

Z Pneumologie 2022 · 19:369–377
<https://doi.org/10.1007/s10405-022-00478-6>
Angenommen: 13. September 2022
Online publiziert: 14. Oktober 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Redaktion

J. Rademacher, Hannover
T. Welte, Hannover



Antibiotic Stewardship und chronische Lungenerkrankungen

Gianluca Ciarlo^{1,3} · Jessica Rademacher² · Gernot G. U. Rohde¹

¹ Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

² Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³ Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

In diesem Beitrag

- **Antibiotic Stewardship bei COPD**
Steuerung der Antibiotikagabe mittels Point-of-care-Tests • Einsatz von Multiplex-Polymerasekettenreaktion-Point-of-Care-Tests zum Erregernachweis • Behandlungsstrategien mit Antibiotika in der Therapie der COPD außerhalb der Exazerbation • Nachteile der Dauertherapie mit Makroliden
- **Antibiotic Stewardship bei zystischer Fibrose**
Stellenwert inhalativer Antibiotika in der Dauertherapie der zystischen Fibrose • CFTR-Modulatoren
- **Antibiotic Stewardship bei Bronchiektasen**
Akute Exazerbation • Antibiotische Langzeittherapie

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Therapie akuter Exazerbationen von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ist häufig mit der Gabe von Antibiotika vergesellschaftet. Wiederholte stationäre Aufenthalte, hohe Antibiotikaverbräuche sowie die Gefahr des Auftretens multiresistenter Keime stellen eine Belastung für das Gesundheitssystem dar.

Ziel dieser Arbeit: Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über Antibiotic-Stewardship-Strategien für das Management von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen mit besonderem Fokus auf COPD („chronic obstructive pulmonary disease“) sowie Bronchiektasen und zystischer Fibrose (CF) zu geben.

Material und Methoden: Die Übersichtsarbeit basiert auf einer Literaturrecherche in PubMed.

Ergebnisse und Diskussion: Point-of-Care-Tests (POCT) zum schnelleren Erregernachweis ergaben uneinheitliche Ergebnisse in Bezug auf die Reduktion antibiotischer Therapien. Als relativ einfaches Verfahren konnte mittels POCT C-reaktives Protein (CRP) („cut off“ < 20 bzw. ≥ 40 mg/l) die Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit exazerbierter COPD reduzieren, ohne die Sicherheit zu gefährden. Die Rolle von Procalcitonin bleibt unklar. Bei nichtpurulentem Sputum und einer leichten bis mittelschweren COPD-Exazerbation kann Leitliniengerecht auf eine Antibiotikatherapie verzichtet werden. Der Einsatz von Makroliden führt zu einer zunehmenden Resistenzentwicklung und birgt die Gefahr v. a. kardiovaskulärer Nebenwirkungen, sodass eine Dauertherapie bei Patienten trotz häufiger COPD-Exazerbationen kritisch gesehen werden muss. Bei der CF hat sich durch den Einsatz von CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“)-Modulatoren das Management der Grunderkrankung so verbessert, dass weniger Antibiotikatherapien gebraucht wurden. Auch bei den Bronchiektasen gibt es Anlass zur Hoffnung, dass durch neue Therapien, wie z. B. Inhibitoren der neutrophilen Elastase, Antibiotika eingespart werden können. Jeder Einsatz von Antibiotika bei chronischen Lungenerkrankungen sollte leitliniengerecht erfolgen.

Schlüsselwörter

Point-of-Care-Tests · Makrolide · Inhalative Antibiotika · Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-Modulatoren · Akute Exazerbation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Chronische Lungenerkrankungen sind häufig mit rezidivierenden Hospitalisierungen und einem erhöhten Antibiotikaverbrauch vergesellschaftet. Aus medizinischer und sozioökonomischer Sicht stellt dies das Gesundheitssystem vor eine besondere Herausforderung [1, 2]. Im Sinne

von Antibiotic Stewardship (ABS) sollen in der Behandlung chronischer Lungenerkrankungen Strategien zum rationalen Einsatz von Antibiotika, insbesondere im Hinblick auf den stetig steigenden Selektionsdruck und hiermit einhergehend die zunehmende Entwicklung multiresisten-

ter Erreger, berücksichtigt werden [3]. Die American Hospital Association (AHA) hat hierzu die 5 D's definiert:

1. Auswahl des richtigen Medikaments („drug“),
2. Deeskalation nach Erhalt des Antibiotogramms („de-escalation of therapy“),
3. Therapieabbruch bei fehlender Indikation („discontinuation of therapy“),
4. richtige Dosierung („dosis“) und
5. Überprüfung der gestellten Diagnose („diagnosis“).

Diese Übersichtsarbeit fokussiert sich v. a. auf die COPD („chronic obstructive pulmonary disease“) sowie die Bronchiektasenkrankung und die Mukoviszidose (zystische Fibrose [CF]).

Antibiotic Stewardship bei COPD

Die COPD ist eine chronische Lungenerkrankung, die durch rezidivierende Exazerbationen fortschreitet. Diese können durch Infektionen der Atemwege getriggert sein. Zu den häufigsten Erregern zählen *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* [4]. Allerdings werden nicht alle akuten Exazerbationen durch eine Infektion hervorgerufen – und wenn, ist die Entscheidung zwischen viral und bakteriell schwierig. Die Identifikation der Patienten mit einer bakteriellen Exazerbation und der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie im Gegensatz zum unnötigen Einsatz ist ein großes Problem. Viele Leitlinien empfehlen eine Antibiotikatherapie anhand der Anthonisen-Kriterien, die stärkere Dyspnoe, erhöhtes Sputumvolumen und vermehrte Sputumpurulenz umfassen [5]. In der von Vogelmeier et al. 2018 überarbeiteten Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)“ wird anhand der Schwere der Exazerbation sowie der Beurteilung des Sputums eine Empfehlung bezüglich der Anwendung von Antibiotika gegeben [6]. Die Empfehlungen fußen jedoch nicht auf robusten Daten. In einer Observationsstudie aus England inklusive 12-Monats-Follow-up mit 19.594 Patienten aus 157 Praxen konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren COPD und 0 bis 1 Exazerbation

im Jahr die Antibiotikaverschreibungsrate bei 1 bis 3 pro Jahr lag und damit 42,5 % aller Verschreibungen in der Kohorte ausmachte [7]. Somit lag die Inzidenz der Antibiotikaverschreibungen über der einer Exazerbation in diesem Patientenkollektiv. Gerade der starke Rückgang der Hospitalisierungen wegen akuter Exazerbationen chronischer Lungenerkrankungen während der Corona-Pandemie hat gezeigt, dass in der Vergangenheit viral ausgelöste Exazerbationen unterschätzt wurden, der bakterielle Trigger jedoch überschätzt wurde. Das Maskentragen, größerer Abstand und weniger Kontakte schützen primär vor der Übertragung von Virusinfektionen durch Aerosol- oder Tröpfcheninfektion, während bakterielle Infektionen auf dem Boden einer bereits bestehenden Erregerkolonisation entstehen. Mit der Einführung einer umfangreicheren Multiplex-Polymerasekettenreaktion (PCR) auf Viren, die zumindest für SARS-CoV-2, Influenza und RS-Virus (respiratorisches Synzytial-Virus) absehbar ist, kann möglicherweise eine Übertherapie mit Antibiotika vermieden werden, auch wenn das bisher nicht in Studien gezeigt wurde. Natürlich gibt es bakterielle Superinfektionen infolge eines Virusinfekts, hier ist der Anstieg der Entzündungsparameter, insbesondere des C-reaktiven Proteins (CRP), hilfreich.

Im Folgenden sollen Studien und Diagnostikmethoden vorgestellt werden, die im Sinne von ABS den rationaleren Einsatz von Antibiotika bei der Exazerbation der COPD fördern, ohne die Sicherheit zu gefährden.

Steuerung der Antibiotikagabe mittels Point-of-care-Tests

Point-of-care-Tests (POCT) haben als Prädiktoren für den rationalen Antibiotikaeinsatz in der Behandlung von Atemwegsinfektionen gute Ergebnisse gezeigt [8–10]. Einen besonderen Stellenwert hat hierbei das C-reaktive Protein (CRP) erlangt. In dem von Cals et al. vorgesehenen Algorithmus wurde anhand von Referenzbereichen der Antibiotikaeinsatz bei Patienten mit Atemwegsinfektionen evaluiert [11]. Patienten mit CRP-Werten unter 20 mg/l sollten hierbei keine Antibiotika erhalten, während Werte ≥ 100 mg/l eine sofortige Therapieindikation darstellten. Bei CRP-

Werten zwischen 20 und 100 mg/l wurde dem Behandler ein abwartendes Verhalten erlaubt. Obgleich der Schwerpunkt dieser Studie nicht auf der Sicherheit dieses Algorithmus lag, konnten keine schwerwiegend unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Durch das Konsultieren von CRP-POCT in der Diagnostik konnten sowohl das Verschreiben von Antibiotika [11] als auch die Therapiedauer [12] signifikant reduziert werden. Eine 2019 im renommierten *New England Journal of Medicine* publizierte Studie mit 653 COPD-Patienten kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Durch die Hinzunahme eines POCT-CRP konnte die Rate an Antibiotika bei einer mittelschweren Exazerbation von 77,4 auf 57 % reduziert werden [12]. Im Editorial wurde die Studie als ein Zeichen für die Machbarkeit von ABS bei der COPD gesehen [13].

» POCT zeigen als Prädiktoren für den rationalen Antibiotikaeinsatz bei Atemwegsinfektionen gute Ergebnisse

Insbesondere im ambulanten Bereich wirkte sich die Anwendung von CRP-POCT positiv auf die Indikationsstellung bzw. das Verschreiben einer Antibiotikatherapie aus [14].

Vergleichbare Ergebnisse konnten durch den Einsatz von Procalcitonin (PCT)-POCT mit besonderem Fokus auf die Therapiedauer nicht erzielt werden [15]. Nicht zuletzt war in der ProHosp-Studie der beobachtet erhöhte Antibiotikaverbrauch einer fehlenden Adhärenz der Ärzte am vorgesehenen Algorithmus geschuldet, sodass trotz erniedrigter PCT-Werte der Einsatz von Antibiotika zum Tragen kam. Möglicherweise ist das PCT als Bakteriämie marker nicht ausreichend sensitiv für Infektionen der unteren Atemwege ohne Blutstrominfektion. Die Ergebnisse einer multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie zur PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie bei hospitalisierten COPD-Patienten sind ausstehend [15].

Hier steht eine Anzeige.



Einsatz von Multiplex-Polymerasekettenreaktion-Point-of-Care-Tests zum Erregernachweis

Ergänzend zu den Verfahren mittels CRP-POCT wurde die Bedeutung von Multiplex-PCR-POCT bei Infekten der unteren Atemwege („lower respiratory tract infection“ [LRTI]) analysiert, hierbei wurden jedoch nicht nur COPD-Patienten eingeschlossen. Shengchen et al. konnten in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 800 Patienten eine Reduktion der Hospitalisierung sowie Antibiotikatherapiedauer durch Anwendung eines Multiplex-PCR-POCT (Panel auf atypische und virale Erreger) nachweisen. Zudem wiesen quantitative Multiplex-PCR-POCT (insgesamt 12 verschiedene bakterielle Stämme) gegenüber den standardmäßig durchgeführten Blutkulturen eine höhere Sensitivität und Spezifität auf. Insbesondere bei vorbehandelten Patienten konnten im Vergleich zu den negativen Blutkulturergebnissen häufiger pathogene Keime detektiert werden [16]. Hingegen konnte durch die Anwendung eines rein viralen Multiplex-PCR-POCT die Therapiedauer bei 998 Patienten mit LRTI nicht signifikant beeinflusst werden [17]. Wie in allen Einsatzgebieten der Multiplex-PCR muss der Vorteil dieser Diagnostik den hohen Kosten gegenübergestellt werden. Hierfür sind in Studien härtere Endpunkte wie Länge des stationären Aufenthaltes oder Mortalität zu fordern. Zudem ist die Interpretation der PCR-Ergebnisse in Bezug auf die klinische Signifikanz nicht immer einfach.

Behandlungsstrategien mit Antibiotika in der Therapie der COPD außerhalb der Exazerbation

Kontrovers wird nicht nur der Einsatz von Antibiotika in der akuten Exazerbation, sondern auch in der chronischen Behandlung der COPD diskutiert. Durch den vermehrten Einsatz von Antibiotika wird ein zunehmender Selektionsdruck befürchtet. Allerdings konnte durch die alleinige Zunahme von Resistenzen kein signifikanter Einfluss auf die Exazerbationsrate, Hospitalisierung oder Mortalität in dieser Patientengruppe beobachtet werden [18]. Der persistierende Nachweis einer chronischen Atemwegsinfektion, insbesondere bei an-

haltender Isolierung von *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum oder in der bronchoalveolären Lavage (BAL), hatte einen Einfluss auf die zuvor genannten Faktoren [19].

Positive Studienergebnisse bezüglich einer Dauertherapie mit Makroliden bei Patienten mit COPD rechtfertigen in besonderen Situationen den präemptiven Einsatz zur Reduktion der Exazerbationsrate bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bemessen anhand des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Scores [20, 21]. Hier wird v. a. die antientzündliche Wirksamkeit der Makrolide ausgenutzt. In den Studien konnten eine signifikante Reduktion bzw. Verlängerung des Intervalls bis zur nächsten Exazerbation unter der Anwendung von Azithromycin, nicht jedoch mit Clarithromycin beobachtet werden. Cui et al. zeigten zudem, dass insbesondere Patienten mit einem niedrigen GOLD-Stadium, vergesellschaftet mit einer häufigen Exazerbationsrate, von einer 6-monatigen präemptiven Azithromycin-Therapie profitierten. Ein kürzeres (3-monatiges) oder längeres (12-monatiges) Behandlungsintervall führte hingegen zu einer Zunahme der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Die Gabe von Makroliden sollte nur bei Patienten mit häufigen Exazerbationen überhaupt in Betracht gezogen werden. Vermutlich haben in Studien v. a. Patienten mit Bronchiektasen profitiert. Daher sollten alle Patienten mit einer instabilen COPD und häufigen Exazerbationen auf das Vorliegen von Bronchiektasen mittels Computertomographie des Thorax untersucht werden. Bestätigt sich dieser Verdacht, steht vor einer Therapie mit Makroliden die Durchführung von Atemtherapie und regelmäßiger Sekretdrainage mittels Inhalationen im Vordergrund.

Nachteile der Dauertherapie mit Makroliden

Einschränkungen in der Anwendung erfahren Makrolide unter anderem durch die Entwicklung von Resistenzmechanismen. Im Wesentlichen wurden hierfür 3 Mechanismen identifiziert:

1. enzymatische oder mutationsbedingte Veränderung ribosomaler Zielstrukturen,
2. Mutationen ribosomaler Schlüsselproteine und
3. Membran-gebundene Effluxpumpen zur schnelleren Elimination des Makrolids aus der Zelle [22].

Eine besorgniserregendere Resistenzlage zeigte sich bereits Anfang der 2000er bezüglich der Makrolide. In den meisten Ländern wies *Streptococcus pneumoniae* in ca. 10% der Fälle eine Makrolidresistenz auf [23, 24]. In einigen Gebieten Chinas konnte eine fast 100%ige Resistenz gegenüber Makroliden nachgewiesen werden [25].

Im Bereich der Pseudomonaden zeigt sich eine fehlende antibiotische Wirksamkeit. Dies steht zunächst im Kontrast zu der verbesserten FEV₁ (Einsekundenkapazität) unter Makrolidgabe bei COPD mit dem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Die dennoch beobachtete Wirksamkeit wird auf die antiinflammatorische Wirkung von Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α und Interleukin(IL)-8 zurückgeführt. Zudem werden bei der Anwendung ein Zusammenhang mit einer gesteigerten Magen-Darm-Passage und hiermit einhergehend eine Reduktion eines Refluxes diskutiert [23].

» Eine der wichtigsten Limitationen für den Einsatz von Makroliden sind kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Weiterhin wird der Einsatz von Makroliden durch das Vorhandensein von Nebenwirkungen und Kontraindikationen limitiert. Im Wesentlichen gilt es, kardiovaskuläre Nebenwirkungen als eine der wichtigsten Limitationen zu erwähnen [26]. Insbesondere kardial vorerkrankte Patienten mit erhöhtem Risikoprofil eines kardialen Events wiesen bereits unter einer 5-tägigen Therapie in der Indikation Pneumonie ein erhöhtes Risiko für eine kardiogene Todesursache auf [26]. Weitere im Zusammenhang mit einer Makrolidgabe stehende Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Beschwerden, Hörminderungen und Leberfunktionseinschränkungen [20]. Bei einem dauerhaften Einsatz sollten Audio-

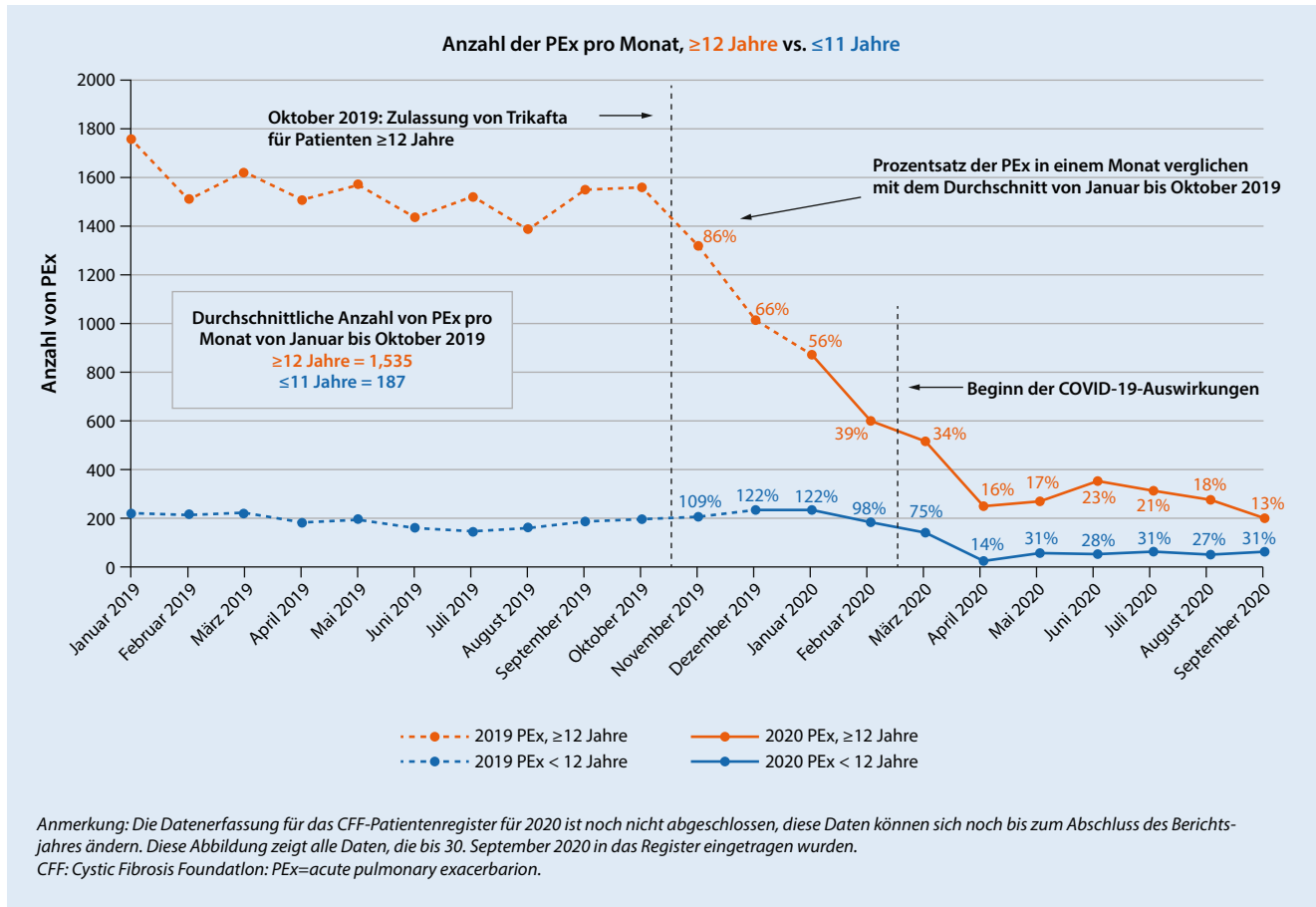


Abb. 1 ▲ Intravenöse Antibiotikatherapie bei pulmonalen Exazerbationen vor und nach der Einführung von Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. CFF Cystic Fibrosis Foundation, PEx akute pulmonale Exazerbation. [31]

gramme, Kontrollen der Leberwerte und EKG (Elektrokardiogramm) mit Messung der QTc-Zeit durchgeführt werden.

Bevor eine Makroliddauertherapie begonnen werden kann, sollte eine chronische Infektion bzw. Kolonisation mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) mittels Sputumdiagnostik ausgeschlossen werden, da Makrolid-resistente NTM in der Therapie ein großes Problem darstellen.

Antibiotic Stewardship bei zystischer Fibrose

Die Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung (v. a. Lunge, Gastrointestinaltrakt). Pathophysiologisch mangelt es an funktions-tüchtigem CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“)-Protein, einem Chlorid- und Bikarbonatkanal. Der progressive Untergang von Lungengewebe infolge von Infektion und Inflammation ist entscheidend für Morbidität und

Mortalität. Neben *Pseudomonas aeruginosa*, dem wichtigsten Pathogen, sind *Burkholderia cepacia*, Staphylokokken, *Stenotrophomonas maltophilia*, NTM, *Achromobacter xyloxidans* und *Aspergillus* relevant.

Stellenwert inhalativer Antibiotika in der Dauertherapie der zystischen Fibrose

Die erstmalige Anwendung inhalativer Antibiotika erfolgte bereits in den 1940er-Jahren, wobei ein wirklicher Durchbruch in der Behandlung der zystischen Fibrose erstmals 1997 vermerkt werden konnte. Vorteilhaft zeigt sich die inhalative gegenüber der systemischen Gabe durch die bessere lokale Wirksamkeit, ohne die epitheliale Barriere zu überschreiten, und hiermit einhergehend ein günstigeres Nebenwirkungsprofil [27]. Unter Berücksichtigung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) können inhalative Antibiotika, anders als

bei der intravenösen Gabe, in der gewichtsadaptierten Dosierung ausreichend hohe Konzentrationen am Wirkort erreichen, ohne im toxischen Bereich zu liegen [28].

CFTR-Modulatoren

Den größten Durchbruch in der Therapie der CF hat es sicherlich durch die Zulassung der CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“)-Modulatoren gegeben. Diese sind seit einigen Jahren ein wichtiger Bestandteil der CF-Therapie geworden und bewirkten eine reduzierte Exazerbationsrate sowie eine verbesserte FEV₁ durch den Einsatz von Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor [29, 30]. Positiv zeigte sich auch der Einfluss dieser Therapie auf die Lebensqualität und den Body Mass Index (BMI).

Das Nebenwirkungsprofil von Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor erwies sich als insgesamt akzeptabel, und als häufigste Ne-

benwirkungen wurden Blutdruckschwankungen, Anstieg der Transaminasen und der Kreatinkinase (CK) sowie Hautausschläge, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, beschrieben [29]. In einer Arbeit von Dwight und Marshall aus den USA konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Therapie der Grunderkrankung den besten ABS-Ansatz bei der CF darstellt [31]. Durch den Einsatz der Medikamente bei Patienten mit CF ab 12 Jahren konnte die Exazerbationsrate seit 2019 deutlich reduziert werden (■ Abb. 1), was die Gesamtmenge des Antibiotikaeinsatzes in dieser Kohorte signifikant reduziert. Über die nächsten Jahre beobachtet, wird es sicherlich auch ein Rückgang von Resistenzen geben.

Antibiotic Stewardship bei Bronchiektasen

Bronchiektasen sind eine ätiologisch heterogene Erkrankung und dementsprechend häufig eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Charakteristisch sind eine weitgehend einheitliche Erkrankungsmanifestation mit permanenter Erweiterung der Bronchien und Bronchiolen und ein Circulus vitiosus aus chronischer Infektion, Inflammation, Sekretverhalt und der Zerstörung bronchialer Strukturen. Der Therapie der Exazerbationen und der chronischen Inflammation kommt eine zentrale Bedeutung zu. Ende diesen oder Anfang nächsten Jahres wird die erste deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Bronchiektasenerkrankung erwartet.

Akute Exazerbation

Die Entscheidung zur antibiotischen Therapie bei der pulmonalen Exazerbation ist nicht immer eindeutig. Neben den typischen klinischen Symptomen müssen hierbei die Krankheitsschwere und Ätiologie der Bronchiektasenerkrankung berücksichtigt werden. Häufig ist die Behandlung pulmonaler Exazerbationen mit einer oralen antibiotischen Therapie ausreichend. Bei Patienten mit schweren pulmonalen Exazerbationen oder einer *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion mit Resistenz gegen Fluorchinolone muss oft eine intravenöse Therapie erfolgen. Die Therapie muss über mindestens 14 Tage durchge-

führt werden. Einen ersten ABS-Ansatz in Richtung einer Therapiedauverkürzung wurde kürzlich im *European Respiratory Journal (ERJ)* publiziert. Hierbei wurde bei 90 Patienten die Steuerung der Dauer einer Meropenem-Therapie mithilfe der Messung der Sputumbakteriendichte im Vergleich zur konventionellen 14-tägigen Therapie untersucht [32]. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur nächsten Exazerbation. In der Bakteriendichtegesteuerten Therapiegruppe konnte bei 88% der Patienten die Therapie an Tag 8 beendet werden. Bemerkenswerterweise war die Zeit bis zur nächsten Exazerbation in dieser Gruppe signifikant länger. Dieser Unterschied ergab sich nicht für Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*. Weitere Untersuchungen sind notwendig, ob eine kürzere Therapie bei Patienten mit Bronchiektasen zur Behandlung der akuten Exazerbation möglich ist. In Bezug auf ABS bei Bronchiektasen stellt diese Studie einen gelungenen Anfang dar.

Antibiotische Langzeittherapie

Häufige pulmonale Exazerbationen stellen für diese Patienten eine deutliche Belastung dar und wirken sich negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf aus [33]. In den 3 randomisierten placebokontrollierten Makrolidstudien bei Patienten mit einer Bronchiektasenerkrankung und ≥ 3 Exazerbationen pro Jahr konnte eine Reduktion der Exazerbationsrate erreicht werden [34–36]. Unbedingt müssen auch hier die unter COPD aufgelisteten Nebenwirkungen beachtet werden. Inhalative Antibiotika werden in der ERS (European Respiratory Society)-Leitlinie zur Behandlung der Bronchiektasenerkrankung und häufigen Exazerbationen ebenfalls empfohlen [37]. Sie haben ein interessantes therapeutisches Konzept zur Behandlung chronisch pulmonaler Infektionen, da lokal hohe, systemisch aber niedrige Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden können, jedoch sind bislang alle großen Studien bei Bronchiektasen negativ ausgefallen [38–40], sodass es keine zugelassene Therapie gibt. Die negativen Studien sind am ehesten auf das heterogene Krankheitsbild zurückzuführen.

Aus ABS-Sicht sind folgende Dinge bei Bronchiektasen wünschenswert, um

unnötige Antibiotikagaben zu vermeiden. Zunächst sollte die Grunderkrankung möglichst gut behandelt werden, hierzu gehört, die Ätiologie zu erkennen, um eine gezielte Therapie (z. B. Immunglobuline bei Immundefekten, Steroide bei der allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose etc.) einzuleiten. Die Antibiotikatherapie der Exazerbation sollte in der richtigen Dosierung und Dauer durchgeführt werden, um einer Resistenzentwicklung entgegenzuwirken. Durch die positive Phase II Studie des oralen neutrophilen Elastase-Inhibitors Brensocatib [41] gibt es die Hoffnung auf einen nichtantibiotischen Inflammationshemmer bei häufigen Exazerbationen.

Im letzten Jahrzehnt hat sich das Wissen zur Bronchiektasenerkrankung verbessert, für die Zukunft bleibt zu hoffen, dass neue Therapiekonzepte unabhängiger von Antibiotika werden, da früher in den Circulus vitiosus eingegriffen werden kann.

Fazit für die Praxis

- Die Bestimmung des POCT (Point-of-Care-Tests)-CRP (C-reaktives Protein) kann bei der Exazerbation der COPD („chronic obstructive pulmonary disease“) zu einer Reduktion unnötiger Antibiotikagaben beitragen, ohne die Patientensicherheit zu gefährden.
- Der Einsatz von Makroliden bei chronischen Lungenerkrankungen mit dem Ziel der Reduktion von Hospitalisierungs- und Exazerbationsrate sowie Verbesserung der Lebensqualität und FEV₁ (Einsekundenkapazität) muss im Hinblick auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenz und das Nebenwirkungsprofil kritisch beurteilt werden.
- Inhalative Antibiotika haben v. a. einen Stellenwert in der Behandlung der chronischen Infektion bei zystischer Fibrose (CF).
- Die Therapie der CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“)-Modulatoren Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor bei Patienten mit einer CF haben zu einer signifikanten Verbesserung der Exazerbationsrate, Chloridkonzentration und FEV₁ geführt, was die Notwendigkeit der Antibiotikaaanwendung bei diesem Krankheitsbild massiv verändert hat.
- Bei Patienten mit Bronchiektasen ohne chronische *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion könnte eine kürzere Therapiedauer (< 14 Tage) möglich sein.



© fotofabrik / stock.adobe.com

Vorschau auf unsere Themenschwerpunkte

Diese Leitthemen erwarten Sie in den kommenden Ausgaben der *Zeitschrift für Pneumologie*

Die *Zeitschrift für Pneumologie* bietet Ihnen mit jeder Ausgabe umfassende und aktuelle Beiträge zu Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Pneumologie.

Themenschwerpunkte

■ Heft 1 - Februar 2023

J. Wälscher, Essen · C. Fisser, Regensburg
AG Young DGP

Pneumologie meets...

Infektiologie, Kardiologie, Onkologie, ...

■ Heft 2 - März 2023

C. Taube, Essen · S. Ewig, Bochum

Digital und empathisch

Unser Leitthema zum Motto des
DGP Kongress 2023, Düsseldorf

■ Heft 3 - Mai 2023

B. Hoffmann, Düsseldorf

Bedeutung der Umwelt für die Pneumologie

Warum ist eine intakte Umwelt so wichtig für die Gesundheit?

(Änderungen vorbehalten)

Alle Inhalte der Zeitschrift finden Sie unter:

www.springermedizin.de/zeitschrift-fuer-pneumologie

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig davon, seit wann Sie die Zeitschrift abonniert haben.

So einfach erhalten Sie Zugang zum Online-Archiv:

- Registrieren Sie sich einmalig auf: www.springermedizin.de/register
- Geben Sie Ihre Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) an.
- Ihr Benutzername entspricht Ihrer E-Mail-Adresse, Ihr Passwort können Sie frei wählen und später jederzeit unter „Mein Profil“ ändern.
- Geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer Zeitschrift an. Damit wird Ihr Abo-Zugang auf springermedizin.de freigeschaltet.

Sind Sie bereits bei SpringerMedizin.de registriert?

Dann wird Ihr Zeitschriftenabonnement automatisch Ihrem Online-Nutzerkonto hinzugefügt.

Sollten die Angaben Ihres Online-Accounts nicht eindeutig mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen, kann die Zuordnung nicht sicher erfolgen.

Unser Kundenservice

In diesem Fall und bei allen anderen Fragen zum Online-Zugang kontaktieren Sie bitte unseren Kundenservice:

Kundenservice SpringerMedizin.de

Heidelberger Platz 3

14197 Berlin

Tel: 0800 – 77 80 777 (kostenfrei)

kundenservice@springermedizin.de

Unser Tipp

Mit **e.Med Innere Medizin**, unser Online-Abo für Ihr Interesse an der gesamten Inneren Medizin, erhalten Sie Zugriff auf alle internistischen Fachzeitschriften und die dazugehörigen Fortbildungen. Auf Wunsch erhalten Sie darüber hinaus eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl aus dem Fachgebiet.

e.Med Innere Medizin

Testen Sie 30 Tage lang kostenlos und unverbindlich!



Jetzt informieren unter

www.springermedizin.de/eMed



Korrespondenzadresse

Dr. med. Gianluca Ciarlo
 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum
 Frankfurt
 Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt,
 Deutschland
 Gianluca.Ciarlo@kgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Ciarlo gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. J. Rademacher erhielt persönliche Honorare von AstraZeneca, Boehringer, GSK, Chiesi, Esanum, Novartis, ThermoFisher, MedUpdate, Berlin-Chemie, Boehringer. Forschungsunterstützungen erfolgten durch BMBF, Innovationsfond, Infec-toPharm, Bayer, Grifols, Insmed, Novartis. G. Rohde erhielt persönliche Honorare von AstraZeneca, Berlin Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Essex Pharma, Grifols, GSK, Insmed, MSD, Roche, Solvay, Takeda, Novartis, Pfizer und Vertex für Beratungsleistungen im Rahmen von Advisory Boards. Des Weiteren erhielt er Vortragshonorare von AstraZeneca, Berlin Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Essex Pharma, Grifols, GSK, Insmed, MSD, Roche, Solvay, Takeda, Novartis, Pfizer und Vertex.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Suresh Babu K, Kastelik J, Morjaria JB (2013) Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med* 107(6):800–815
- File TM, Hadley JA (2002) Rational use of antibiotics to treat respiratory tract infections. *Am J Manag Care* 8(8):713–727
- Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S (2004) Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 10(3):514–517
- Sethi S, Murphy TF (2008) Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359(22):2355–2365
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report)
- Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, Ewig S, Godnic-Cvar J et al (2018) Guideline for the diagnosis and treatment of COPD patients—issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie* 72(4):253–308
- Rockenschaub P, Jhass A, Freemantle N, Aryee A, Rafiq M, Hayward A et al (2020) Opportunities to reduce antibiotic prescribing for patients with COPD in primary care: a cohort study using electronic health records from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *J Antimicrob Chemother* 75(1):243–251
- Hogendoorn SKL, Lhopitallier L, Richard-Greenblatt M, Tenisch E, Mbarack Z, Samaka J et al (2022) Clinical sign and biomarker-based algorithm to identify bacterial pneumonia among outpatients with lower respiratory tract infection in Tanzania. *BMC Infect Dis* 22(1):39
- Lhopitallier L, Kronenberg A, Meuwly JY, Locatelli I, Mueller Y, Senn N et al (2021) Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to determine antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection in primary care: pragmatic cluster randomised trial. *BMJ* 374:n2132
- Martínez-González NA, Plate A, Jäger L, Senn O, Neuner-Jehle S (2022) The role of point-of-care C-reactive protein testing in antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a survey among Swiss general practitioners. *Antibiotics* 11(5):543
- Cals JWL, Schot MJC, de Jong SAM, Dinant GJ, Hopstaken RM (2010) Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 8(2):124–133
- Francis NA, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Sewell B et al (2020) C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT. *Health Technol Assess* 24(15):1–108
- Brett AS, Al-Hasan MN (2019) COPD exacerbations—a target for antibiotic stewardship. *N Engl J Med* 381(2):174–175
- Hopstaken RM, Butler CC, Muris JWM, Knottnerus JA, Kester ADM, Rinkens PELM et al (2006) Do clinical findings in lower respiratory tract infection help general practitioners prescribe antibiotics appropriately? An observational cohort study in general practice. *Fam Pract* 23(2):180–187
- Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CCH, Doi Y et al (2018) Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 379(3):236–249
- Shengchen D, Gu X, Fan G, Sun R, Wang Y, Yu D et al (2019) Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 25(11):1415–1421
- Saarela E, Tapiainen T, Kauppila J, Pokka T, Uhari M, Kauma H et al (2020) Impact of multiplex respiratory virus testing on antimicrobial consumption in adults in acute care: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 26(4):506–511
- Estirado C, Ceccato A, Guerrero M, Huerta A, Cilloniz C, Vilaró O et al (2018) Microorganisms resistant to conventional antimicrobials in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 19(1):119
- Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein L et al (2015) A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections. *PLoS One* 10(3):e120012
- Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y (2018) Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:3813–3829
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ et al (2011) Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 365(8):689–698
- Wierzbowski AK, Hoban DJ, Hisanaga T, DeCorby M, Zhanel GG (2006) The use of macrolides in treatment of upper respiratory tract infections. *Curr Allergy Asthma Rep* 6(2):171–181
- Rohde GGU, Welte T (2017) *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung: Stellenwert der Antibiotika-dauertherapie. *Internist* 58(11):1142–1149
- Jenkins SG, Farrell DJ (2009) Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 15(8):1260–1264
- Xiao YH, Giske CG, Wei ZQ, Shen P, Heddini A, Li LJ (2011) Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China. *Drug Resist Updat* 14(4–5):236–250
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM (2012) Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 366(20):1881–1890
- Quon BS, Goss CH, Ramsey BW (2014) Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc* 11(3):425–434
- Tacchetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, Messori B, Carnovale V, Cimino G et al (2021) Cystic fibrosis: recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics* 10(3):338
- Middleton PG, Mall MA, Dževinec P, Lands LC, McKone EF, Polineni D et al (2019) Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 381(19):1809–1819
- Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I et al (2021) Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and -residual function genotypes. *N Engl J Med* 385(9):815–825
- Dwight M, Marshall B (2021) CFTR modulators: transformative therapies for cystic fibrosis. *J Manag Care Spec Pharm* 27(2):281–284
- Bedi P, Cartledge MK, Zhang Y, Turnbull K, Donaldson S, Clarke A et al (2021) Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy for bronchiectasis based on bacterial load: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Eur Respir J* 58(6):2004388
- Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT et al (2018) Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 197(11):1410–1420
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H et al (2012) Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 380(9842):660–667
- Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EHJ, Koppers RJH et al (2013) Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 309(12):1251–1259
- Serisier DJ, Martin ML (2011) Long-term, low-dose erythromycin in bronchiectasis subjects with frequent infective exacerbations. *Respir Med* 105(6):946–949
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR et al (2017) European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 50(3):1700629
- Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, De Soyza A, Elborn JS, Opershall E et al (2017) The RESPIRE trials: two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials* 58:78–85
- Loebinger MR, Polverino E, Chalmers JD, Tid-dens HAWM, Gossens H, Tunney M et al (2021) Efficacy and safety of TOBI Podhaler in Pseudomonas aeruginosa-infected bronchiectasis patients: iBEST study. *Eur Respir J* 57(1):2001451

40. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW et al (2013) Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 68(9):812–817
41. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O et al (2020) Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med* 383(22):2127–2137

Antibiotic stewardship and chronic lung diseases

Background: The treatment of acute exacerbations in patients with chronic lung diseases is often associated with the administration of antibiotics. Repeated hospitalization, high antibiotic consumption and the danger of the emergence of multidrug-resistant bacteria represent a major burden for the healthcare system.

Objective: The purpose of this article is to provide an overview of antibiotic stewardship strategies for the management of patients with chronic lung diseases, with a particular focus on chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchiectasis and cystic fibrosis (CF).

Material and methods: This review article is based on a literature search in PubMed.

Results and discussion: Point of care tests (POCT) for faster pathogen detection have yielded inconsistent results in terms of reducing antibiotic treatment. As a relatively simple method, the use of POCT C-reactive protein (CRP, cut-off < 20 mg/l or ≥ 40 mg/l) could reduce the use of antibiotics in patients with exacerbated COPD without jeopardizing the safety. The value of procalcitonin is still unclear. In cases of nonpurulent sputum and a mild to moderate COPD exacerbation, antibiotic treatment can be omitted in accordance with the guidelines. The use of macrolides leads to an increased development of resistance and harbors the particular danger of cardiac side effects, so that a long-term treatment must be critically viewed in patients despite frequent COPD exacerbations. In CF, the use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators has improved the management of the underlying disease to such an extent that fewer antibiotic treatments are needed. Even in patients with bronchiectasis there is reason to hope that antibiotics can be reduced through new treatments, such as neutrophil elastase inhibitors. Any use of antibiotics in chronic lung diseases should be carried out in accordance with the guidelines.

Keywords

Point of care tests · Macrolides · Inhalative antibiotics · Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators · Acute exacerbation