Redaktion

C. Geßner, Leipzig
O. Karg, Gauting
H. Olschewski, Graz

CrossMark

Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

J. Prattes¹ · H. Flick²

¹ Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz, Graz, Österreich

² Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz, Graz, Österreich

Chronische Infektionen der Lunge

Schwerpunkt: Chronische *Aspergillus*- und *Pseudomonas*-Infektionen

Zusammenfassung

Bei den chronischen Infektionen der Lunge stehen *Aspergillus*- und *Pseudomonas*-Infektionen ganz im Vordergrund. Sie betreffen allerdings fast ausschließlich Patienten mit relevanten Vor- oder Grunderkrankungen und erhielten in der Vergangenheit nur eingeschränkte Beachtung. Dabei sind sie häufiger, als früher angenommen, und mit einer relevanten Morbidität und Mortalität assoziiert. Bei der Diagnosestellung müssen für beide Entitäten spezifische mikrobiologische bzw. laborchemische, radiologische und klinische Faktoren betrachtet werden. Die therapeutischen Konzepte sind in Leitlinien detailliert formuliert, in fast allen Fällen jedoch langwierig, kostspielig und komplex.

Schlüsselwörter

Chronische nekrotisierende pulmonale Aspergillose · Antifungale Therapie · Azole · Antibiotika · Makrolide

Chronische Lungeninfektionen sind oft langsam progrediente, symptomatische und über mindestens 8 Wochen andauernde Infektionen

Immunkompetenz und -toleranz des Individuums sind für die Pathogenese von schimmelpilzassoziierten Erkrankungen entscheidend

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die Bedeutung von chronischen pulmonalen *Aspergillus*- und *Pseudomonas*-Infektionen.
- wissen Sie, bei welchen Patienten sie beim Nachweis von *Aspergillus* oder *Pseudomonas* weiterführende Diagnostik veranlassen sollten.
- kennen Sie für die chronisch pulmonale Aspergillose (CPA) die unterschiedlichen Manifestations- und Verlaufsformen, die diagnostischen Kriterien sowie die therapeutischen Möglichkeiten.
- wissen Sie mehr über die chronische *Pseudomonas*-Infektion, über deren Bedeutung bei Patienten mit Bronchiektasen und dass der Erreger nach den aktuellen Leitlinien der European Respiratory Society (ERS) behandelt werden sollte.

Hinführung

Im Vergleich zu den akuten respiratorischen Infektionen (z. B. Bronchitis, Pneumonie) ist der Begriff „chronische Lungeninfektion“ weniger gut definiert. Aus unserer Sicht handelt es sich um langsam progrediente, symptomatische Infektionen mit einer Krankheitsdauer von mindestens 8 Wochen. In den letzten Jahren rückten chronische *Aspergillus*- und *Pseudomonas*-Infektionen zunehmend in den Fokus des klinischen und wissenschaftlichen Interesses. Im Gegensatz zu anderen chronischen Infektionen wie **Mykobakteriosen** betreffen sie fast ausschließlich Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen.

Chronische *Aspergillus*-Infektionen der Lunge

Aspergillus – ein ubiquitärer und meist harmloser Schimmelpilz

Aspergillen sind ubiquitär in der Natur vorkommende fakultativ pathogene Schimmelpilze, deren Sporen von allen Menschen regelmäßig inhaliert werden. Die Immunkompetenz und -toleranz des Individuums spielen bei der Pathogenese von *Aspergillus*-assoziierten Erkrankungen eine zentrale Rolle. Bei den meisten Menschen ist die Inhalation vollkommen harmlos. Sie kann bei immunkompetenten Menschen allenfalls zu IgE-vermittelten obstruktiven (*Aspergillus*-Asthma und allergische bronchopulmonale Aspergillose) oder IgG-vermittelten **interstitiellen Lungenerkrankungen** führen (Hypersensitivitätsbronchiolitis und -pneumonie). Bei diesen Erkrankungen liegt aber keine Infektion im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr eine überschießende immunologische Reaktion auf ein inhalatives organisches Antigen vor.

Chronic infections of the lungs. Focal point: chronic *Aspergillus* and *Pseudomonas* infections

Abstract

In chronic infections of the lungs *Aspergillus* and *Pseudomonas* infections are in the foreground; however, they affect nearly exclusively patients with relevant predisposing medical conditions or chronic underlying diseases. In the past both infections were underestimated and partly neglected, even though they are associated with significant morbidity and mortality. Specific microbiological or serological tests as well as radiological and clinical factors have to be critically interpreted to make the correct diagnosis. Treatment recommendations are evidence-based and have been published in international guidelines; however, in practically all cases treatment is tedious, expensive and complex.

Keywords

Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis · Antifungal agents · Azoles · Antibiotics · Macrolides

Tab. 1 Formen der chronisch pulmonalen Aspergillose (CPA). (Nach [2])

Aspergillusknötchen	Seltene Form der CPA, welche sich durch einzelne oder multiple meist solide, manchmal kavitätäre, unter 3 cm im Durchmesser haltende Läsionen präsentiert. Diese sind CT-morphologisch kaum von inzipienten Lungenkarzinomen, Tuberkulomen oder Rheumaknoten zu unterscheiden und daher fast immer Zufallsbefunde (Abb. 2a)
Einfaches (unkompliziertes) Aspergillom	Singuläre pulmonale Kaverne, welche ein Aspergillom (Pilzball) beinhaltet und radiologisch über zumindest 3 Monate nicht progredient ist (Abb. 2b). Viele Patienten sind asymptomatisch oder beklagen nur milde Symptome
CCPA	Häufigste Form der CPA, definiert als eine oder mehrere symptomatische pulmonale Kavernen, welche ein Aspergillom oder sonstiges irreguläres Material enthalten können (oder auch nicht), mit radiologischer Progression innerhalb von 3 Monaten (z. B. neue Kavernen, zunehmende Infiltrate um die Kavernen oder zunehmende Fibrose; Abb. 2d)
CFPA	Ausgeprägte CPA-assoziierte fibrotische Veränderungen, welche zumindest zwei Lungenlappen betreffen und zu einem signifikanten Verlust der Lungenfunktion und der Lebensqualität führen. Die CFPA entsteht in der Regel aus einer CCPA (Abb. 2c)
SAIA	Die SAIA ist die einzige CPA-Form, bei der in der Histologie ein gewebeinvasives Pilzwachstum (Hyphen) beobachtet werden kann, und somit bereits eine Form der invasiven Aspergillose. Die radiologische Präsentation ähnelt der CCPA (Kavernen, Knoten, abszedierende Konsolidierungen), die Veränderungen sind jedoch innerhalb von 1–3 Monaten deutlich progredient. Betroffen sind vor allem Patienten mit einer bereits moderat immunsupprimierenden Grunderkrankung (wie Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Mangelernährung) bzw. immunsupprimierenden Therapie (Abb. 2d)

CCPA chronisch kavitätäre pulmonale Aspergillose („chronic cavitary pulmonary aspergillosis“), CFPA chronisch fibrosierende pulmonale Aspergillose, SAIA subakut invasive Aspergillose, CT Computertomographie

Im Gegensatz dazu kann die gleiche Sporenexposition bei schwer immunsupprimierten Patienten (z. B. bei prolongierter Neutropenie, intensiver immunsuppressiver Therapie oder bei schwer kranken Intensivpatienten) zu lebensbedrohlichen akuten **invasiven Aspergillosen** (auf die in diesem Artikel nicht weiter eingegangen werden soll) führen. Bei weniger schwer immunsupprimierten Patienten, die jedoch unter chronisch strukturellen Lungenkrankheiten leiden, kann sich eine langsam progrediente CPA entwickeln.

Formenkreis der chronisch pulmonalen Aspergillosen

Die CPA betrifft ausschließlich Patienten mit vorbestehenden pathologischen Lungengerüstveränderungen, wie z. B. **Emphysem**, **Bronchiektasen**, **Kavernen**, und aktiven bzw. durchgemachten Lungenerkrankungen, wie z. B. **Mykobakteriose**, chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Sarkoidose Stadium III–IV, Lungenkarzinom oder Zustand nach Lungenresektionen [1]. Im Gegensatz zur invasiven Aspergillose liegt bei diesen Patienten keine schwere Störung des Immunsystems vor. In vielen Fällen trifft es jedoch Menschen mit einer leicht bis moderat immunsupprimierenden Grunderkrankung oder Therapie. Global gesehen ist die tuberkuloseassoziierte CPA die häufigste Form (schätzungsweise 373.000 Fälle weltweit pro Jahr; [2]). Das klinische Bild ist variabel, asymptomatische Verläufe selten. Die meisten Patienten leiden unter langsam progredienten Schmerzen, thorakalem Engegefühl, Husten, Luftnot, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und in 12–43 % an **Hämoptysen** [2].

Unter dem Begriff der CPA werden verschiedene Entitäten von chronischen *Aspergillus*-Erkrankungen subsummiert: Das einfache **Aspergillom**, der **Aspergillusknötchen**, die **chronisch kavernöse pulmonale Aspergillose** („chronic cavitary pulmonary aspergillosis“; CCPA), die **chronisch fibrosierende pulmonale Aspergillose** (CFPA) und die **subakut invasive Aspergillose** (SAIA). Tab. 1 sowie Abb. 1 und 2 geben einen Überblick über die verschiedenen CPA-Formen.

Ein Übergang aller CPA-Formen in eine invasive, lebensbedrohliche Aspergillose ist vor allem dann möglich, wenn die betroffenen Patienten – aus welchen Gründen auch immer – eine stärkere immunsuppressive Therapie benötigen. Vor allem längerfristige, hochdosierte **Glukokortikoidtherapien** sind hierfür ein relevanter Risikofaktor [4].

Merke. Die CPA betrifft vor allem leicht bis moderat immunsupprimierte Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen.

Bei weniger schwer immunsupprimierten Patienten mit chronisch strukturellen Lungenkrankheiten können die Sporen eine CPA auslösen

Die CPA betrifft vor allem leicht bis moderat immunsupprimierte Patienten

Die tuberkuloseassoziierte CPA ist weltweit die häufigste Form

Bei stärkerer immunsuppressiver Therapie können alle CPA-Formen in eine invasive, lebensbedrohliche Aspergillose übergehen

Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung unterschiedlicher Formen der chronischen pulmonalen Aspergilliose (CPA) und Korrelation mit Immunschwäche und Symptomatik. CCPA chronisch kavertäre pulmonale Aspergilliose, CFPA chronisch fibrosierende pulmonale Aspergilliose, SAIA subakut invasive Aspergilliose. (Adaptiert nach [2])

Diagnose der CPA

Für die Diagnose einer CPA sollten entsprechend der aktuellen Empfehlung der ESCMID/ERS (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Respiratory Society) von 2016 folgende vier Kriterien erfüllt sein [4]:

- CPA-typische Veränderungen in der Thorax-Computertomographie (CT) nachweisbar (Kavernen oder noduläre Veränderungen)
- Indirekter oder direkter Erregernachweis
- Ausschluss alternativer Diagnosen (wichtigste Differenzialdiagnosen: Mykobakteriosen, einschmelzende Malignome/Metastasen, Vaskulitiden, Rheumaknoten)
- Bestehen der Erkrankung seit mindestens 3 Monaten

Die Bildgebung der Wahl stellt das Thorax-CT mit Kontrastmittel dar. Es ist sensitiv und stellt detailliert Ausmaß sowie Lokalisation der CPA dar, was für die weitere Therapie entscheidend sein kann. Finden sich im CT CPA-verdächtige Läsionen, bedarf es im nächsten Schritt eines direkten oder indirekten *Aspergillus*-Nachweises.

Als diagnostische Methode der Wahl für den indirekten Erregernachweis gilt der serologische Nachweis von *Aspergillus-fumigatus*-IgG-Antikörpern. Kommerzielle **IgG-Assays** weisen dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität von 84–93 % und 91–99 % auf [5]. Antikörpertiter sind darüber hinaus zur Überwachung des Therapieverlaufs geeignet [4]. Unter Therapie sollten die Antikörper langsam rückläufig sein. Ein Anstieg unter Therapie ist in jedem Fall verdächtig auf ein Therapieversagen. Bei einer *Aspergillus*-Kolonisation ohne begleitende Infektion sind die Antikörper in der Regel negativ (oder allenfalls leicht erhöht), was zu einer Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion verwendet werden kann [6]. Bleiben die indirekten Erregernachweise negativ und besteht weiterhin der Verdacht auf eine CPA, stehen direkte Erregernachweise zur Verfügung.

Der direkte Erregernachweis erfordert eine gezielte **bronchoalveoläre Lavage** (BAL) oder eine **Biopsie** des suspekten Lungenareals mit anschließender mikroskopischer, mikrobiologischer

Für die CPA ist das Thorax-CT mit Kontrastmittel die Bildgebung der Wahl

Mit dem serologischen Nachweis von *Aspergillus-fumigatus*-IgG-Antikörpern lässt sich der Erreger indirekt nachweisen

Bei negativem indirektem Erregernachweis und bestehendem CPA-Verdacht hilft der direkte Erregernachweis

Abb. 2 ▲ Subgruppen der chronischen pulmonalen Aspergillose (CPA). **a** Aspergillusknötchen (aus [3]). **b** Einfaches Aspergillom bei einem Patienten mit Tuberkulose. **c** Chronisch fibrosierende Aspergillose (CFPA) nach schwerer Pneumonie. **d** Chronisch kavitätäre Aspergillose (CCPA) bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Übergang in eine subakut invasive Aspergillose (SAIA)

und histologischer Aufarbeitung. Sputumproben sind für die CPA-Diagnostik wegen zu geringer Spezifität und Sensitivität ungeeignet. Der direkte mikroskopische Nachweis von Hyphen in einer BAL-Probe oder einer Biopsie hat bereits eine hohe diagnostische Wertigkeit. BAL-Proben sollten darüber hinaus auf speziellen Pilznährmedien kultiviert werden, um eine bessere diagnostische Ausbeute zu erreichen. Ein Vorteil des kulturellen Nachweises ist die Möglichkeit der **Resistenztestung** und **Speziesidentifikation**, beides wichtige Methoden, um die lokale Epidemiologie im Auge behalten zu können. Bei negativen IgG-Antikörpern aber kulturellem *Aspergillus*-Nachweis sollte die Diagnose einer CPA in Frage gestellt werden, da der alleinige kulturelle Nachweis unspezifisch sein kann (Selbiges gilt für positive PCR-Ergebnisse). Der **Galaktomannan-(GM-)Antigentest** mittels BAL ist eine weitere wichtige Methode zum direkten Erregernachweis. Der GM-Antigentest weist als **ELISA** (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) Bestandteile der Zellwand von sich replizierenden Aspergillen nach. Nur wenige Studien haben bis dato den diagnostischen Stellenwert des GM-Antigentests bei CPA untersucht. In einer rezenten Studie zeigte der BAL-GM-Test eine Sensitivität von 77,8 % und eine Spezifität von 90,0 % bei einem Cut-off-Wert von 0,5 ODI („optical density index“, [7]). Im Gegensatz zur akuten angioinvasiven Aspergillose bei neutropenen Patienten [8] ist die Sensitivität des GM-Antigentests im Serum bei der CPA sehr beschränkt. Lediglich Sensitivitätswerte zwischen 14 und 38 % wurden berichtet [9, 10]. Eine etwas bessere Performance findet sich lediglich bei CPA-Patienten mit SAIA oder Hämoptysen, da durch Gefäßarrosionen Pilzanteile über den Blutstrom verschleppt werden und somit im Serum detektiert werden können [10]. Der **β -D-Glucan-Test**, ein nahezu panfungaler Test, zeigt in der BAL bei CPA-Patienten ebenso wie bei Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose eine schlechte Spezifität [7, 11]. Dies liegt daran, dass 1,3- β -D-Glucan in den Zellwänden der meisten Pilze vorkommt und somit auch Kommensalen der respiratorischen Mukosa (wie z. B. *Candida*) von diesem Test erfasst werden. Eine quantitative PCR-Analyse kann auch als direkter Erregernachweis dienen, wird aus methodischen Gründen aber weniger stark als die oben genannten Methoden empfohlen [4].

Der direkte mikroskopische Nachweis von Hyphen in einer BAL oder Biopsie-Probe hat eine hohe diagnostische Wertigkeit

Bei der CPA ist die Sensitivität des GM-Antigentests im Serum sehr beschränkt

Für die meisten CPA-Formen basiert die Therapie auf Antimykotika aus der Klasse der Triazole

Wegen seiner fehlenden *Aspergillus*-Aktivität kann Fluconazol nicht in der CPA-Therapie eingesetzt werden

Für die Dauer der Therapie werden mindestens 6 Monate oder mehr empfohlen

Die Entscheidung zur chirurgischen Intervention wird immer unter gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen

Merke. Für die Diagnose der CPA sind das CT-Thorax, *Aspergillus-fumigatus*-IgG-Antikörper und der Ausschluss alternativer Diagnosen von besonderer Bedeutung.

Therapie der CPA

Die Therapie der Wahl für die meisten Formen der CPA stellen die Antimykotika aus der Klasse der Triazole dar. Andere ebenfalls *Aspergillus*-aktive Substanzen wie die Echinocandine oder die Polyene sind leider nur als intravenöse Therapieformen vorhanden. Itraconazol und Voriconazol sind die Antimykotika der ersten Wahl laut den europäischen und amerikanischen CPA-Leitlinien [4, 12]. Posaconazol wäre eine mögliche Alternative z. B. bei Unverträglichkeiten, erhält in den ESMICD-Leitlinien jedoch nur eine BII-Empfehlung [4]. Fluconazol kann aufgrund seiner fehlenden *Aspergillus*-Aktivität nicht in der CPA-Therapie eingesetzt werden. Isavuconazol, das neueste Azol-Derivat, wäre eine sinnvolle Therapiealternative z.B. bei Therapieversagen oder Unverträglichkeiten auf die Erstlinien-Antimykotika. Im Vergleich zu Voriconazol zeigt es bei der invasiven Aspergillose gleich gute Wirksamkeit, bei zusätzlich etwas günstigerem Nebenwirkungsprofil [13]. Isavuconazol-Daten zur Therapie von CPA-Patienten liegen bis dato nicht vor, weshalb in offiziellen Leitlinien noch keine Empfehlungen ausgesprochen wurden.

Die Therapiedauer kann individuell sehr unterschiedlich sein, wird jedoch im Allgemeinen zumindest für 6 Monate oder mehr empfohlen. Einige Patienten, vor allem solche mit laufender **Immunsuppression**, können nach Absetzen der Therapie neuerliche Symptome entwickeln und bedürfen unter Umständen sogar einer lebenslangen Therapie. ■ **Tab. 2** gibt einen Überblick über die zur Verfügung stehenden systemischen Therapieoptionen.

Merke. Die antifungale Therapie basiert vor allem auf modernen *Aspergillus*-wirksamen Azolen (Dauer 6 Monate oder länger).

Patienten mit einem einfachen Aspergillom profitieren oftmals wenig oder gar nicht von systemischer antimykotischer Therapie. In diesen Fällen sollte bei symptomatischen Patienten eine primäre chirurgische Resektion angedacht werden [14].

Ist in bestimmten Situationen eine chirurgische Intervention indiziert, wird die Entscheidung immer unter gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen. Hierbei spielen unterschiedliche Faktoren wie Resektionsausmaß, Lungenfunktion, Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand u. a. eine Rolle. In den folgenden Situationen kann eine Operation als Option in Betracht gezogen werden:

- Bei einem einfachen Aspergillom sollte eine Resektion unter Gewichtung von Nutzen und möglichen Risiken prinzipiell erwogen werden. Bei immunkompetenten Patienten bedarf es nach vollständiger Resektion in der Regel keiner weiteren systemischen antimykotischen Therapie [4, 14].
- Bei Patienten mit CCPA ist eine operative Sanierung indiziert, wenn eine konservative Therapie aufgrund von Intoleranzen gegenüber Antimykotika oder aufgrund des Resistenzverhaltens des Pilzes nicht möglich ist. Postoperative Komplikationen (Wundinfektionen, bronchopleurale Fisteln, respiratorische Insuffizienz) und Rezidive sind bei der CCPA jedoch häufiger, als bei Patienten mit einfachem Aspergillom. Daher ist bei der CCPA eine sorgfältige Patientenselektion besonders wichtig [4, 14].
- Generell sollte eine chirurgische Intervention bei nichtbeherrschbaren Hämoptysen, egal bei welcher Form der CPA, in Betracht gezogen werden. Zuvor gilt es jedoch konservative oder minimal-invasive Verfahren (z. B. Tranexamsäure bei leichter Blutung, Katheterembolisation bei moderater oder schwerer Blutung etc.) auszuschöpfen [14, 15].

Merke. In Einzelfällen muss auch die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion erwogen werden.

Viele Fragen zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der CPA sind noch unzureichend beantwortet und klinisch orientierte Forschung zur Verbesserung der Evidenz ist notwendig. Vor diesem Hintergrund wurde 2017 das multinationale Chronic Pulmonary Aspergillosis Network (<http://www.cpanet.eu>) gegründet, welches bereits ein webbasiertes internationales **CPA-Register** initiiert hat und weitere Projekte plant [19].

Tab. 2 Antimykotische Therapieoptionen bei chronisch pulmonaler Aspergillose. (Adaptiert aus [14])

Therapiealgorithmus [15]	Antimykotikum	Applikationsform	Dosierung	Therapiedauer	Leitlinien				Kommentare
					ESCMID/ERS		IDSA		
					SoR	QoE	SoR	QoE	
Erst- und Zweitlinien-therapie	Itraconazol	p.o. (Kapseln, Suspension)	200 mg 2 × tgl	≥6 Monate	A	II	Strong	High	Dosisadaptierung nach Talspiegelkontrollen
	Voriconazol	p.o. (Tabletten), i.v.	200 mg 2 × tgl ^c	≥6 Monate	A	II	Strong	High	Dosisadaptierung nach Talspiegelkontrollen
Drittlinien-therapie	Posaconazol	p.o. (Tabletten, Suspension), i.v.	300 mg 1 × tgl (Tablette); 400 mg 2 × tgl (orale Lösung)	≥6 Monate	B	II	Strong, aber nur für Drittlinie	Mode-rate	Dosisadaptierung nach Talspiegelkontrollen. Suspension mit Essen einnehmen, um die Absorption zu verbessern
Viertlinien-therapie	Isavuconazol	p.o., i.v.	200 mg 1 × tgl ^c	≥6 Monate	N. e.	N. e.	N. e.	N. e.	
	Liposomales Amphotericin B	i.v.	3 mg/kgKG 1 × tgl	3 Wochen ^a	B	Ila	Weak	Low	
	Caspofungin	i.v.	50–70 mg 1 × tgl	2–4 Wochen ^b	C	Ila	Weak	Low	Kaum Daten vorhanden; Therapiedauer unklar
	Micafungin	i.v.	150 mg 1 × tgl	2–4 Wochen	B	II	Weak	Low	Kaum Daten vorhanden; Therapiedauer unklar

p.o. per os, i.v. intravenös, N. e. Nicht erwähnt, ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ERS European Respiratory Society, IDSA Infectious Diseases Society of America, SoR Strength of recommendation, QoE Quality of evidence, tgl täglich, KG Körpergewicht

^aDaten zur lipAmphoB-Therapie liegen für eine Induktionstherapie (1–3 Wochen) bei kritisch kranken Patienten bis zur klinische Stabilisierung, als Intervalltherapie (mediane Pause zwischen den Intervallen 6 Monate) oder als Langzeittherapie (3-mal/Woche) bei Patienten mit Infektionen durch Azol-resistente Aspergillen oder mit Azol-Allergien vor [16, 17]

^bIntervalltherapie alle 12–16 Wochen mit Erhaltungstherapien mit Triazolen zwischen den Intervallen wurde berichtet [4, 18]

^cInitial höhere „loading dose“ beachten (siehe Fachinformation)

Chronische *Pseudomonas*-Infektionen der Lunge

Pseudomonas aeruginosa – harmloser Nasskeim oder relevantes Problem?

Pseudomonaden sind gramnegative, nichtfermentierende Stäbchen und wie *Proteus*, *Acinetobacter* oder *Stenotrophomonas* **Umweltkeime**, die im feuchten Milieu (Gewässer, Wasserleitungen, Erdboden, Pflanzen) ubiquitär nachweisbar sind. Menschen haben regelmäßig Kontakt mit ihnen und der Nachweis aus einem respiratorischen Sekret (Sputum, Trachealsekret, Bronchialsputum) ist nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit einer behandlungspflichtigen Atemwegsinfektion. Ohne vorbestehende schwere Lungenerkrankung ist der Nachweis von *Pseudomonas* in den meisten Fällen eine passagere Kolonisation oder Kontamination. Trotzdem sind Pseudomonaden als nosokomiale und opportunistische Krankheitserreger gefürchtet. Vor allem bei systemisch oder lokal geschwächtem Immunsystem kann *Pseudomonas aeruginosa* zu schweren akuten Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfektion, Wundinfektion, Bakteriämie) führen.

Neben der akuten behandlungspflichtigen *Pseudomonas*-**Pneumonie** (auf die hier nicht weiter eingegangen wird) spielen auch chronische *Pseudomonas*-Infektionen im Bereich der Atemwege eine wichtige Rolle. In den oberen Atemwegen ist die chronische *Pseudomonas*-**Sinusitis** und im Bereich der unteren Atemwege die chronische *Pseudomonas*-**Bronchitis/-Bronchiolitis** (im Rahmen von Bronchiektasenerkrankungen) eine große therapeutische Herausforderung, die durch antibiotische Therapie allein nicht gemeistert werden kann.

Ausgangspunkt einer solchen chronischen Infektion ist in fast allen Fällen eine immunologische, funktionelle oder anatomische Störung der entsprechenden Atemwege (■ **Tab. 3**). Darauf aufbauend entwickelt sich aus einer vielleicht noch harmlosen Kolonisation in weiterer Folge eine chronisch aktive, das respiratorische Epithel weiter schädigende *Pseudomonas*-assoziierte **neutrophile Inflammation**. Dies kann dann nicht mehr nur als Kolonisation, sondern muss

Bei systemisch oder lokal geschwächtem Immunsystem kann *Pseudomonas aeruginosa* zu schweren akuten Infektionen führen

Tab. 3 Ursachen und Schweregrad unterschiedlicher Bronchiektasierkrankungen sowie Häufigkeit von chronischen *Pseudomonas*-Infektionen

Häufige Ursache für Bronchiektasen [20, 21, 22, 23, 24]	Schweregrad der Bronchiektasen	<i>Pseudomonas</i> -Kolonisation im Verlauf
Idiopathisch (24–56 %)		
Idiopathische Bronchiektasen	Variabel	Häufig (15–17 %; [23, 24])
Postinfektiös (17–34 %)		
Masern, schwere bakterielle Pneumonien, Pertussis, NTM, MTB, Aspergillus	Leicht-moderat	Häufig (23 %; [23])
Autoimmun-inflammatorisch (1–25 %)		
RA ohne ILD (BROS) und entzündliche Darmerkrankungen	Leicht-moderat	Gelegentlich (14 %; [24])
COPD (2–24 %)		
Moderat-schwere COPD	Leicht-moderat	Häufig (12–25 %; [23, 24, 25])
Immundefekte (1–24 %)		
Immunglobulin-Mangel (meist CVID), seltener HIV, GvHD, iatrogene Immunsuppression	Leicht-moderat	Gelegentlich (12 %; [23])
Kongenital (1–18 %)		
CF	Moderat-schwer	Sehr häufig (>40 %; [26])
PCD inklusive Kartagener-Syndrom	Moderat-schwer	Sehr häufig (28–45 %; [27, 28, 29])
Asthma (3–11 %)		
Unkontrolliertes, moderat-schweres Asthma	Leicht-moderat	Häufig (13–34 %; [23, 30])
ABPA	Leicht-moderat	Gelegentlich (vor allem bei CF)
Traktionsbronchiektasen		
Interstitielle fibrosierende Lungenerkrankungen: Sarkoidose III–IV, IPF, CVD-ILD (PM/DM, SjS, MCTD, SLE, RA, SSC)	Variabel	Gelegentlich (bei IPF <10 %; [31])
Postoperativ		
Seltene Ursachen für Bronchiektasen		
HIV, α -1-Antitrypsin-Mangel, Refluxerkrankung, Aspiration, Tumore, Lymphadenopathie, Fremdkörper, Inhalation toxischer Dämpfe, diffuse Panbronchiolitis, seltene Syndrome: Marfan, Yellow nail, Young's, Williams-Campbell, Mounier-Kuhn, Swyer-James		
ABPA allergische bronchopulmonale Aspergillose, BROS „bronchiectasis and rheumatoid arthritis (without ILD) overlap syndrome“, CF zystische Fibrose, CFTR „CF-transmembrane conductance regulator“, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CVD-ILD „collagen vascular disease“, CVID „common variable immunodeficiency“, GvHD „graft versus host disease“, HIV „human immunodeficiency virus“, IPF idiopathische pulmonale Fibrose, MCTD „mixed connective tissue disease“, MTB <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , NO Stickstoffmonoxid, NTM atypische Mykobakterien, PCD primär ziliäre Dyskinesie, PM/DM Poly-/Dermatomyositis, RA rheumatoide Arthritis, ILD interstitielle Lungenerkrankung, IPF idiopathische Lungenfibrose, SjS Sjögren-Syndrom, SLE „systemic lupus erythematosus“, SSC systemische Sklerose		

als relevante chronische *Pseudomonas*-Infektion betrachtet werden. Morphologisch führt dies in vielen Fällen zu Bildung von Bronchiektasen. Umgekehrt stellen Bronchiektasen (z. B. postpneumonische oder posttuberkulöse Bronchiektasen) ein hervorragendes Milieu für sekundäre chronische *Pseudomonas*-Infektionen dar (■ Abb. 3 und 4).

Zystische Fibrose und *Pseudomonas*-Infektion

Basierend auf einer genetisch bedingten Chloridkanalstörung kommt es bei der zystischen Fibrose (CF) zur erheblichen Störung der **mukoziliären Clearance**. Dies führt zur frühen chronischen Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae*, im späteren Verlauf mit *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Erregern (*Burkholderia* sp., atypischen Mykobakterien, Nokardien, *Aspergillus*). Bei der initialen *Pseudomonas*-Kolonisation handelt es sich meist noch um leicht behandelbare non-mukoide Stämme, die frühzeitig erkannt und eradiziert werden sollten [32]. Wird diese Gelegenheit verpasst, können sie sich in mukoide Stämme oder „Small Colony Variants“ (SCVs) transformieren, die einen bronchialen Biofilm bilden und dann nicht mehr eradiziert werden können. Eine chronische *Pseudomonas*-Infektion (■ Abb. 4) führt letztendlich zum beschleunigten Verlust der Lungenfunktion und einer erhöhten Exazerbationsrate [33]. Nach EuroCareCF (European Cystic Fibrosis Society, ECSF) und der deutschen S3-Leitlinie liegt aus mikrobiologischer Sicht eine chronische *Pseudomonas*-Infektion vor, wenn über 12 Monate in mindestens 3 von 6 Kulturen *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde [34].

Bei der CF sollte die *Pseudomonas*-Infektion frühzeitig und konsequent behandelt werden

Abb. 3 ▲ Ursachen und Faktoren, die zur Entstehung und zum Progress von Bronchiektasen beitragen. ABPA allergische bronchiopulmonale Aspergillose, COPD chronische obstruktive Lungenerkrankung, CVID „common variable immunodeficiency“, GvHD „graft-versus-host-disease“, HIV humanes Immundefizienzvirus, RA rheumatoide Arthritis

In diesem Fall wird eine langfristige inhalative antibiotische Therapie empfohlen. Ist dies nicht ausreichend, benötigen viele Patienten mehrmals jährlich zusätzliche intravenöse antibiotische Behandlungszyklen von rund 2–3 Wochen Dauer, um die infektionsassoziierte bronchiale Inflammation abzuschwächen. Für CF-Patienten resultiert aus diesem aufwendigen Konzept eine Verbesserung des Allgemeinzustands, der Lebensqualität, Verlangsamung des Lungenfunktionsverlusts, Abnahme der Exazerbationshäufigkeit und Mortalität [34, 35, 36].

Merke. Bei der CF hat die frühzeitige und konsequente Behandlung von *Pseudomonas*-Infektionen einen hohen Stellenwert.

COPD-Patienten und *Pseudomonas-aeruginosa*-Nachweis

Bei einer COPD mit klassischer Nikotinanamnese (aber ohne vorbekannte Bronchiektasen) liegt natürlich auch eine chronische entzündliche Schädigung des respiratorischen Epithels und somit eine Einschränkung der mukoziliären Clearance und der lokalen bronchialen Immunabwehr vor.

Bei ca. 30 % der Fälle kommt es daher ebenfalls zu einer intermittierenden oder chronischen bakteriellen Kolonisation mit vor allem *Haemophilus influenzae* und weniger häufig mit *Moraxella catharralis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Staphylococcus aureus* [37]. Eine solche Kolonisation, und dies gilt vor allem für *Haemophilus influenzae*, ist mit einer vermehrten bronchialen Inflammation und gehäufte Exazerbationsrate assoziiert. Für kolonisierte und häufig exazerbierende COPD-Patienten konnte in einigen Studien sogar ein gewisser Nutzen von niedrigdosierten Makrolidlangzeittherapien oder intermittierenden Behandlungen mit Moxifloxacin gezeigt werden [38]. Dabei spielen jedoch vor allem bei den Makroliden deren antiinflammatorische und **Anti-Quorum-Sensing-Eigenschaften** eine größere Rolle als ihre antibakterielle Wirkung (Makrolide sowie Moxifloxacin haben keine *Pseudomonas*-Wirksamkeit) und mögliche Nebenwirkungen und

In rund 30 % der COPD-Fälle liegt eine intermittierende oder chronische bakterielle Kolonisation vor

Abb. 4 ▲ Bronchiektasen unterschiedlicher Genese mit chronischer *Pseudomonas*-Infektion bei zystischer Fibrose (a), primär ziliärer Dyskinesie (b), Immunglobulinmangel (c) und Sarkoidose III (d)

Pseudomonas aeruginosa findet sich bei stabilen COPD-Patienten nur bei 5–8 %

Ohne Nachweis relevanter Bronchiektasen sind inhalative antibiotische Therapien meist nicht indiziert

Bei fortgeschrittener COPD können iAB eine relevante Bronchokonstriktion auslösen

Resistenzentwicklungen sind stets ernstzunehmende Nachteile von prolongierten systemischen antibiotischen Therapien.

Pseudomonas aeruginosa findet sich bei stabilen COPD-Patienten dagegen nur bei 5–8 % [37, 25]. Trotzdem sollte der *Pseudomonas*-Nachweis aus den folgenden Gründen ernst genommen werden:

- Er ist ein möglicher Indikator für eine fortgeschrittene COPD. Der Patient sollte in seiner COPD-Therapie optimiert werden.
- Er impliziert, dass bei einer späteren schweren COPD-Exazerbation oder Pneumonie primär *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika eingesetzt werden sollten [39].
- Bei stabilen COPD-Patienten lassen sich in 20–50 % (meist milde) Bronchiektasen detektieren. Der Nachweis von *Pseudomonaden* ist dabei ein Indikator für moderat-schwere und somit behandlungspflichtige Bronchiektasen [25, 40]. Relevante Bronchiektasen müssen vor allem bei häufigen Exazerbationen und chronisch produktiver Hustensymptomatik vermutet werden (Indikation für CT-Thorax). Dies gilt umso mehr, wenn mukoides *Pseudomonaden* nachweisbar sind, da diese für einen „klassische“ COPD untypisch sind.

Ohne Nachweis von relevanten Bronchiektasen sind kostspielige inhalative antibiotische *Pseudomonas*-Therapien selbst bei häufig exazerbierenden COPD-Patienten in der Regel nicht indiziert. Hierfür gibt es folgende Gründe: Ein klinischer Nutzen für **inhalative Antibiotika** (iAB) ist nur für Patienten mit **CF-Bronchiektasen** oder **Non-CF-Bronchiektasen** (NCFB) belegt und bei den entsprechenden Studien wurden kaum Patienten mit einer **Einsekundenkapazität** (FEV₁) von <50 % eingeschlossen. Die meisten COPD-Patienten mit *Pseudomonas*-Kolonisation liegen aber gerade in diesem kritischen FEV₁-Bereich. Darüber hinaus können iAB eine relevante Bronchokonstriktion auslösen, was bei einer fortgeschrittenen COPD zu einer respiratorischen Verschlechterung führen kann.

Merke. Milde Bronchiektasen sind bei COPD häufig, eine *Pseudomonas-aeruginosa*-Kolonisation jedoch relativ selten (<10%). Wird *Pseudomonas* nachgewiesen, sollten moderat-schwere und somit behandlungspflichtige Bronchiektasen mittels CT ausgeschlossen werden.

NCFB und *Pseudomonas aeruginosa*

Bedeutung und Therapie von NCFB

Die klinische Bedeutung von NCFB wurde lange unterschätzt. Dabei sind sie weder selten (Prävalenz 53–566 Fälle/100.000 Einwohner) noch harmlos [41]. Häufige und schwere Exazerbationen führen zu einem Verlust an FEV₁, Lebensqualität und zu hohen Behandlungskosten. Die Mortalitätsrate im Jahr nach einer Exazerbation liegt bei bis zu 30%. Die Verhinderung von Exazerbationen hat in modernen Behandlungskonzepten inzwischen einen hohen Stellenwert [42].

Merke. NCFB sind weder selten noch harmlos, werden aber oft unterschätzt.

Die Therapie von NCFB beschränkte sich in den letzten Jahrzehnten meist auf antiobstruktive Therapien und unterschiedliche Formen der physikalischen „Bronchialtoilette“ [20]. Viele Patienten wurden fälschlicherweise wie Standard-COPD-Patienten behandelt und oft auch so benannt. Dabei liegt häufig gar keine klassische COPD vor (■ Tab. 3) und die Therapie von NCFB-assoziierten Erkrankungen ist oft deutlich komplexer, zeit- und kostenintensiver. So muss neben der üblichen antiobstruktiven Therapie eine gut abgestimmte, inhalative mukolytische und ggf. eine praktikable inhalative antibiotische Therapie erfolgen. Dabei spielen moderne **Verneblersysteme** eine große Rolle, in deren korrekte Anwendung, Reinigung und Wartung die Patienten eingeschult werden müssen. Deren Einsatz bedeutet für den Arzt wiederum einen höheren administrativen Aufwand, da Verbrauchsmaterialien wie auch teure **Inhalativa** regelmäßig verordnet und die Kosten gegenüber den Krankenkassen gerechtfertigt werden müssen. Und letztendlich benötigen diese Patienten regelmäßige und professionelle atemphysiotherapeutische Unterstützung, durch die die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung erheblich steigen.

In den letzten 10–20 Jahren hat sich das wissenschaftliche Interesse hinsichtlich NCFB deutlich intensiviert. Im Jahr 2008 erschien die erste international veröffentlichte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie (Spanische Gesellschaft für Pneumologie und Thoraxchirurgie, SEPAR) und 2017 wurde die erste evidenzbasierte ERS-Leitlinie veröffentlicht [41, 43].

Pseudomonas bei NCFB

Pseudomonas aeruginosa lässt sich bei NCFB in 8–33% der Fälle und somit deutlich häufiger als bei einer normalen COPD nachweisen [20, 44]. Der Nachweis ist von klinischer Relevanz. Eine Analyse im Jahr 2015 mit 3683 Patienten aus 21 NCFB-Studien belegt, dass Patienten mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* eine signifikant schlechtere Lebensqualität, erhöhte Exazerbationsraten, dramatisch gesteigerte Hospitalisierungsraten (OR 6,57; $p < 0,0001$) und Mortalitätsraten (OR 2,95; $p < 0,0001$) aufweisen [45]. Auch im Vergleich zur *Haemophilus-influenzae*-Kolonisation ist die 4-Jahres-Mortalität bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion deutlich höher (5,6% bei *Haemophilus-influenzae*- versus 21,2% bei *Pseudomonas*-Kolonisation; [46]).

Merke. *Pseudomonas aeruginosa* lässt sich bei NCFB in 8–33% NCFB nachweisen und eine chronische *Pseudomonas*-Infektion ist auch bei NCFB klinisch relevant.

Somit stellt sich die Frage, ob eine *Pseudomonas*-Kolonisation oder eine chronische *Pseudomonas*-Infektion bei NCFB wie bei der CF mit antibiotischen Eradikations- oder Suppressions-therapien behandelt werden sollte. Inzwischen liegen Ergebnisse einer Vielzahl von randomisiert-kontrollierten Studien vor, die sich vor allem mit inhalativen **antibiotischen Suppressionstherapien** bei NCFB beschäftigen. Diese wurden in 5 rezenten Metanalysen bzw. systematischen Reviews analysiert [47, 48, 49, 50, 51]. Dabei wurden gezeigt, dass iAB ...

- die Lebensqualität verbessern und das Exazerbationsrisiko reduzieren können, aber zunächst keinen relevanten Einfluss auf Hustensymptomatik, Hämoptysen, FEV₁ oder Mortalität haben.

Die Mortalitätsrate im Jahr nach einer Exazerbation liegt bei bis zu 30%

Bei NCFB liegt oftmals gar keine klassische COPD vor

Regelmäßige professionelle atemphysiotherapeutische Unterstützung erhöht die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung

Pseudomonas aeruginosa lässt sich bei NCFB in 8–33% der Fälle nachweisen

Die chronische *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion ist auch bei NCFB klinisch relevant

Abb. 5 ▲ Eradikationsmöglichkeiten bei erstmaligem Nachweis von nichtmukoidem *Pseudomonas* (adaptiert nach ERS-Empfehlung von 2017, [41]). Kontrollkultur ist bei Erstnachweis vor Beginn einer Eradikation zu erwägen. *Entgegen der ERS-Empfehlung aus Sicht der Autoren nicht sinnvoll. **inhalatives Antibiotikum (iAB) sollte aus Sicht der Autoren bereits primär für 1–3 Monate gegeben werden. AB Antibiotikum, Cipro Ciprofloxacin, iv intravenös, po per os, d Tage

- kaum höhergradige Resistenzentwicklung verursachen (<10 %).
- aber in 10–22 % relevante Bronchospasmen auslösen.

Neue Leitlinienempfehlung der ERS zu NCFB

Basierend auf den bisherigen Studien erstellte 2017 eine Expertengruppe der ERS die erste internationale Leitlinie zum Management von NCFB [41]. Hierfür wurden für relevante Fragestellungen systematische Reviews durchgeführt und nach dem **GRADE-System** entsprechende Empfehlungen ausgesprochen. Hinsichtlich Prävention und Behandlung einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion wurden folgende Empfehlungen ausgesprochen:

1. Beim erstmaligen kulturellen Nachweis von (nichtmukoidem) *Pseudomonas* sollte dem Patienten eine Eradikationsbehandlung angeboten werden (GRADE: „conditional recommendation, very low quality of evidence“; ■ Abb. 5).

Kommentar: Dies setzt voraus, dass in der Vergangenheit regelmäßig **Sputumkulturen** angelegt wurden und bisher kein *Pseudomonas* nachweisbar war. Die erste positive Kultur sollte, wenn möglich, kurzfristig durch eine zweite positive Kultur (inklusive Antibiogramm) bestätigt werden. Eradikationsmöglichkeit im Rahmen einer akuten moderat-schweren Exazerbation sind die **antibiotische Kombinationstherapie** (14 Tage intravenöse Antibiotika, ggf. in Kombination mit iAB). Prinzipiell stehen als intravenöse Antibiotika Ceftazidim, Cefepim, Piperazillin/Tazobactam, Imipenem, Meropenem und als Reserveantibiotika Colistin, Tobramycin, Gentamicin, Ceftolozan/Tazobactam und Ceftazidim/Avibactam zur Verfügung. Wenn möglich, sollte auf eine intravenöse Therapie mit Ciprofloxacin verzichtet werden, da dies das einzige orale Antibiotikum ist, welches für die Behandlung von *Pseudomonas*-Infektionen eingesetzt werden kann und Resistenzen verhindert werden sollen. Da iAB Bronchospasmen auslösen können, sollten sie erst nach Stabilisierung der respiratorischen Situation initiiert werden. Eradikationsmöglichkeit im Rahmen einer ambulanten Behandlung sind hochdosiert Ciprofloxacin 750 mg alle 12 h plus gleichzeitig ein iAB (Colistin, Tobramycin, Gentamicin). Im Gegensatz zur ERS-Empfehlung sollte aus unserer Sicht eine orale Monotherapie mit Ciprofloxacin prinzipiell vermieden werden (fragliche Wirksamkeit und hohes Risiko für Resistenzentwicklung). Ist kulturell weiterhin oder

Die erste positive Kultur sollte kurzfristig durch eine zweite positive Kultur und Antibiogramm bestätigt werden

Auf eine intravenöse Therapie mit Ciprofloxacin sollte möglichst verzichtet werden

Eine Therapie mit iAB sollte erst nach Stabilisierung der respiratorischen Situation initiiert werden

Abb. 6 ▲ „Low and moderate quality of evidence“ Empfehlung zur antibiotischen Langzeittherapie für Patienten mit optimal behandelter Grunderkrankung, bereits intensivierter konservativer Bronchiektasenbehandlung und ≥ 3 Exazerbationen pro Jahr. iAB inhalatives Antibiotikum. (Adaptiert nach ERS-Empfehlung von 2017, [41])

im mittelfristigen Verlauf erneut *Pseudomonas* nachweisbar, folgt laut ERS-Leitlinie der Versuch einer prolongierten 3-monatigen Therapie mit iAB.

2. Patienten mit einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion und ≥ 3 Exazerbationen pro Jahr sollte eine langfristige Therapie mit iAB angeboten werden (GRADE: „conditional recommendation, moderate quality of evidence“; ■ Abb. 6).

Kommentar: Bei Patienten mit rezidivierenden schweren Exazerbationen, Immundefekten oder bereits schweren Bronchiektasen sollte bei ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr eine langfristige antibiotische Therapie angeboten werden.

3. Ist eine solche Behandlung wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht möglich, sollte alternativ eine Langzeitbehandlung mit Makroliden angeboten werden (GRADE: „conditional recommendation, low quality of evidence“). Makrolide sollten auch erwogen werden, wenn trotz iAB Exazerbationen weiterhin häufig auftreten (GRADE: „conditional recommendation, low quality of evidence“; ■ Abb. 6).

Kommentar: Mögliche Azithromycin-Dosierungen für Langzeittherapie sind 250 oder 500 mg $3 \times$ pro Woche bzw. 250 mg $1 \times$ täglich. Unter langfristiger Makrolidtherapie sollte auf Verlängerungen der QTc-Zeit und Hörstörungen geachtet werden.

Generell muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass Therapien mit iAB eine große technische und zeitliche Herausforderung für alle Beteiligten (Patient, Arzt, Physiotherapeuten, Pflegepersonal, Angehörige) darstellen und Handhabungsfehler häufig sind. Daher sollten iAB nur von diesbezüglich erfahrenen Behandlungsteams verordnet werden, die den korrekten Umgang mit iAB sicherstellen können (inklusive Austestung von iAB vor Therapiebeginn, Einschulung der Patienten in Gebrauch und Pflege von Verneblersystemen, technisch und zeitlich korrekte Inhalation von Antiobstruktiva, Mukolytika und iAB, regelmäßige Therapiekontrollen) und über die nötigen zeitlichen und personellen Kapazitäten verfügen. Bezüglich weiterer praktischer Details verweisen wir auf weiterführende Literaturquellen [52].

Merke. Eine chronische *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion der Lunge sollte bei NCFB verhindert und vor allem bei symptomatischen Patienten therapiert werden. Eine zentrale Rolle spielen hierbei iAB.

Unter langfristiger Makrolidtherapie ist auf verlängerte QTc-Zeit und Hörstörungen zu achten

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose einer CPA ist klar definiert: typische CT-Veränderungen, indirekter oder direkter Erregernachweis, Ausschluss alternativer Diagnosen und >3 Monate Krankheitsdauer.
- Die Therapie der CPA basiert auf einer langfristigen Azol-Therapie. Beim einfachen Aspergillom kommt jedoch primär die komplette Resektion in Betracht.
- Akute CPA-assoziierte Hämoptysen sollten primär konservativ behandelt werden (Tranexamsäure, antifungale Therapie, Katheterembolisation).
- Eine chronische *Pseudomonas*-Infektion ist vor allem relevant für Patienten mit Bronchiektasen. Bei diesen Patienten sollte eine *Pseudomonas*-Infektion entweder verhindert (Eradikationsbehandlung bei Erstdiagnose) oder bei häufigen Exazerbationen langfristig mit iAB supprimiert werden.
- Es gibt keine Evidenz für die Behandlung einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion bei fortgeschrittener COPD-Erkrankung ohne Bronchiektasen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. H. Flick

Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz
Augenbrunnerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
holger.flick@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Prattes erhielt Reisestipendien von Angelini, Merck, Pfizer und Gilead, sowie Honorare für Vorträge/Beratertätigkeiten von Gilead. H. Flick erhielt Honorare für Vorträge/Beratertätigkeiten oder Reisekostenunterstützungen für die Teilnahme an wissenschaftlichen Veranstaltungen von folgenden Unternehmen: Pfizer, Roche, Novartis, Merck, Boehringer Ingelheim, PARI Pharma und AOP.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Salzer HJ, Heyckendorf J, Kalsdorf B, Rolling T, Lange C (2017) Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. *Mycoses* 60:136–142
- Denning DW, Page ID, Chakaya J et al (2018) Case definition of chronic pulmonary aspergillosis in resource-constrained settings. *Emerg Infect Dis.* <https://doi.org/10.3201/eid2408.171312>
- Flick H, Hönigl M (2016) Aspergillus assoziierte Erkrankungen. In: Lehnert H et al (Hrsg) DGIM Innere Medizin. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_361-1.
- Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C et al (2016) Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 47:45–68
- Page ID, Baxter C, Hennequin C et al (2018) Receiver operating characteristic curve analysis of four aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 91:47–51
- Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranel J, Kac G (2003) Significance of aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22:457–462
- Urabe N, Sakamoto S, Sano G et al (2017) Usefulness of two aspergillus PCR assays and aspergillus galactomannan and beta-d-glucan testing of bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 55:1738–1746
- Bergeron A, Porcher R, Sulahian A et al (2012) The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood* 119:1831–1837 (quiz 956)
- Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K et al (2013) The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 107:1094–1100
- Park SY, Lee SO, Choi SH et al (2011) Serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assays in patients with pulmonary aspergilloma. *Clin Infect Dis* 52:e149–e152
- Prattes J, Flick H, Pruller F et al (2014) Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with un-

- derlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 190:922–929
12. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al (2016) Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 63:e1–e60
 13. Maertens JA, Raad II, Marr KA et al (2016) Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 387:760–769
 14. Alastruey-Izquierdo A, Cadranet J, Flick H et al (2018) Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives. *Respiration* 96(2):159–170
 15. Corr P (2006) Management of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma using endovascular embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:807–810
 16. Maghrabi F, Denning DW (2017) The management of chronic pulmonary aspergillosis: the UK national aspergillosis centre approach. *Curr Fungal Infect Rep* 11:242–251
 17. Newton PJ, Harris C, Morris J, Denning DW (2016) Impact of liposomal amphotericin B therapy on chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect* 73:485–495
 18. Keir GJ, Garfield B, Hansell DM et al (2014) Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. *Thorax* 69:287–288
 19. Godet C, Alastruey-Izquierdo A, Flick H et al (2018) ACPA-net consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention. *J Antimicrob Chemother* 73:280–286
 20. Aksamit TR et al (2017) Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US bronchiectasis research registry. *Chest* 151(5):982–992
 21. Altenburg J et al (2015) Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth J Med* 73(4):147–154
 22. Contarini M et al (2018) Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev* 27:180016
 23. Oliveira C et al (2017) Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol* 53(7):366–374
 24. De Soya A et al (2017) Bronchiectasis rheumatoid overlap syndrome is an independent risk factor for mortality in patients with bronchiectasis: a multicenter cohort study. *Chest* 151(6):1247–1254
 25. Martínez-García MA et al (2011) Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 140(5):1130–1137
 26. Salsgiver EL et al (2016) Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest* 149:390–400
 27. Dettmer S et al (2018) Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: typical imaging findings. *PLoS ONE* 13(2):e191457
 28. Shah A et al (2016) A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J* 48(2):441–450
 29. Cohen-Cymberek M et al (2017) Clinical impact of pseudomonas aeruginosa colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med* 131:241–246
 30. Padilla-Galo A et al (2018) Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res* 19:43
 31. Oda K et al (2018) Respiratory comorbidities and risk of mortality in hospitalized patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 56(1):64–71
 32. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022l_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf. Zugriffen: 03.01.2019
 33. Com G et al (2014) Predictors and outcome of low initial forced expiratory volume in 1 second measurement in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 164(4):832–838
 34. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018l_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf. Zugriffen: 03.01.2019
 35. Ryan G et al (2011) Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub2>
 36. Sawicki GS et al (2012) Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 47(1):44–52
 37. Bafadhel M, Haldar K, Barker B et al (2015) Airway bacteria measured by quantitative polymerase chain reaction and culture in patients with stable COPD: relationship with neutrophilic airway inflammation, exacerbation frequency, and lung function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:1075–1083
 38. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al (2011) Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 365:689–698
 39. Ewig S et al (2016) Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70(03):151–200
 40. Barker BL, Haldar K, Patel H et al (2015) Association between pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations. *Chest* 147:46–55
 41. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al (2017) European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 50:1700629
 42. Finkbeiner JD, Khan G, Thomas S, Song J, Myers D, Arroliga AC (2010) Predictors of mortality in hospitalized patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Respir Med* 104:816–821
 43. Vendrell M et al (2008) Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 44:629–640
 44. Miao XY et al (2015) Distribution of major pathogens from sputum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Chin Med J* 128:2792–2797
 45. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, Aliberti S, Chalmers JD (2015) A comprehensive analysis of the impact of pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 12:1602–1611
 46. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S et al (2014) The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 189:576–585
 47. Brodt AM, Stovold E, Zhang L (2014) Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J* 44:382–393
 48. Fjaellegaard K, Sin MD, Browatzki A, Ulrik CS (2017) Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults—a systematic review. *Chron Respir Dis* 14:174–186
 49. Xu L, Zhang F, Du S et al (2016) Inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Pharmazie* 71:491–498
 50. Yang JW, Fan LC, Lu HW, Miao XY, Mao B, Xu JF (2016) Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Clin Respir J* 10:731–739
 51. Dabr AAM, Hill AT, Dobler CC et al (2018) Prevention of exacerbations in patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis of pharmacological and non-pharmacological therapies. *BMJ Evid Based Med* 23:96–103
 52. Flick H et al (2014) Inhalative Antibiotikatherapie bei Non-CF-Bronchiectasen. *Pneumologie* 11(4):323–329

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Wodurch sind chronische *Aspergillus*-Infektionen (CPA) der Lungen charakterisiert?

- Sie betreffen vorwiegend schwer immunsupprimierte Patienten (z. B. nach kürzlicher Stammzelltransplantation).
- Sie sind in der Regel sekundäre Komplikationen von vorbekannten Lungenerkrankungen.
- Sie können nicht in eine invasive Aspergillose übergehen, aber zusätzlich eine ABPA auslösen.
- Fieber und putride Expektorationen sind typische Symptome.
- Radiologisch sind sie durch rasch progrediente Kavernen mit „Halo“-Zeichen charakterisiert.

? Welche diagnostische Kriterien sind für die Diagnose einer CPA wegweisend?

- Gesamt-IgE über 1000 IU/ml und Bronchiektasen
- Deutlich erhöhte *Aspergillus*-IgE- und -IgG-Titer mit eosinophiler BAL
- Pulmonale Kavernen oder Konsolidierungen mit erhöhtem Serum- und BAL-Galaktomannan
- Atelektase mit kulturellem Nachweis von *Aspergillus* aus einer BAL
- Kavernen oder noduläre Veränderungen im CT-Thorax, deutlich erhöhte *Aspergillus*-IgG-Titer

? Welche Therapie sollte bei einem symptomatischen einfachen Aspergillom (Abb. 2a) primär ins Auge gefasst werden?

- Chirurgische Resektion
- Therapie mit einem Vorikonazol über 6 Monate
- Intrakavitäre bronchoskopische Installation von liposomalem Amphotericin B

- Azol-Therapie für 1 Monat, weitere Therapie erst bei klinischem Rezidiv
- Kombinierte Eradikationstherapie mit Vorikonazol p.o. und inhalativem Amphotericin B für einen Monat

? Was ist das übliche Vorgehen bei CPA-assoziierten Hämoptysen?

- Sofortige chirurgische Resektion, anschließend 6 Monate Azol-Therapie
- Lokale bronchoskopische Blutstillung und anschließend prolongierte Therapie mit Fluconazol
- Primär konservative systemische Therapie mit Tranexamsäure und Azolen
- Voriconazol i.v. für 30 Tage und anschließend elektive radikale Resektion
- Primär Katheterembolisation und anschließend elektive chirurgische Resektion

? Eine 65-jährige Frau mit vorbekannter COPD III und Emphysem klagt seit 4 Monaten über Husten, Gewichtsverlust und leichten Hämoptysen. Im CT-Thorax kommen im rechten Oberlappen narbig imponierende apikale Veränderungen, milde Traktionsbronchiektasen aber auch eine 5 cm durchmessende zentral einschmelzende Läsion zur Darstellung. Welche diagnostische Maßnahme ist hier sinnvoll, um eine *Aspergillus*-Infektion weitestgehend auszuschließen?

- Bestimmung von *Aspergillus*-IgG
- Galaktomannan-Antigentest im Serum
- Sputumkultur
- Quantitative PCR-Analyse aus Sputum
- Beta-D-Glucan-Test im Serum

? Bei einer 18-jährigen, aktuell nichtexazerbierten CF-Patientin wird erstmals *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum nachgewiesen. Welche Maßnahmen halten Sie für angebracht?

- Keine weitere Diagnostik oder Therapie, da die Patientin klinisch keinen Anhalt für eine Exazerbation hat.
- In der Mikrobiologie nachfragen, ob ein mukoider Stamm vorliegt. Behandlung nur, wenn dies der Fall ist.
- Die Patientin sollte für 4 Wochen eine orale Monotherapie mit Ciprofloxacin erhalten.
- Eine Therapie mit beispielsweise inhalativem Tobramycin sollte begonnen werden.
- Intravenöse Antibiose für 2 Wochen mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz ist indiziert.

? Ein 75-jähriger häufig exazerbierender COPD-Patient (FEV₁ von 50 %) liegt mit einer erneuten Exazerbation im Krankenhaus. Im Röntgenbild besteht kein Anhalt für eine Pneumonie, das CRP ist nur leicht erhöht und der Patient muss nicht beatmet werden. *Pseudomonas* wurde in den letzten Jahren wiederholt nachgewiesen. Was halten Sie primär für sinnvoll?

- Thorax-CT zum Ausschluss einer Bronchiektasieerkrankung
- Antibiose für 14 Tage mit einer *Pseudomonas*-wirksamen systemischen Kombinationstherapie
- Beginn einer inhalativen Suppressionstherapie mit Tobramycin oder Colistin
- Beginn einer inhalativen antibiotischen Suppressionstherapie nach respiratorischer Stabilisierung (somit nach Entlassung aus dem Krankenhaus)
- Ciprofloxacin oral für 3 Monate

? Welches der folgenden Antibiotika sollte zur Eradikation von *Pseudomonas* in der Therapie *nicht* i.v. verabreicht werden?

- ☐ Cefepim
- ☐ Ciprofloxacin
- ☐ Piperacillin
- ☐ Tobramycin
- ☐ Gentamycin

? Was ist das übliche Vorgehen bei Patienten mit moderaten postinfektiösen Bronchiektasen, häufigen Exazerbationen und chronischer *Pseudomonas*-Infektion?

- ☐ Inhalative Mukolytika sind obsolet.
- ☐ CT-Thorax-Kontrolle einmal pro Jahr mit Frage nach Progression der Bronchiektasen.
- ☐ Es sollte eine inhalative antibiotische Suppressionstherapie erwogen werden.
- ☐ Inhalative Antibiotika werden meist mit einer Makrolid-Dauertherapie kombiniert.
- ☐ Inhalative Steroide sollten bei diesen Patienten in der Dauertherapie möglichst hochdosiert verwendet werden.

? Bei einem 60-jährigen Patienten mit 80 „pack-years“ und langjähriger COPD wird eine bakterielle Kolonisation der Lunge vermutet. Welcher der folgenden Keime ist hier am wahrscheinlichsten?

- ☐ *Haemophilus influenzae*
- ☐ *Pseudomonas aeruginosa*
- ☐ *Moraxella catharralis*
- ☐ *Staphylococcus aureus*
- ☐ *Streptococcus pneumoniae*

e.Med Innere Medizin

Das Fortbildungs-Abo passend zu Ihrem Fachgebiet

SpringerMedizin.de bietet allen Ärzten, die sich effizient auf dem Laufenden halten wollen, ein maßgeschneidertes Fortbildungs-Abo mit CME-Fortbildungen und Premium-Inhalten der Fachzeitschriften passend zu Ihrem Fachgebiet. Inklusive einer gedruckten Zeitschrift nach Wahl.

> Gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren:
Mit **e.Med Innere Medizin** erhalten Sie Zugriff auf die internistischen Fachzeitschriften und die dazugehörigen Fortbildungen.

> Nutzen Sie unser umfangreiches internistisches Kursangebot, um sich fortzubilden und ganz einfach online CME-Punkte zu sammeln.

> Profitieren Sie von der aktuellen und fundierten Berichterstattung über Entwicklungen und Neuheiten in der Inneren Medizin.

> Greifen Sie auf die Volltexte von deutschen und englischsprachigen internistischen Fachzeitschriften zu – direkt auf der Website, als ePaper oder als PDF-Download.

> Darüber hinaus ist im **e.Med Innere Medizin Abo eine internistische Springer Medizin Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.**

Testen Sie e.Med Innere Medizin kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter
<http://bit.ly/2jrcgbH>
oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

e.Med | Innere Medizin

Hier steht eine Anzeige.