomo N, Oliveira C, Hernandez-Pedrosa J et al. Validity of Self-rating Screening Scales for the Diagnosis of Depression and Anxiety in Adult Patients With Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021; 57: 179–185
- [469] Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res* 2013; 22: 597–605
- [470] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71: 26–34
- [471] Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chronic Obstr* 2017; 12: 1401–1411
- [472] Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? (vol 12, pg 1401, 2017) *Int J Chronic Obstr* 2019; 14: 245–245
- [473] Traversi L, Miravittles M, Martinez-Garcia MA et al. ROSE: radiology, obstruction, symptoms and exposure – a Delphi consensus definition of the association of COPD and bronchiectasis by the EMBARC Airways Working Group. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00399-2021
- [474] Du QX, Jin JM, Liu XF et al. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2016; 11: e0150532
- [475] Kahnert K, Jorres RA, Kauczor HU et al. Relationship between clinical and radiological signs of bronchiectasis in COPD patients: Results from COSYCONET. *Resp Med* 2020; 172: 106117
- [476] Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J* 2018; 12: 1212–1218
- [477] Sanchez-Munoz G, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R et al. Trend from 2001 to 2015 in the prevalence of bronchiectasis among patients hospitalized for asthma and effect of bronchiectasis on the in-hospital mortality. *J Asthma* 2021; 58: 1067–1076
- [478] Martinez-Garcia MA, Rosa Carrillo D de la, Soler-Cataluna JJ et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 823–831
- [479] Polverino E, De Soyza A, Dimakou K et al. The Association Between Bronchiectasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Am J Respir Crit Care Med* 2024: doi:10.1164/rccm.202309-1614OC
- [480] Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. *J Infect* 2018; 77: 99–106

- [481] Ewig S, Kolditz M, Pletz M et al. [Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention – Update 2021 – Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (OGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (OGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)]. *Pneumologie* 2021; 75: 665–729
- [482] Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; 115: 37–109
- [483] Bilton D, Henig N, Morrissey B et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503–1510
- [484] Bedi P, Cartlidge MK, Zhang Y et al. Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy for bronchiectasis based on bacterial load: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004388
- [485] Hadda V, Chawla G, Tiwari P et al. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure due to Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22: 326–331
- [486] Alzeer AH, Masood M, Basha SJ et al. Survival of bronchiectatic patients with respiratory failure in ICU. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 17
- [487] Agarwal R, Gupta R, Aggarwal AN et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure due to COPD vs other causes: effectiveness and predictors of failure in a respiratory ICU in North India. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 737–743
- [488] Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive Ventilation. *Clin Chest Med* 2016; 37: 711–721
- [489] Amati F, Gramegna A, Contarini M et al. Management of primary ciliary dyskinesia: current practice and future perspectives. *Eur Respir Monogr* 2018; 81: 353–370
- [490] Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 2007; 132: 711–720
- [491] Phua J, Ang YL, See KC et al. Noninvasive and invasive ventilation in acute respiratory failure associated with bronchiectasis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 638–647
- [492] Scala R, Pisani L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180029
- [493] Westhoff M, Neumann P, Geiseler J et al. [Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines – on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine]. *Pneumologie* 2023; doi:10.1055/a-2148-3323
- [494] Dimakou K, Triantafyllidou C, Toumbis M et al. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. *Respir Med* 2016; 116: 1–7
- [495] King P, Holdsworth S, Freezer N et al. Bronchiectasis. *Intern Med J* 2006; 36: 729–737
- [496] Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 729–738
- [497] Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1098–1098
- [498] Lee MK, Kim SH, Yong SJ et al. Moderate hemoptysis: recurrent hemoptysis and mortality according to bronchial artery embolization. *Clin Respir J* 2015; 9: 53–64
- [499] Gopinath B, Mishra PR, Aggarwal P et al. Nebulized vs IV Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest* 2023; 163: 1176–1184
- [500] Takeda K, Kawashima M, Masuda K et al. Long-Term Outcomes of Bronchial Artery Embolization for Patients with Non-Mycobacterial Non-Fungal Infection Bronchiectasis. *Respiration* 2020; 99: 961–969
- [501] Mondoni M, Carlucci P, Cipolla G et al. Long-term prognostic outcomes in patients with haemoptysis. *Respir Res* 2021; 22: 219
- [502] Maleux G, Matton T, Laenen A et al. Safety and Efficacy of Repeat Embolization for Recurrent Hemoptysis: A 16-Year Retrospective Study Including 223 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 502–509
- [503] Lee JH, Kwon SY, Yoon HI et al. Haemoptysis due to chronic tuberculosis vs. bronchiectasis: comparison of long-term outcome of arterial embolisation. *Int J Tuberc Lung D* 2007; 11: 781–787
- [504] Jang EJ, Lee CH, Yoon HI et al. Association between inhaler use and risk of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2015; 20: 1213–1221
- [505] Bock R, Schultz K. Die vier Wege zur Rehabilitation. *PneumoJournal* 2017; 2: 4–6
- [506] Kelly CA, Tsang A, Lynes D et al. 'It's not one size fits all': a qualitative study of patients' and healthcare professionals' views of self-management for bronchiectasis. *BMJ Open Respir Res* 2021; 8: e000862
- [507] Tsang A, Lynes D, McKenzie H et al. Self-management programmes for adult patients with bronchiectasis: a systematic review and realist synthesis. *Disabil Rehabil* 2022; 44: 6939–6948
- [508] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277–1284
- [509] Transitionsmedizin Gfr. S3-Leitlinie: Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin; Langversion 1.1 vom 22.04.2021 (AWMF-Registernummer: 186-001). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/186-001.html> Zugriff: 05.06.2022
- [510] Kuehni CE, Goutaki M, Rubbo B et al. Management of primary ciliary dyskinesia: current practice and future perspectives. *Eur Respir Monogr* 2018; 81: 282–299
- [511] Moss R, Farrant B, Byrnes CA. Transitioning from paediatric to adult services with cystic fibrosis or bronchiectasis: What is the impact on engagement and health outcomes? *J Paediatr Child Health* 2021; 57: 548–553
- [512] Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 153–178
- [513] Elborn JS, Bell SC, Madge SL et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 420–428
- [514] Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901208
- [515] Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH 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. *N Engl J Med* 1994; 331: 637–642
- [516] Koletzko B, Cremer M, Flothkotter M et al. Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy – Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start – Young Family Network. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1262–1282
- [517] Munro NC, Currie DC, Lindsay KS et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994; 49: 684–687
- [518] Sha YW, Ding L, Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl* 2014; 16: 101–106
- [519] Naehrlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J et al. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie.

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-023.html> (abgerufen am: 05.06.2022)

- [520] Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. und Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung. *medgen* 2018; 30: 469–522
- [521] Ashcroft A, Chapman SJ, Mackillop L. The outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis: a UK population-based descriptive study. *BJOG* 2020; 127: 1696–1703
- [522] Reynaud Q, Rousset Jablonski C, Poupon-Bourdy S et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. *J Cyst Fibros* 2020; 19: 80–83
- [523] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. und Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e. V.. Die vaginale Geburt am Termin. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-083.html> (abgerufen am: 05.06.2022)
- [524] Elkus R, Popovich JJr. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13: 555–565
- [525] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: (Suppl. 01): S2–32
- [526] Kroon M, Akkerman-Nijland AM, Rottier BL et al. Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with Cystic Fibrosis – An update. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 17–25
- [527] Statistisches Bundesamt (Destatis). Drei von vier Müttern in Deutschland waren 2019 erwerbstätig. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21\\_N017\\_13.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21_N017_13.html) (abgerufen am: 05.06.2021)
- [528] Mc Veigh C, Reid J, Larkin P et al. Palliative care for people with non-malignant respiratory disease and their carers: a review of the current evidence. *J Res Nurs* 2019; 24: 420–430
- [529] Simon ST, Pralong A, Radbruch L et al. The Palliative Care of Patients With Incurable Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 116: 108–115
- [530] Mc Veigh C, Reid J, Hudson P et al. The experiences of palliative care health service provision for people with non-malignant respiratory disease and their caregivers: an all-Ireland study. *J Adv Nurs* 2014; 70: 687–697
- [531] Neo HY, Yap CW, Teo LM et al. Palliative Rehabilitation Improves Health Care Utilization and Function in Frail Older Adults with Chronic Lung Diseases. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 2478–2485 e2471
- [532] Reipas KM, Grossman DL, Lock K et al. Examining the Characteristics of Patients With Non-Malignant Lung Disease at the Time of Referral to An Inter-Professional Supportive Care Clinic. *Am J Hosp Palliat Care* 2021; 38: 1329–1335
- [533] Aksamit TR, Emery EJ, Basavaraj A et al. The 6th World Bronchiectasis and Nontuberculous Mycobacteria Conference Abstract Presentations. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2023; 10: 450–516
- [534] Chalmers JD, Aksamit T, Aliberti S et al. World Bronchiectasis Day 2022. *Eur Respir J* 2022; 59: 2201249
- [535] Chalmers JD, Aliberti S, Altenburg J et al. Transforming clinical research and science in bronchiectasis: EMBARC3, a European Respiratory Society Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J* 2023; 61: 2300769
- [536] Dhar R, Singh S, Talwar D et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1269–e1279
- [537] Schaupp L, Addante A, Voller M et al. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on sputum viscoelastic properties, airway infection and inflammation in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2023; 62: 2202153
- [538] Shoemark A, Griffin H, Wheway G et al. Genome sequencing reveals underdiagnosis of primary ciliary dyskinesia in bronchiectasis. *Eur Respir J* 2022; 60: 2200176
- [539] Simon S, Joean O, Welte T et al. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 230034
- [540] Lommatzsch M, Buhl R, Canonica GW et al. Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 96–99