

Bronchiektasen: viele Therapien, schwache Evidenzen

Eine Reihe von Fragen bleiben mangels Studien offen

Patienten mit Bronchiektasen benötigen oft ein Leben lang ärztliche Hilfe, zumindest wenn eine der häufigen Infektionen ihnen das Leben schwer macht. In einem Übersichtsartikel haben Nick H.T. ten Hacken und Kollegen im «British Medical Journal» (BMJ) die verschiedenen Therapieoptionen unter die Lupe genommen.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Drei Symptome sind es, mit denen es an Bronchiektasen leidende Menschen vor allem zu tun haben: chronischer produktiver Husten, Wheeze und Dyspnoe. Bei jeder Infektion verschlimmern sich die Grundsymptome, und es stellen sich Zeichen der Pneumonie ein. Gelegentlich gesellt sich eine Hämoptysis dazu, wenngleich die ausgeworfenen Blutmenngen zumeist gering sind.

Die moderne klinische Definition orientiert sich an zwei Kriterien: dem purulenten Sputum und den im Röntgenbild erkennbaren erweiterten und verdickten Luftwegen. Die klinische Verdachtsdiagnose kann letztlich durch ein Computertomogramm abgesichert werden. Ist die Diagnose von Bronchiektasen einmal gestellt, richtet sich der Blick auf die Ursachen, vor allem natürlich auf die beeinflussbaren. Früher waren gehäufte Lungeninfektionen in der Kindheit ein wichtiger Ursprung, mit der modernen Antibiotikatherapie hat dieser Faktor aber an Bedeutung eingebüsst. Intrinsische Faktoren sind dagegen viel häufiger anzutreffen. Eine britische Studie mit 150 Patienten mit Bronchiektasen kam zu dem Schluss, dass gut die Hälfte der Fälle idiopathisch waren, knapp ein Drittel postinfektiös. Seltene Ursachen sind unter anderem Immundefekte, Aspergillose, ziliäre Dysfunktion und zystische Fibrose. Bronchiektasen bei Mukoviszidose sind aber ausdrücklich nicht Gegenstand des BMJ-Artikels.

Merksätze

- Die Symptome von Bronchiektasen sind: Husten, Wheeze und Dyspnoe. Wiederholte Infektionen können das Bild bestimmen.
- Akute Exazerbationen sollten mit einem kurzen Antibiotikazyklus behandelt werden.
- Treten sehr häufig Exazerbationen auf, kann eine verlängerte Therapie mit inhalativen Antibiotika angezeigt sein.
- Die Bedeutung von Mukolytika, Entzündungshemmern und Bronchodilatoren ist nicht abschliessend geklärt.
- Operative Resektionsverfahren kommen in besonders schweren Fällen in Betracht, sofern die Bronchiektasen lokal eingrenzbar sind.

Welche Therapieoptionen gibt es?

Grundsätzlich gibt es pharmakologische und nicht pharmakologische Therapien im Angebot. Ihr Stellenwert soll im Folgenden zusammengefasst werden.

Antibiotika

werden bei einer akuten Infektion eingesetzt, um Exazerbation vorzubeugen. Im Allgemeinen hängt der Erfolg von der Schwere der Erkrankung ab. Bei leichter und mittlerer Ausprägung kann es gelingen, mithilfe von Antibiotika die Luftwege zu sanieren, in schweren Fällen bleibt meist eine chronische Besiedlung bestehen. In diesen Fällen sind Antibiotika mit starker Penetrationskraft erforderlich, da hohe Konzentrationen von Bakterien sich im Schleim befinden und zudem die verdickte Bronchialwand die Verfügbarkeit der Medikamente im Bronchiallumen beeinträchtigen kann. Diesbezüglich gute Antibiotika sind Makrolide und Quinolone. *Pseudomonas aeruginosa* wird allerdings nicht selten schon nach zwei oder drei Kuren gegen die Medikamente resistent. Patienten, denen es sehr schlecht geht oder bei denen die ambulante Antibiotikatherapie

fehlschlägt, sollten in ein Spital eingewiesen werden, um intravenös behandelt zu werden.

Treten immer wieder Rezidive auf, kommt nach Meinung der Autoren grundsätzlich eine prophylaktische Antibiotikatherapie in Betracht. Die Langzeiteinnahme von Antibiotika bei purulenten Bronchiektasen wurde gerade in einer Metaanalyse unter die Lupe genommen. 6 Studien mit 302 Patienten kamen in die Auswertung. Die Ergebnisse von 5 Studien waren in einem Punkt positiv: Es wird weniger Sputum produziert, und dieses ist weniger eitrig. Allerdings konnte kein Einfluss auf die Exazerbationsrate ermittelt werden, ebenso wenig verbessert sich die Lungenfunktion, auch die Sterblichkeit bleibt unbeeinflusst.

Im Gegensatz dazu kam eine andere Studie zu einem besseren Ergebnis: In einer kontrollierten Untersuchung wurde 500 mg Azithromycin (Zithromax® und Generika) zweimal wöchentlich 30 Patienten über sechs Monate verabreicht. Die Lungenfunktion veränderte sich zwar nicht, es sank jedoch die Zahl der Exazerbationen. Die Antibiotikainhalation über einen Vernebler hat offenbar ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil. Gentamycin 40 mg zweimal täglich inhaliert über drei Tage verbesserte in einer Studie die Sputumproduktion, die Neutrophilenaktivität im Sputum, die Atemwegsobstruktion und die Leistungsfähigkeit der Patienten. In der Schweiz ist Gentamicin nicht zur Inhalation verfügbar. Das Aminoglykosid Tobramycin (TOBI®) 300 mg, über vier Wochen zweimal täglich inhaliert, eradizierte *Pseudomonas aeruginosa* bei jedem dritten Patienten und brachte bei fast zwei Dritteln eine Linderung. Ob die Influenzaimpfung bei Bronchiektasenpatienten einen besonderen Nutzen verspricht, ist bis heute unklar. Es gibt hierzu keine Untersuchungen.

Mukolytika

Ein wichtiges Ziel von Mukolytika ist es, die Schleim-Clearance zu verbessern. In einer Studie wurde Bromhexin (Bisolvon®, Solvolin®) in einer Dosis von 30 mg dreimal täglich während einer akuten Exazerbation verabreicht – zusätzlich zu den obligatorischen Antibiotika. Dies hatte zum Effekt, dass die Patienten deutlich weniger Sputum produzierten und dieses leichter abhusten konnten. Auch die auskultatorischen Befunde zeigten die verbesserte Situation an.

In einer anderen Studie wurde über einen Vernebler humane DNase (2,5 mg Pulmocyme®) zweimal pro Tag über zwei Wochen verabreicht. Das Ergebnis war ernüchternd: keine Verbesserung in der Spirometrie, keine Linderung der Dyspnoe, kein Einfluss auf die Lebensqualität. In einer anderen plazebokontrollierten Studie inhalierten 349 Patienten mit idiopathischen Bronchiektasen das Medikament über 24 Wochen. Die Ergebnisse fielen ähnlich schlecht aus. Anders als bei Patienten mit zystischer Fibrose taugt DNase hier offenbar nicht.

Eine vielversprechende neue Alternative ist inhalierbares Mannitol (noch nicht im Handel). Es sorgt für einen Einstrom von Flüssigkeit in das Sputum und schafft dadurch offenbar eine verbesserte mukoziliäre Clearance. Erste klinische Studien

sind positiv verlaufen. Allerdings, vermerken die Autoren, sei das letzte Wort hier noch nicht gesprochen. Derzeit fehlen nämlich noch Langzeitstudien, um schlüssige Aussagen über Wirksamkeit und Sicherheit machen zu können.

N-Acetylcystein (z.B. Fluimucil®) unterziehen die BMJ-Autoren keiner weitergehenden Betrachtung. Sie sehen die Wirksamkeit derzeit als ungeklärt an.

Entzündungshemmende Medikamente

Es ist zu erwarten, dass inhalative Kortikosteroide die Atemwegsobstruktion bei Bronchiektasepatienten wie bei Asthmatikern beheben können. Allerdings ergab ein systematisches Review, dass sich die Lungenfunktion unter dieser Medikation nicht nennenswert verbessert. Bestätigung fanden die Erkenntnisse auch in einer vor Kurzem bei 86 Patienten durchgeführten randomisierten Studie. Die Patienten inhalierten über zwölf Monate zweimal täglich Fluticason 500 µg. Zwar wurde unter dieser Therapie nachweislich weniger Sputum produziert (verglichen mit einer Plazeboinhalation), die Lungenfunktion, die Exazerbationsrate und die Purulenz des Sputums änderten sich aber nicht signifikant. Systemische Kortikosteroide dürften nach Meinung der Autoren wirksamer sein, sind aber – anders als bei zystischer Fibrose – bei Bronchiektasepatienten nicht untersucht.

Dasselbe gilt auch für Leukotrienrezeptorantagonisten. Auch hierzu fehlen Studien. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) haben eine nachweisbare Wirkung auf Entzündungszellen, etwa auf die Funktion der Neutrophilen, aber klinisch sind bis heute noch keine Erfolge zu vermelden.

Etwas günstiger könnte es dagegen für Makrolide ausgehen, die nicht nur antibiotisch, sondern auch antiinflammatorisch wirksam sind. Sie scheinen auch bei Patienten mit Bronchiektasen günstige Effekte zu haben, allerdings gibt es erst wenige kleine Studien in dieser Indikation.

Bronchodilatoren

Der Mechanismus der expiratorischen Atemwegsobstruktion ist bei Bronchiektasen unklar. Es hat den Anschein, dass die Überproduktion von Schleim, die Veränderungen der Bronchialwand, die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur dabei eine Rolle spielen. Häufig sind auch bronchiale Hyperreagibilität und Obstruktion, die auf Bronchodilatoren ansprechen. Allerdings kommen auch COPD und Asthma gleichzeitig mit Bronchiektasen vor. Somit bleibt nach Auffassung der Autoren unklar, ob die obstruktiven Symptome tatsächlich von den Bronchiektasen herrühren. Wie auch immer die Zusammenhänge sein mögen, jedenfalls erhalten die Patienten oft Bronchodilatoren. Allerdings gibt es bis heute keine zuverlässigen Studien mit kurz und lang wirksamen Bronchodilatoren, jedenfalls keine von hoher Qualität, beklagen die Autoren.

Nichtpharmakologische Massnahmen

Es gibt eine Reihe von aktiven und passiven krankengymnastischen Techniken, die auch breite Verwendung finden.

Die Literatur ist aber nach Darstellung der BMJ-Autoren zurzeit noch unübersichtlich. Nach modernen Evidenzkriterien lässt sich allgemein momentan weder zu- noch abraten. Wenn die Bronchiektasen lokalisierbar sind und der Patient erheblich beeinträchtigt ist, kann eine Resektion durchgeführt werden. Die einschlägigen Studien entsprechen allerdings nicht den heute üblichen Standards. In die grösste Fallkontrollstudie wurden Patienten nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen eingeschlossen: Pneumektomie in 190 Fällen, Lobektomie in 202 Fällen, Bilobektomie in 23 Fällen und Lobektomie mit segmentaler Resektion in 72 Fällen. Die Mortalität betrug 3,5 Prozent, 71 Prozent der Studienteilnehmer hatten keine Symptome während des Follow-ups, das vier Monate bis zehn Jahre betrug.

Fazit

Viele Einzelfragen zur Therapie von Bronchiektasen bleiben vorläufig mangels geeigneter Studien schlecht beantwortbar. Immerhin gilt als allgemeiner Konsens, dass die Patienten bei akuter Exazerbation eine kurze Antibiotikatherapie benötigen. Der Stellenwert von Mukolytika, antiinflammatorischen Medikamenten, physikalischer Therapie/Krankengymnastik ist in der Routinetherapie bis anhin unsicher. Operationen kommen in schweren Einzelfällen in Betracht. ■

Nick HT ten Hacken et al.: Treatment of bronchiectasis in adults. BMJ 2007; 335: 1089-1093.

Interessenkonflikte: Die Autoren deklarieren, keine Interessenkonflikte zu haben.

Uwe Beise

BEKANNTMACHUNG

Fortbildungsveranstaltung

15. Forum Medizin und Umwelt: Klinische Umweltmedizin

Donnerstag, 24. April 2008, Hotel Arte Olten, 10 bis 17 Uhr

PatientInnen, die als Ursache für ihre körperlichen Beschwerden Umweltbelastungen vermuten, erwarten in erster Linie eine seriöse Abklärung ihrer Leiden. Es ist ihnen ein Anliegen, ernst genommen zu werden.

Am diesjährigen Forum werfen wir den Blick darauf, wie dieser Problematik in verschiedenen Ländern Europas begegnet wird und wo die Lösungsansätze liegen.

In der Schweiz ist Anfang Jahr das Pilotprojekt der Ärztinnen und Ärzte für Umweltschutz (AefU) «Umweltmedizinisches Beratungsnetz» gestartet: Es steht offen für alle Hilfesuchenden sowie behandelnde ÄrztInnen, die PatientInnen überweisen möchten. Die Bedürfnisse der PatientInnen werden – vermittelt durch die telefonische

Anlaufstelle – regional durch die «NetzärztInnen» abgedeckt. Wie das konkret gehandhabt wird und welche Abklärungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, erfahren Sie am Forum.

Ausgewiesene ExpertInnen aus verschiedenen Fachdisziplinen (Allergologie, Pneumologie, Psychologie/Psychiatrie und Neurologie) vermitteln die neuesten Erkenntnisse im Zusammenhang mit Umwelt und Gesundheit und stellen konkrete Fälle vor. Sie werden dieses Fachwissen in Ihren Praxisalltag integrieren können, Sie und Ihre PatientInnen werden davon profitieren.

Wir laden Sie herzlich ein und freuen uns, Sie in Olten begrüßen zu dürfen.

Programm

- 09.45 Empfang, Registration, Kaffee
- 10.15 Begrüssung
- 10.20 Umweltmedizin und Umweltanalytik – Anstrengungen in verschiedenen europäischen Ländern, Ralph Baden
- 11.05 Erfahrungen einer Umweltberatungsstelle in Deutschland, Joachim Mutter
- 11.50 Umweltmedizinisches Beratungsnetz – Pilotprojekt der Ärztinnen und Ärzte für Umweltschutz. Bernhard Aufderegg, Yvonne Gilli
- 12.30 Mittagessen (Stehlunch)
- 13.30 Klinische Umweltmedizin: Was kann die Allergologie beitragen? Andreas J. Bircher
- 14.15 Lunge und Umwelt, Thomas Rothe
- 15.00 Kaffeepause
- 15.15 Psychiatrisch-psychodynamische Ergebnisse aus der Basler-Studie 2000-2003, Pia Heller
- 16.00 Klinische und neurobiologische Befunde bei PatientInnen mit subjektiver Elektrosensibilität – Erkenntnisse für das Krankheitsverständnis, Michael Landgrebe
- 16.45 Schlussdiskussion, Moderation: Rita Moll, Bernhard Rüetschi

Anmeldung bis 14.4.2008 an:

MEDIZIN UND UMWELT, Postfach 111, 4013 Basel
Tel. 061-322 49 49, Fax 061-383 80 49, E-Mail: info@aefu.ch

Kosten

Fr. 100.- AefU-Mitglieder, Fr. 120.- Nicht-Mitglieder (inkl. Stehlunch und Pausenverpflegung)

Tagungsort

Hotel Arte, Riggensbachstrasse 10, 4600 Olten
Tel. 062-286 68 00

Auskünfte

Medizin und Umwelt, Postfach 111, 4013 Basel
Tel. 061-322 49 49, Fax 061-383 80 49, E-Mail: info@aefu.ch

Credits

SGAM Credits: Volle Fortbildungsdauer anrechenbar
SGIM: Anerkannt

Sponsoren: Abbott, AstraZeneca, Biomed, Essex Chemie, Mepha, Mundipharma, Roche, Takeda