

# Non-CF-Bronchiektasen 2014 ...



Dr. med. Felix C. Ringshausen  
Klinik für Pneumologie

M<sub>H</sub>H

Medizinische Hochschule  
Hannover

# ... immer noch eine Erkrankung ohne zugelassene Therapie !!!

Ausblick und aktuelle klinische Studien (an der MHH)



Dr. med. Felix C. Ringshausen  
Klinik für Pneumologie

MHH

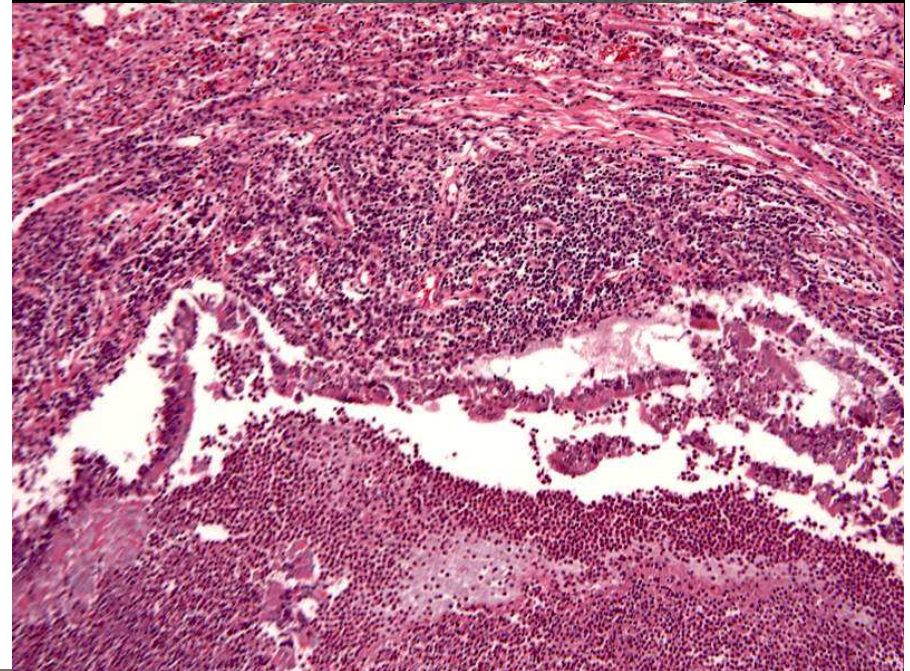
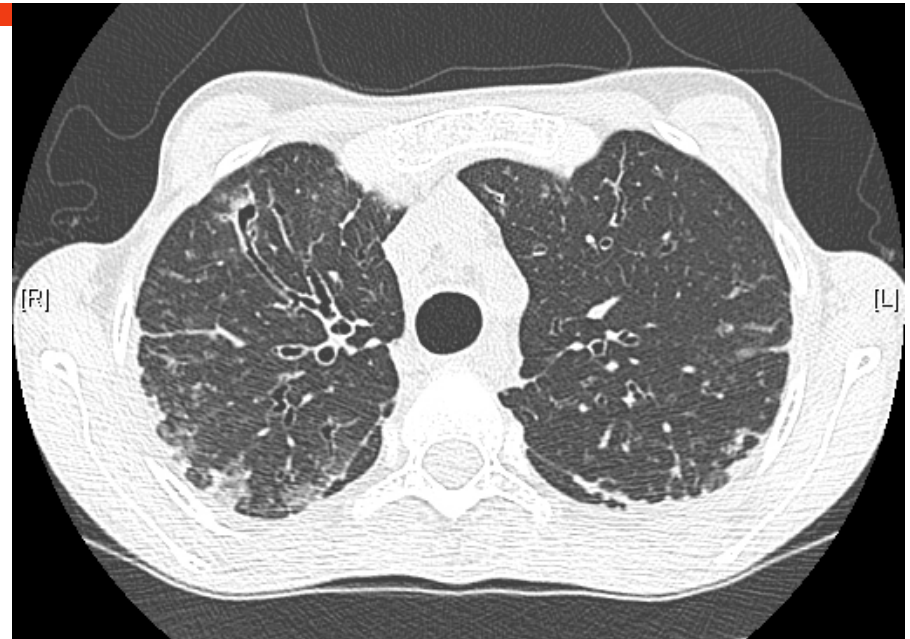
Medizinische Hochschule  
Hannover

# Gliederung

- Die Situation
  - Definition
  - Krankheitsentstehung
  - Ursachen
- Unsere Motivation
- Die Vergangenheit
- Die Gegenwart
- Die Zukunft

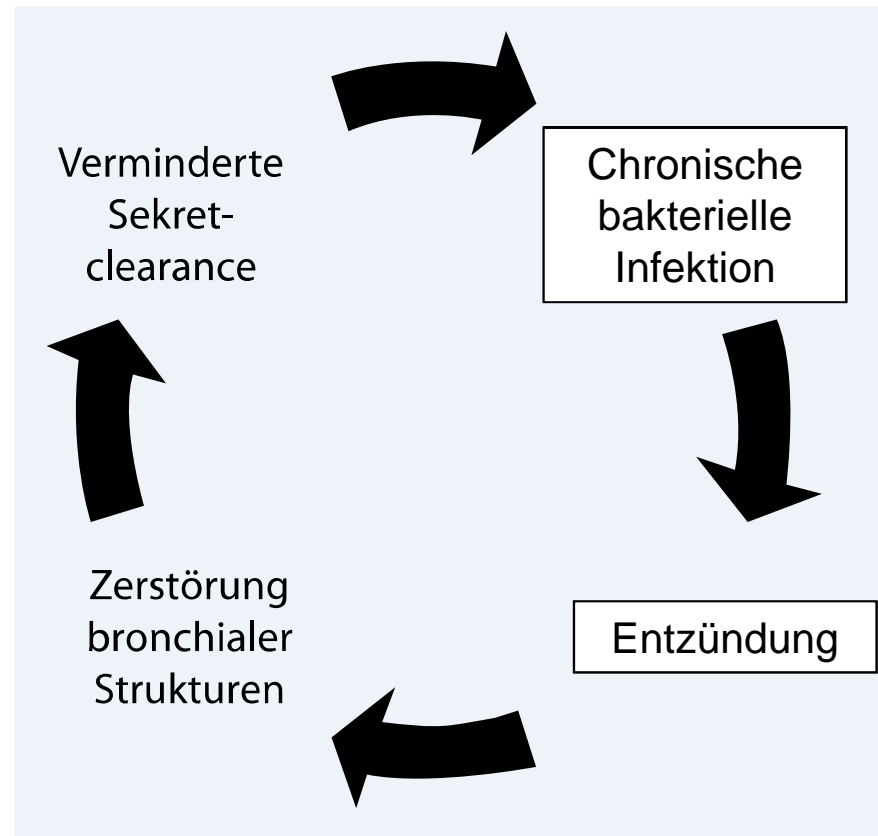
## Definition – Pathologie

Permanente Erweiterung der Atemwege (Bronchien und Bronchiolen) durch eine Zerstörung der Muskulatur und des elastischen Bindegewebes, resultierend aus oder begleitet von einer einschmelzenden Entzündung / Infektion



Rademacher et al. Internist (Berl.) 2010

# Die Krankheitsentstehung ... ein Teufelskreis!



Rademacher et al. Internist (Berl.) 2010

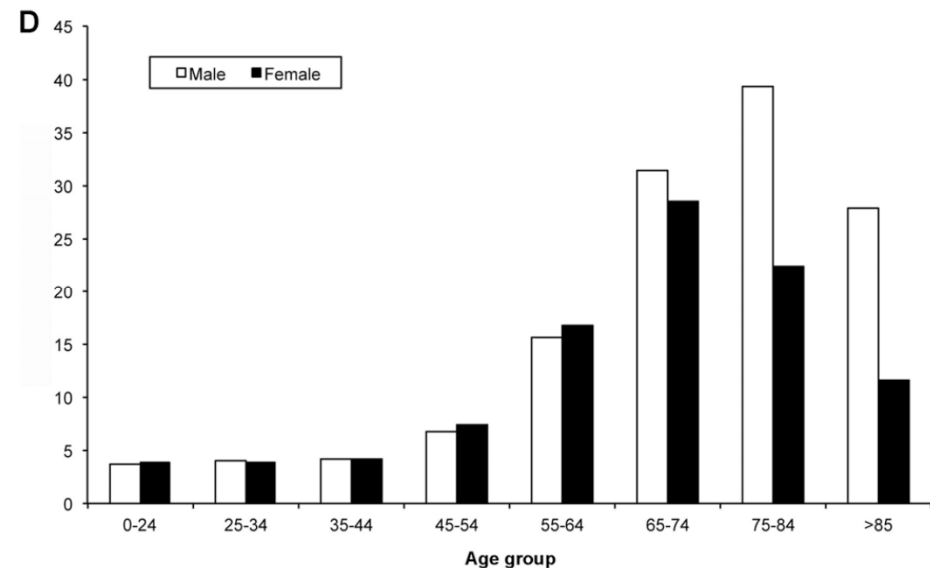
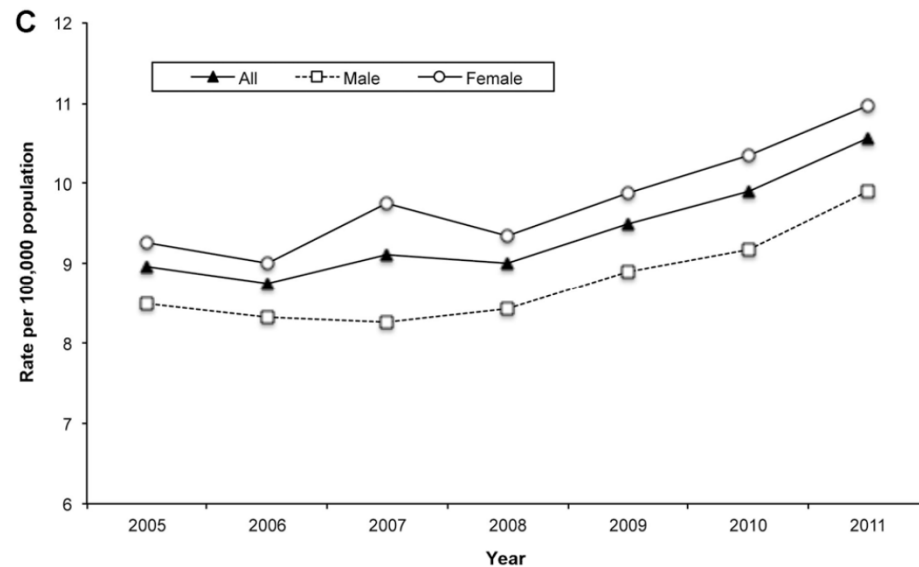
# Verbreitung

OPEN ACCESS Freely available online

## Bronchiectasis-Associated Hospitalizations in Germany, 2005–2011: A Population-Based Study of Disease Burden and Trends

Felix C. Ringshausen<sup>1\*</sup>, Andrés de Roux<sup>2</sup>, Mathias W. Pletz<sup>3</sup>, Nina Hämäläinen<sup>4</sup>, Tobias Welte<sup>1</sup>, Jessica Rademacher<sup>1</sup>

**1** Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany, **2** Center for Respiratory Medicine at the Charlottenburg Castle, Berlin, Germany, **3** Center for Infectious Diseases and Infection Control, Jena University Hospital, Jena, Germany, **4** Institute for Lung Research, Berlin, Germany



# Ursachen

Tab. 1 Ätiologie der Bronchiectasen, modifiziert nach [4].

<b>Strukturelle Lungenerkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Williams-Campbell-Syndrom</li><li>– Mounier-Kuhn-Syndrom</li><li>– Ehlers-Danlos-Syndrom</li></ul>
<b>Toxischer Schaden der Atemwege</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Inhalative Noxen</li><li>– Chronisch rezidivierende Aspiration</li><li>– Gastro-ösophagealer Reflux</li></ul>
<b>Bronchialobstruktion</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Tumor</li><li>– Fremdkörper</li></ul>
<b>Obstruktive Atemwegserkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Asthma bronchiale</li><li>– Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)</li><li>– Alpha-1-AT-Mangel</li></ul>
<b>Defekte der mukoziliären Clearance</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Primär- und sekundär ziliäre Dyskinesie</li><li>– Funktionsstörungen im Chlorid- oder Natriumkanal (CFTR, ENaC)</li></ul>
<b>Allergische bronchopulmonale Aspergillose</b>
<b>Immundefekte</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Common variable immunodeficiency, Agammaglobulinämie</li><li>– Sekundäre Immundefizienz (Hämatolog. Erkrankungen, Immunsuppression)</li></ul>
<b>Infektionen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Infektionen in der Kindheit (Tuberkulose, Pneumonien, Masern, Keuchhusten)</li><li>– Atypische Mykobakterien</li></ul>
<b>Bronchiectasen bei Systemerkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li><li>– Yellow-nail-Syndrom</li><li>– Bindegewebserkrankungen (Kollagenosen)</li></ul>
<b>Idiopathische Bronchiectasen</b> 26–53%

Rademacher u. Ringshausen.  
Pneumologie 2013

# Ursachen an der MHH (bis 31.12.2012)

140 Patienten mit Non-CF-Bronchiektasen	Anzahl (%)
Ursache	
Idiopathisch (= Ursache unbekannt)	46 (32.9)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	21 (15.0)
Primäre Ziliendysfunktion (PCD)	18 (12.9)
Immundefizienz (CVID)	15 (10.7)
Asthma	11 (7.9)
Postinfektiös	11 (7.9)
Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	7 (5.0)
Andere	11 (7.9)



# Unsere Motivation

ich habe Ihr Schreiben vom 25.5. erhalten, ich komme auf die letzten Zeilen zurück, in denen Sie wiederum Gentamycin als antimikrobielle Inhalationstherapie empfehlen.

Ich bin mit der BKK RWE seit mittlerweile Monaten im Schriftverkehr, die bislang diese off label-Medikation nicht genehmigen. Ich habe dieser Krankenkasse mehrfach die Umstände genauestens schriftlich geschildert, m.E. nach grenzt dies langsam an wirklich skandalöse Zustände im Verhalten dieser Betriebskrankenkasse. Ich werde Ihr Schreiben umgehend noch einmal weiterleiten, man kommt fast zu der Vorstellung, dass der med. Sachverstand bezüglich der schweren Erkrankungen der Patientin vollkommen fehlt.

# Unsere Erfahrung

Faktoren, die einen Abfall der Einsekundenkapazität  $\geq 30$  ml pro Jahr begünstigen (n = 106)

Eigenschaft	Adj. Risiko (95% CI)	P Wert
<b>Alter <math>\leq 46</math> Jahre</b>		
Nein	1	-
Ja	2.7 (1.01–7.41)	0.047
<b>Baseline FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50\%</math> vom Soll</b>		
Nein	1	-
Ja	10.9 (3.37–35.42)	<0.0001
<b>Jemals Pseudomonas nachgewiesen</b>		
Nein	1	-
Ja	5.9 (1.79–19.54)	0.004
<b>Chronische Pseudomonas nachweisbar</b>		
Nein	1	-
Ja	3.9 (1.32–11.31)	0.013
<b>Therapie mit inhalativem Antibiotikum</b>		
Nein	1	-
Ja	0.2 (0.07–0.71)	0.011

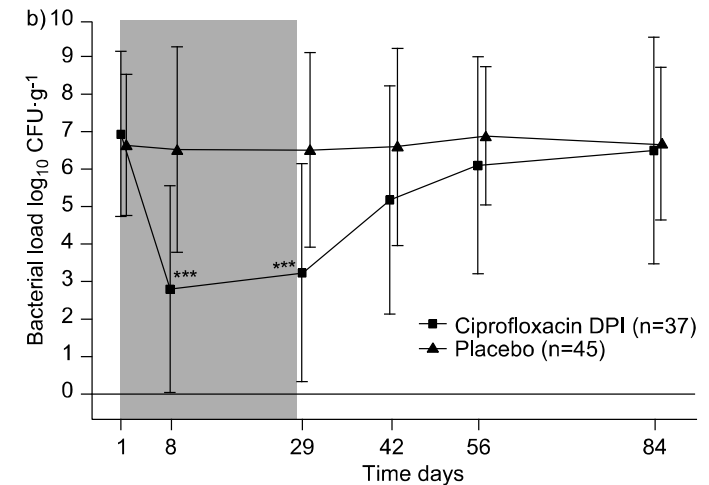
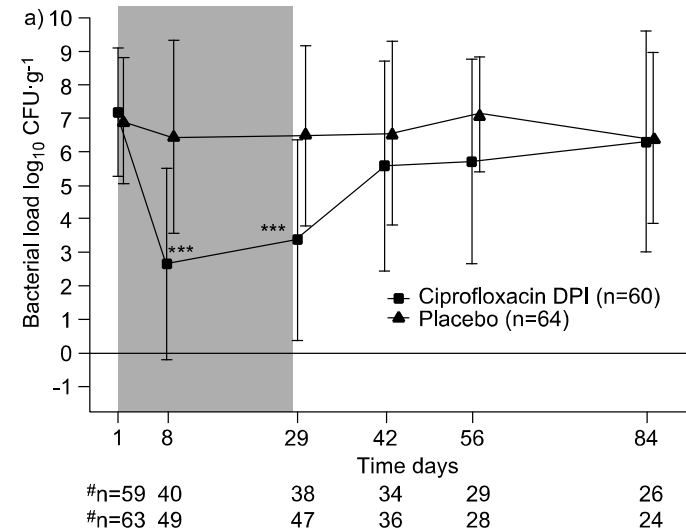
# Die Vergangenheit

## Mannitol (Bronchitol) – B305 Phase-III-Studie

- Bislang größte Studie zur Sicherheit und Effektivität einer Dauertherapie bei insgesamt 485 Patienten mit Non-CF-Bronchiektasen
- Signifikant längere Zeit bis zur ersten Exazerbation, eine signifikante Reduktion des Antibiotikaverbrauchs sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der Mannitol-Gruppe
- Insgesamt guter Sicherheit und Verträglichkeit
- Primärer Studienendpunkt, die Senkung der Exazerbationsrate: jedoch nicht erreicht.

# Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study

Robert Wilson\*, Tobias Welte<sup>#</sup>, Eva Polverino<sup>¶</sup>, Anthony De Soyza<sup>+</sup>, Hugh Greville<sup>§</sup>, Anne O'Donnell<sup>†</sup>, Jeff Alder<sup>\*\*</sup>, Peter Reimnitz<sup>##</sup> and Barbara Hampel<sup>¶¶</sup>



# Die Gegenwart

## RESPIRE1 – Phase-III-Studie: Ciprofloxacin DPI



## Funktionelle Sequenzvarianten in den CFTR- und SCNN1-Genen bei Patienten mit Bronchiektasen

---

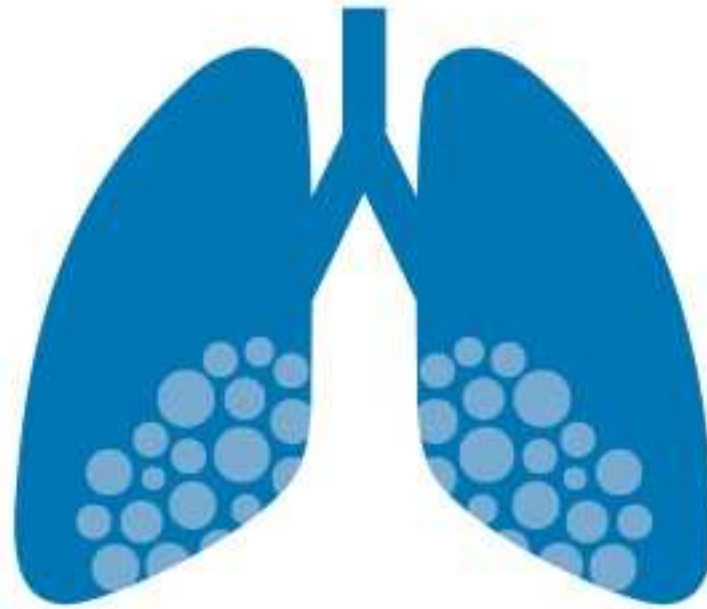
# Die Zukunft

**ORBIT 3 und 4 – Phase-III-Studie: inhalatives „dual release“ Ciprofloxacin (1x täglich)**

**TOBI Podhaler – Phase-III-Studie (Tobramycin)**

**... Colobreathe (Colistin Trockenpulver) ...**

# Die Zukunft



PROGNOSIS

THE **PROSPECTIVE GERMAN NON-CF  
BRONCHIECTASIS** PATIENT REGISTRY

—

BRONCHIEKTASEN-REGISTER

# Therapieprinzipien

Die Ziele der Behandlung von Bronchiektasen orientieren sich am multifaktoriellen Pathomechanismus und sind

1. die spezifische Behandlung der Grunderkrankung
2. die Verbesserung der mukoziliären Clearance bzw. Sekretdrainage
3. die Therapie der Infektion
4. die Behandlung der Atemwegsobstruktion
5. die Behandlung der chronischen, zum Progress führenden Inflammation
6. das Management der akuten Exazerbation

Rademacher und Ringshausen. Pneumologie 2013



# Ausblick und Zusammenfassung

- Mehr epidemiologische, grundlagenwissenschaftliche u. klinische Forschung wird benötigt
- Ein nationales (**PROGNOSIS**) u. europäisches Patientenregister (**EMBARC**) befindet sich im Aufbau
- Schwierige und oft langwierige Diagnostik, aber die Ätiologie ist in 2/3 der Fälle zu klären!
- Multimodale Therapie, aber (noch) unzureichende Datenlage für die meisten Empfehlungen: Therapie im Rahmen klinischer Studien wünschenswert !

## **Vielen Dank für Ihre Unterstützung!**

<b>Bayer Vital</b>	<b>1.500,00€</b>
<b>Forest</b>	<b>1.500,00€</b>
<b>Chiesi</b>	<b>1.000,00€</b>
<b>OxyCare</b>	<b>1.000,00€</b>
<b>Lungeninformationsdienst</b>	<b>800,00€</b>
<b>InfectoPharm</b>	<b>500,00€</b>
<b>MSD</b>	<b>500,00€</b>
<b>Heinen und Löwenstein</b>	<b>500,00€</b>
<b>Abbott</b>	<b>300,00€</b>

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**



[Ringshausen.Felix@mh-hannover.de](mailto:Ringshausen.Felix@mh-hannover.de)