

## S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*

### CF Lung Disease – a German S3 Guideline: Module 2: Diagnostics and Treatment in Chronic Infection with *Pseudomonas aeruginosa*

#### Autoren

C. Schwarz<sup>1,a</sup>, B. Schulte-Hubbert<sup>2,c</sup>, J. Bend<sup>3,o</sup>, M. Abele-Horn<sup>4</sup>, I. Baumann<sup>5,f</sup>, W. Bremer<sup>6,n</sup>, F. Brunsmann<sup>7,h</sup>, D. Dientinghoff<sup>8</sup>, O. Eickmeier<sup>9</sup>, H. Ellemunter<sup>10,i</sup>, R. Fischer<sup>11</sup>, J. Grosse-Onnebrink<sup>12</sup>, J. Hammermann<sup>13,d</sup>, H. Hebestreit<sup>14</sup>, M. Hogardt<sup>15,e</sup>, C. Hügel<sup>16</sup>, M. Hug<sup>17</sup>, S. Illing<sup>18</sup>, A. Jung<sup>19,m</sup>, B. Kahl<sup>20</sup>, A. Koitschev<sup>21,f</sup>, R. Mahlberg<sup>22,j</sup>, J. G. Mainz<sup>23</sup>, F. Mattner<sup>24</sup>, A. Mehl<sup>1</sup>, A. Möller<sup>25,m</sup>, C. Muche-Borowski<sup>26,o</sup>, T. Nüßlein<sup>27</sup>, M. Puderbach<sup>28</sup>, S. Renner<sup>29</sup>, E. Rietschel<sup>30</sup>, F. C. Ringshausen<sup>31</sup>, S. Schmidt<sup>32,g</sup>, L. Sedlacek<sup>33,e</sup>, H. Sitter<sup>34,p</sup>, C. Smaczny<sup>16</sup>, B. Tümmeler<sup>35</sup>, R. Vonberg<sup>33</sup>, M. O. Wielpütz<sup>36,k</sup>, H. Wilkens<sup>37</sup>, B. Wollschläger<sup>38</sup>, J. Zerlik<sup>39,l</sup>, U. Duesberg<sup>3,o</sup>, S. van Koningsbruggen-Rietschel<sup>30,b</sup>

#### Institute

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane Herzog Zentrum, Berlin</li> <li>2 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Pneumologie, Universitätsklinikum Dresden</li> <li>3 Mukoviszidose Institut, Bonn</li> <li>4 Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie</li> <li>5 Universität Heidelberg, Hals-Nasen-Ohrenklinik, Heidelberg</li> <li>6 Mukoviszidose e. V., Bonn</li> <li>7 Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (Patientenvertreter)</li> <li>8 Kliniken der Stadt Köln, Lungenklinik, Lehrstuhl der Universität Witten Herdecke</li> <li>9 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Christiane Herzog CF-Zentrum, Frankfurt</li> <li>10 Tirolkliniken GmbH, Department für Kinderheilkunde Pädiatrie III, Innsbruck, Österreich</li> <li>11 Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten München-West</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>12 Universitätsklinikum Münster UKM; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Allgemeine Pädiatrie Mukoviszidose-Ambulanz, Münster</li> <li>13 Universitäts-Mukoviszidose-Zentrum „Christiane Herzog“, Dresden</li> <li>14 Universitäts-Kinderklinik Würzburg</li> <li>15 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt</li> <li>16 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Zentrum der Inneren Medizin, Frankfurt, Deutschland</li> <li>17 Universitätsklinikum Freiburg, Apotheke des Klinikums Freiburg</li> <li>18 Olgahospital – Kinderklinik – CF-Zentrum/Jugendliche/ Erwachsene Stuttgart</li> <li>19 Kinderspital Zürich, Abteilung Pneumologie, Zürich, Schweiz</li> <li>20 Universitätsklinikum Münster UKM, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster</li> <li>21 Klinikum Stuttgart – Standort Olgahospital, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Stuttgart</li> <li>22 Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Abteilung Innere Medizin, Trier</li> </ol> |
|--|---|

<sup>a</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), federführende Fachgesellschaft

<sup>b</sup> Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP), federführende Fachgesellschaft

<sup>c</sup> Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG)

<sup>d</sup> Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

<sup>e</sup> Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)

<sup>f</sup> Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (HNO)

<sup>g</sup> Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI)

<sup>h</sup> Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.

<sup>i</sup> Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

<sup>j</sup> Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)

<sup>k</sup> Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

<sup>l</sup> Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.

<sup>m</sup> Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)

<sup>n</sup> Mukoviszidose e. V.

<sup>o</sup> Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)

<sup>p</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

- 23 Universitätsklinikum Jena, Mukoviszidosezentrum/  
Pädiatrische Pneumologie, Jena
- 24 Kliniken der Stadt Köln, Institut für Hygiene, Köln
- 25 Pneumologie und CF Ambulanz der Universitäts-  
Kinderklinik Zürich, Schweiz
- 26 Philipps-Universität Marburg, AWMF-Institut für  
Medizinisches Wissensmanagement, Marburg und  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und  
Poliklinik für Allgemeinmedizin, Hamburg
- 27 Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Klinik für Kinder-  
und Jugendmedizin Koblenz und Mayen
- 28 Hufeland Klinikum, Abteilung für Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie, Bad Langensalza
- 29 Allgemeines Universitätskrankenhaus, Klinik für  
Kinder- und Jugendheilkunde, CF Ambulanz, Wien,  
Österreich
- 30 Mukoviszidose-Zentrum Köln, Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln
- 31 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für  
Pneumologie und Deutsches Zentrum für  
Lungenforschung (DZL), Hannover
- 32 Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Zentrum für  
Kinder- und Jugendmedizin; Mukoviszidose Zentrum  
Mecklenburg/Vorpommern, Greifswald
- 33 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für  
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene,  
Hannover
- 34 Philipps-Universität Marburg, Institut für theoretische  
Medizin, Marburg
- 35 Medizinische Hochschule Hannover, Klinische  
Forschergruppe OE 6710, Klinik für Pädiatrische  
Pneumologie und Neonatologie
- 36 Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 37 Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische  
Klinik V, Pneumologie, Allergologie und  
Beatmungsmedizin, Homburg
- 38 Martin-Luther-Universität Halle, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Innere Medizin I/Pneumologie, Halle
- 39 Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Abteilung  
Physiotherapie, Hamburg

#### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-100191> |

Pneumologie 2018; 72: 347–392

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

#### Korrespondenzadresse

Dr. Carsten Schwarz, Leitung Sektion Mukoviszidose,  
Christiane Herzog-Zentrum, Erwachsenen-Mukoviszidose,  
Endoskopie und Lungentransplantation, Charité –  
Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m. S.  
Pneumologie und Immunologie, Campus Rudolf Virchow  
Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
[carsten.schwarz@charite.de](mailto:carsten.schwarz@charite.de)

#### ZUSAMMENFASSUNG

Mukoviszidose (Cystic Fibrosis, CF) ist die häufigste, autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung. In Deutschland sind ca. 8000 Menschen betroffen.

Die Erkrankung wird durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR-) Gen verursacht; diese führen zu einer Fehlfunktion des Chloridkanals CFTR. Dadurch kommt es in den Atemwegen zu einer unzureichenden Hydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms und somit zu einer chronischen Inflammation.

Rezidivierende Infektionen der Atemwege sowie pulmonale Exazerbationen der Lunge führen im Verlauf zu zunehmender Inflammation, pulmonaler Fibrose und fortschreitender Lungendestruktion bis hin zur respiratorischen Globalinsuffizienz, die für über 90% der Mortalität verantwortlich ist.

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die pulmonale Inflammation und v. a. die Infektion der Atemwege zu reduzieren.

Der Kolonisation und chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) kommt die größte Bedeutung zu. Diese führt zu weiterem Verlust an Lungenfunktion.

Für die medikamentöse Therapie der chronischen *Pa*-Infektion stehen viele unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung.

Mit dieser S3-Leitlinie wird eine einheitliche Definition für die chronische *Pa*-Infektion implementiert sowie eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie dargelegt, um eine Orientierung bei der individuellen Therapieentscheidung zu geben.

#### ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is the most common autosomal-recessive genetic disease affecting approximately 8000 people in Germany. The disease is caused by mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene leading to dysfunction of CFTR, a transmembrane chloride channel. This defect causes insufficient hydration of the epithelial lining fluid which leads to chronic inflammation of the airways.

Recurrent infections of the airways as well as pulmonary exacerbations aggravate chronic inflammation, lead to pulmonary fibrosis and tissue destruction up to global respiratory insufficiency, which is responsible for the mortality in over 90% of patients.

The main aim of pulmonary treatment in CF is to reduce pulmonary inflammation and chronic infection.

*Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) is the most relevant pathogen in the course of CF lung disease. Colonization and chronic infection are leading to additional loss of pulmonary function. There are many possibilities to treat *Pa*-infection.

This is a S3-clinical guideline which implements a definition for chronic *Pa*-infection and demonstrates evidence-based diagnostic methods and medical treatment for *Pa*-infection in order to give guidance for individual treatment options.

► Inhaltsverzeichnis		
A.	Einleitung	349
B.	Fragen und Antworten	349
1	Definition	349
2	Stellenwert der Pseudomonas-Antikörper	351
3	Mikrobiologische Diagnostik	352
4	Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor	353
5	Stellenwert der Resistenztestung	355
6	Suppressionstherapie allgemein	359
7	Inhalative Antibiotika zur Suppressionstherapie	360
8	Orale Antibiotika als Suppressionstherapie	366
9	Intravenöse Antibiotikatherapie als Suppressionstherapie	367
10	Supportive Therapie bei chronischer Pseudomonas-Infektion	375
11	Besonderheiten bei chronischem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Nachweis in den oberen Atemwegen	379
12	Radiologie: Wie beeinflussen radiologische diagnostische Verfahren die Therapie im Rahmen der Erstdiagnose bzw. des Follow-Ups der chronischen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion?	381
C.	Informationsstrategie	382
13	Informationsstrategie Patienten	382
	Muster Patienteninformation	384
D.	Forschungsbedarf	385
E.	Danksagung	387
F.	Leitliniengruppe	387
	Abkürzungen	388
	Literatur	388

## A. Einleitung

Die Mukoviszidose/cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene Stoffwechselkrankheit, die autosomal-rezessiv vererbt wird und der eine Dysfunktion oder das Fehlen des epithelialen Ionenkanals CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) zugrunde liegt. In diesem Kontext wird die Mortalität und Morbidität von CF-Patienten in erster Linie durch die pulmonale Manifestation bestimmt. Die Volumenreduktion der Flüssigkeitsschicht bzw. Solschicht der Schleimhaut (ASL, Airway Surface Liquid) resultiert in einer verminderten mukoziliären Clearance [1]. Eine schwerwiegende Folge sind chronische bakterielle Infektionen des bronchopulmonalen Systems. Die Zersetzung der angehäuften Neutrophilen lässt extrazelluläre DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Aktin in den Atemwegen akkumulieren, was zur hohen Viskosität des Schleims beiträgt [2]. Im Kindesalter werden am häufigsten *Staphylococcus*

*aureus* und *Haemophilus influenzae* und im Erwachsenenalter der Feuchtkeim *Pseudomonas aeruginosa* im Tracheobronchialsekret bzw. Sputum nachgewiesen. Beim Erstdnachweis von *Pseudomonas aeruginosa* erfolgt der Versuch einer Eradikationstherapie, die bereits im Modul 1 der Leitlinie Lungenerkrankung der Mukoviszidose wissenschaftlich bearbeitet wurde [3]. Die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist Thema dieser Leitlinie, dem Modul 2 der Leitlinie Lungenerkrankung der Mukoviszidose und beinhaltet die „Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“.

Für die vorliegende Leitlinie wurde zunächst eine Experten-Gruppe mit Delegierten aller relevanten Fachgesellschaften zusammengestellt. Diese Gruppe erarbeitete die Fragestellungen, zu denen eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Auf Basis der gefundenen Evidenz wurden in einem strukturierten Konsensfindungsprozess die vorliegenden Empfehlungen erarbeitet. Das genaue methodische Vorgehen (u. a. systematische Recherchen, redaktionelle Unabhängigkeit, Interessenskonflikte, Patientenbeteiligung) sowie die Bewertung der verwendeten Literatur kann dem Leitlinienreport entnommen werden. Neben der Langversion der Leitlinie gibt es außerdem eine Kurzversion für Ärzte; eine laienverständliche Version für Patienten ist geplant.

## B. Fragen und Antworten

### 1 Definition

#### 1.1 Was ist eine Kolonisation? Was ist eine Infektion?

Im Rahmen des EuroCareCF-Projektes wurde eine Definition der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion vorgenommen und die Gruppe der *Pseudomonas aeruginosa*-freien Patienten definiert [4]. Dazu wurden die in der Literatur vorhandenen Definitionen zusammengestellt und eine Empfehlung abgeleitet. Die Definition in dieser Leitlinie wird an die Definition der EuroCareCF-Gruppe angelehnt. Alle Definitionen hängen von der Häufigkeit und Art der Probenahme ab.

Laut der Definition von EuroCareCF gelten CF-Patienten als *Pseudomonas aeruginosa*-frei, wenn seit der Diagnose ‚Mukoviszidose‘ jährlich mindestens 6 Sputumproben oder 8 tiefe Rachenabstriche analysiert worden sind, in der kulturabhängigen Diagnostik niemals *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde und der Titer der Pseudomonas-Antikörper immer unter dem Grenzwert lag (Grenzwert hängt vom verwendeten Testsystem ab).

Laut der Definition von EuroCareCF liegt eine chronische Atemwegsinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei einem Patienten mit Mukoviszidose vor, wenn in den letzten 12 Monaten mindestens 6 Sputumproben oder 8 tiefe Rachenabstriche analysiert worden sind und in mindestens der Hälfte der untersuchten Proben in der kulturabhängigen Diagnostik *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde. Ansonsten spricht man von einem intermittierenden Nachweis (weniger als mind. die Hälfte der Proben positiv).

Es ist schwierig, zwischen Erstkolonisation und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* zu unterscheiden. Eine Erstkolonisation kann klinisch stumm verlaufen. Bei Infektionszeichen kann klinisch nicht zwischen *Pseudomonas aeruginosa* und anderen

Erregern als Hauptursache unterschieden werden. Es gibt auch keine typischen Infektkomplika­tionen, die auf *Pseudomonas aeruginosa* hinweisen.

Eine Differenzierung zwischen Erstkolonisation und Infektion durch serologischen Nachweis ist nicht möglich.

## 1.2 Wann liegt eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* vor?

Eine chronische Kolonisation der unteren Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* liegt vor, wenn über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr in der Hälfte oder mehr der untersuchten Proben *Pseudomonas aeruginosa* in der kulturabhängigen Diagnostik nachgewiesen werden konnte [4, 5]. Pro Jahr sollen mindestens 6 Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) gleichmäßig über das Jahr verteilt (mind. einmal jedes Quartal) gewonnen werden. Nur wenn bei positivem *Pseudomonas aeruginosa*-Antikörpertiter und aufgrund der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik aus den letzten Jahren bereits bekannt ist, dass der CF-Patient in seinen Atemwegen chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert ist, reicht eine Mindestzahl von 4 bakteriologischen Analysen pro Jahr aus.

## 1.3 Wie ist davon eine intermittierende Infektion abzugrenzen?

Man spricht von einer intermittierenden Kolonisation oder Infektion, wenn mittels kulturabhängiger Diagnostik in weniger als der Hälfte der mindestens 6 binnen eines Jahres asservierten Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden konnte. Der intermittierende Nachweis in Proben aus den tiefen Atemwegen kann auf der rezidivierenden Re-Kolonisation mit demselben Klon aus den oberen Atemwegen [6], fluktuierender Persistenz geringer Keimzahlen ober- und unterhalb der Nachweisgrenze oder Re-Kolonisation mit einem anderen Klon beruhen. Die Nachweisgrenze von *Pseudomonas aeruginosa* liegt bei der kulturabhängigen Diagnostik bei ca. 50 KBE pro mL Sputum oder BAL und ist in der Sensitivität den kulturunabhängigen PCR-gestützten Verfahren nicht unterlegen [7]<sup>1</sup>.

## 1.4 Wie ist ein *Pseudomonas aeruginosa*-negativer Patient definiert?

Ein Patient gilt als *Pseudomonas aeruginosa*-frei, wenn

- pro Jahr in verschiedenen Monaten mindestens 6 Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) für die bakteriologische Analyse gewonnen wurden und

bisher noch kein kultureller Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* dokumentiert wurde

oder

- der letzte kulturelle Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mindestens ein Jahr zurückliegt, seit dem letzten Nachweis mindestens 6 Rachenabstriche, Sputen oder BAL-Proben *Pseudomonas aeruginosa*-negativ waren und der Patient seronegativ für *Pseudomonas aeruginosa*-Antikörper ist [5].

Eine Aussage über den Kolonisationsstatus kann unter einer *Pseudomonas*-wirksamen anti-infektiven Suppressionstherapie nur getroffen werden, wenn ein kultureller Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* gelingt. Ein fehlender kultureller Nachweis während einer anti-infektiven Therapie gegen *Pseudomonas* darf nicht als erfolgreicher Eradikationsversuch oder fehlende Kolonisation gewertet werden.

## 1.5 Ab wann kann man von einem Ende der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* sprechen?

Entsprechend der Definition von Lee et al. [5] kann man von einem Ende der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* sprechen, wenn der letzte kulturelle Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mindestens ein Jahr zurückliegt, seit dem letzten Nachweis mindestens 6 Rachenabstriche, Sputen oder BAL-Proben *Pseudomonas aeruginosa*-negativ waren und der Patient seronegativ für *Pseudomonas aeruginosa*-Antikörper ist (Antikörpertiter negativ).

## 1.6 Welchen Stellenwert hat der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in den oberen Atemwegen?

Der Stellenwert des Nachweises von *Pseudomonas aeruginosa* in den oberen Atemwegen für den Kolonisationsstatus der unteren Atemwege ist zurzeit noch nicht geklärt. Bekannt ist, dass die Nasennebenhöhlen eine Nische für die Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* bei der Mukoviszidose darstellen [10], bei chronischer Kolonisation in der Regel dieselben klonalen Komplexe in den oberen und unteren Atemwegen nachgewiesen werden [6] und sich die polymikrobiellen Lebensgemeinschaften in Nase und unteren Atemwegen signifikant voneinander unterscheiden.

Erregernachweis in den oberen Atemwegen und Nasennebenhöhlen: Zur nicht invasiven Erfassung der Keimbesiedlung in den oberen Atemwegen eignet sich die nasale Lavage z. B. mit zweimal 10 ml isotoner Kochsalzlösung in jede Nasenseite [6]. Es kann statt einer nasalen Lavage auch ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (Urethral-Abstrich-Tupfer) und mit einem Nasenvernebler kann ab dem 2. Lebensjahr Material aus den oberen Atemwegen lavagiert werden. Bzgl. der Untersuchungsfrequenz von Proben aus den oberen Atemwegen gibt es aktuell keine Empfehlungen.

<sup>1</sup> Allgemeine Anmerkung: Die Klassifikation des *Pseudomonas aeruginosa* Kolonisationsstatus orientiert sich an der Nachweisgrenze der kulturabhängigen Diagnostik von 50 KBE/ml.

Genotypisierung der asservierten *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate mittels Multi-Locus Sequence Typing ([8] Curran B, Jonas D, Grundmann H et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol 2004; 42: 5644–5649), Gene Chip ([9] Wiehlmann L, Wagner G, Cramer N et al. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 8101–8106) oder Gesamtgenomsequenzierung vermag zwischen Klonpersistenz und Klonwechsel zu differenzieren.

## 2 Stellenwert der *Pseudomonas*-Antikörper

### 2.1 Welche Evidenz existiert, dass die Bestimmung der *Pseudomonas*-Antikörper den Infektionsstatus des CF-Patienten widerspiegelt?

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein Umweltkeim und bei Exposition werden sowohl gesunde Probanden als auch CF-Patienten Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* bilden. Vor diesem Hintergrund wird der Befund plausibel, dass eine positive Antikörperbestimmung keinen positiven prädiktiven Wert für den künftigen kulturellen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in respiratorischen Sekreten von CF-Patienten besitzt [11] und dass die Höhe des basalen Antikörpertiters nicht mit dem Eradikationserfolg einer künftigen pseudomonaswirksamen Ersttherapie assoziiert ist [12]. *Pseudomonas*-Antikörper und Infektionsstatus lassen sich nur im Kontext mit dem gewählten Zielantigen und dem Ergebnis der bakteriologischen Diagnostik interpretieren.

### 2.2. Welche Antikörper können bestimmt werden?

Antikörpertiter lassen sich für standardisierte Zellysate, Zellwandantigene oder sezernierte Proteine bestimmen. Konstitutiv hoch immunogene Zellwandantigene wie das O-Antigen des Lipopolysaccharids werden schon im Frühstadium der Kolonisation nachgewiesen, während sich eine Immunantwort auf sezernierte Virulenzfaktoren erst bei höherer Keimbelastung nachweisen lässt. Der Antikörpertiter gegen diese sezernierten Proteine (z. B. Elastase, alkalische Protease, Exotoxin A) ist während der chronischen Kolonisation nicht proportional zur Keimzahl, da infolge von Mutationen und Übergang in den sessilen Lebensstil die *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien die Sekretion von Typ-II- und/oder Typ-III-Virulenzfaktoren vermindern oder sogar ganz einstellen [13].

### 2.3 Sensitivität und Spezifität der Verfahren zur Bestimmung von *Pseudomonas*-Antikörpern

In Longitudinal- und Querschnittstudien sind Antikörpertiter gegen Zellysate, Zellwandantigene oder sezernierte Proteine im Serum von Mukoviszidose-Patienten untersucht worden (umfassender Literaturüberblick in [14]). Als Techniken wurden ELISA, Immunelektrophorese, Radioimmunoassay oder Western-Immunblot eingesetzt. In 6 von 29 publizierten Studien wurde ein kommerziell erhältlicher ELISA-Test auf die sezernierten Virulenzfaktoren Elastase, alkalische Protease und Exotoxin A genutzt.

Je nach Test und untersuchter Patientenkohorte schwankt die in der Literatur beschriebene Sensitivität zwischen 45–93% (Median: 80%) und die Spezifität zwischen 40–98% (Median 81%).

### 2.4 Wie sind die Antikörpertiter (in Abhängigkeit von Untersuchungsmaterial, Zielantigenen und Methodik) zu interpretieren?

Zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises von *Pseudomonas aeruginosa* ist eine positive Antikörperbestimmung gegen Exotoxin A und alkalische Protease signifikant mit einem höheren Risiko der Re-Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa*

nach Frühtherapie assoziiert [15, 16]. Andererseits besitzt Antikörpernegativität gegen Elastase, alkalische Protease und Exotoxin A ein Jahr nach Eradikationstherapie einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 75% bzw. 82% für den Langzeiterfolg der Eradikationstherapie [17].

Antikörpertiter gegen konstitutiv exprimierte Zellwandantigene oder gegen Zellysate spiegeln die Keimlast wider und können daher bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion zur Beurteilung von pulmonalen Exazerbationen und zur Erfolgskontrolle pseudomonaswirksamer Suppressionstherapien herangezogen werden [14, 18]<sup>2</sup>.

### 2.5 Wie häufig sollten *Pseudomonas*-Antikörper bestimmt werden (in Abhängigkeit vom aktuellen Besiedlungsstatus)?

Es wird empfohlen, die Antikörpertiter gegen sezernierte *Pseudomonas aeruginosa*-Proteine zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie zu bestimmen.

Wenn der Langzeitverlauf der chronischen Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* anhand von Antikörpertitern dokumentiert werden soll, sollten Antikörpertiter gegen obligat exprimierte Antigene bestimmt werden [14, 18]. Antikörperbestimmungen gegen sezernierte Virulenzfaktoren, Exopolysaccharide, LPS, Flagellen und Pili sind während der chronischen Infektion nicht aussagekräftig, da *Pseudomonas aeruginosa* die Produktion dieser Antigene in der CF-Lunge stark moduliert oder sogar einstellt [13].

#### STATEMENT 2.5

Zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie sollen Antikörpertiter gegen sezernierte *Pseudomonas aeruginosa* Proteine (z. B. alkalische Protease, ExoA) bestimmt werden.

#### Empfehlungsgrad: A

Zur Verlaufskontrolle der chronischen *Pseudomonas*-Infektion in der CF-Lunge eignet sich die Antikörperbestimmung gegen standardisierte Zellysate oder konstitutiv exprimierte Zellwandantigene.

### 2.6 Ab welchem Zeitpunkt kann man auf die Bestimmung der *Pseudomonas*-Antikörper verzichten?

Antikörpertiter gegen hoch immunogene Antigene (Virulenzfaktoren, Exopolysaccharide, LPS, Flagellen oder Pili) sollten zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie bestimmt werden. Die Antikörperbestimmung dieser hoch immunogenen Antigene ist im Zustand der chronischen *Pseudomonas*-Infektion (Definition s. Frage 1.2) nicht mehr indiziert, da *Pseudomonas aeruginosa* die Produktion dieser Antigene in der CF-Lunge moduliert oder sogar

<sup>2</sup> Zur serologischen Verlaufskontrolle der chronischen Infektion eignen sich standardisierte Zellysate und konstitutiv exprimierte Zellwandantigene wie z. B. die Proteine der äußeren Membran OprF oder OprL.

ganz einstellt [13]. Zur Verlaufskontrolle der chronischen Infektion eignet sich die Antikörperbestimmung gegen standardisierte Zellysate oder konstitutiv exprimierte Zellwandantigene (s. o.).

### 2.7 Wie ist das Vorgehen bei positivem Antikörpernachweis, aber fehlendem mikrobiologischem Nachweis?

Eine positive Antikörper-Bestimmung bei fehlendem mikrobiologischen Nachweis besitzt keinen positiven prädiktiven Wert für den künftigen kulturellen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in respiratorischen Sekreten von CF-Patienten [11]. Das weitere Vorgehen orientiert sich an den Ergebnissen der nachfolgenden mikrobiologischen Untersuchungen von Proben aus Atemwegssekreten.

Seit Veröffentlichung des Moduls 1 dieser S3-Leitlinie [3] hat sich die Evidenzlage zum Stellenwert der *Pseudomonas*-Antikörper geändert. Für diese Frage kann deshalb das Modul 1 nicht als Quellleitlinie verwendet werden, die Empfehlungen basieren stattdessen auf der für das Modul 2 durchgeführten Literaturrecherche.

## 3 Mikrobiologische Diagnostik

### 3.1 Wie oft soll eine Diagnostik aus respiratorischem Material durchgeführt werden?

Liegt eine chronische Infektion vor ( $\geq 50\%$  *Pseudomonas aeruginosa*-positiver Proben bei mindestens 6 Probenahmen pro Jahr bzw. nach erfolgloser Eradikationstherapie, siehe S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 1: Diagnostik und Therapie beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* [3]), sollte die Untersuchung respiratorischer Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) routinemäßig mindestens viermal im Jahr anlässlich von Routineambulanzterminen durchgeführt werden sowie bei klinischer Verschlechterung oder Exazerbation.

#### STATEMENT 3.1

Wurde die Diagnose einer chronischen Infektion gestellt, soll eine Diagnostik aus Rachenabstrich, Sputum, ggf. BAL mindestens viermal pro Jahr erfolgen.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 3.1.1 Soll die Häufigkeit der Diagnostik altersabhängig modifiziert werden?

Die derzeitige Studienlage erlaubt keine evidenzbasierte Empfehlung zur altersabhängigen Untersuchungsfrequenz. Das in der Leitlinie zur *Pseudomonas aeruginosa*-Erstinfektion [3] angegebene Intervall sollte zur Abgrenzung der chronischen Infektion angewendet werden.

#### STATEMENT 3.1.1

Bei vorbekannter chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sollten mikrobiologische Untersuchungen respiratorischer Proben routinemäßig mindestens viermal im Jahr durchgeführt werden; präferentiell bei Routineambulanzterminen und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt.

**Empfehlungsgrad: B**

#### 3.1.2 Ist die invasive Diagnostik der nicht invasiven Diagnostik überlegen?<sup>3</sup>

#### STATEMENT 3.1.2

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass invasiv gewonnene Materialien in ihrer Aussagekraft nicht invasiv gewonnenen Proben überlegen sind.

[19–21]

#### 3.1.3 Soll die Häufigkeit der Diagnostik in Abhängigkeit vom Resistenzmuster modifiziert werden?

#### STATEMENT 3.1.3

Der Nachweis multiresistenter *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme bzw. anderer multiresistenter Atemwegserreger mit besonderer epidemiologischer Relevanz bei CF erfordert keine engmaschigere Probennahme. Bei klinischer Verschlechterung hingegen sollte umgehend eine erneute Probe untersucht werden.

**Empfehlungsgrad: B**

[22]

### 3.2 Können Proben von Atemwegssekreten von den Patienten oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden?

Die korrekte Probenentnahme und der korrekte Probentransport beeinflussen maßgeblich das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik. Grundsätzlich ist auf kurze Lagerungs- und Transportzeiten (optimal weniger als 2 Stunden) zu achten und von einem zeitintensiven Transport bzw. Versand mikrobiologischer Proben von zuhause, wo immer möglich, abzusehen (siehe auch Leitlinie *Pseudomonas aeruginosa*-Erstinfektion [3]).

Ein (Post-)Versand der Probe von zuhause innerhalb von 24 Std. (über Nacht) ist prinzipiell möglich. Es ist immer auf einen schnellstmöglichen Versand zu achten. Die häusliche Proben-

<sup>3</sup> (induziert: BAL im Rahmen einer Bronchoskopie; nicht invasiv (Sputum, Rachenabstriche, induziertes Sputum))

entnahme sollte nur nach gründlicher Unterweisung der Eltern bzw. des Patienten selbst durch das Ambulanzpersonal v. a. hinsichtlich geeigneter Entnahmetechnik, Probenbeschriftung und Verpackung erfolgen. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Sputum, induziertes Sputum und ausnahmsweise auch ein tiefer Rachenabstrich. Mögliche qualitative Einschränkungen infolge des Postversandes, insbesondere hinsichtlich des Nachweises empfindlicherer Atemwegserreger (z. B. *Haemophilus influenzae*), sind bei der Beurteilung des mikrobiologischen Befundes unbedingt zu berücksichtigen. Daher ist es auf dem Anforderungsschein zu vermerken, ob es sich um frisches oder um ein postalisch versendetes Material handelt.

#### STATEMENT 3.2

Die Proben von Atemwegssekreten können von Patienten oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und sollten verschickt werden unter Berücksichtigung der Einhaltung kurzer Lagerungs- und Transportzeiten und unter Verwendung geeigneter mikrobiologischer Transportmedien.

**Empfehlungsgrad: B**

[23, 24]

### 3.3 Was ist das geeignete Material für eine mikrobiologische Diagnostik?

#### STATEMENT 3.3

Zur Abklärung einer Besiedlung oder Infektion der unteren Atemwege ist Sputum ein geeignetes Material, da einfach durch spontane Expektoration zu gewinnen und somit für den Patienten wenig belastend. Bei nicht spontan oder nach Induktion expektorierenden CF-Patienten wird i. d. R. ein tiefer Rachenabstrich verwendet. Eine mögliche Kontamination durch oropharyngeale Flora ist materialunabhängig zu beachten.

Zur Erfassung der Kolonisation der oberen Atemwege kann eine diagnostische nasale Lavage oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen. Zur Erfassung der Kolonisation der unteren Atemwege sollten bei expektorierenden Patienten und bei Exazerbation primär Sputum untersucht werden.

Andere Materialien sollten insbesondere bei klinischer Verschlechterung des Patienten untersucht werden. Hierzu gehören induziertes Sputum und Materialien die ggf. instrumentell aus verschiedenen Abschnitten der Lunge gewonnen werden (Tracheal- und Bronchialsekret, BAL).

**Empfehlungsgrad: B**

[6, 20, 21]

### 3.4 Welche Voraussetzungen muss ein mikrobiologisches Labor erfüllen, um entsprechende Proben zu untersuchen?

Das Labor muss grundsätzliche Qualitätsstandards erfüllen (MiQ24). Bei speziellen Fragestellungen empfiehlt sich im Einzelfall die Kontaktaufnahme zum zuständigen Referenzlabor bzw. Konsiliarlabor.

Liste der Ansprechpartner: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_node.html)

#### STATEMENT 3.4

Gerade die CF-Diagnostik weicht in vielen Punkten von der Routinebakteriologie ab. Daher sollte die Untersuchung von CF-Proben nur durch in der CF-Diagnostik erfahrene Laboratorien erfolgen. Dies erscheint bei der regelmäßigen Versorgung von wenigstens 50 Patienten gegeben.

**Empfehlungsgrad: B**

## 4 Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor

### 4.1 Wie sollen Proben aus Atemwegsmaterialien im mikrobiologischen Labor aufbereitet und die Erregerdifferenzierung durchgeführt werden?

Die Verarbeitung von Proben aus Atemwegssekreten, Selektivmedien, Spezialkulturverfahren sowie die Methoden zur Erregereidentifizierung im Rahmen der mikrobiologischen Stufen diagnostik bei CF sind detailliert in den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ beschrieben [25]. Zielsetzung ist der kulturelle Nachweis aller CF-Leitkeime. Zur mikrobiologischen Diagnostik eignen sich Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich sowie die BAL; zum Stellenwert von nasaler Lavage bzw. Nasenabstrich s. Frage 11). CF-Sputum mit hoher Viskosität sollte vor der Verarbeitung verflüssigt bzw. homogenisiert werden, z. B. durch die Vorbehandlung mit Dithiothreitol (DTT).

BAL und Sputum sollten mindestens semiquantitativ angelegt werden. Abstriche werden semiquantitativ mittels 3-Ösenabstrich verarbeitet. Der kulturelle Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* aus tiefen Rachenabstrichen im Vergleich zu Bronchialsekret erreicht etwa einen positiven Vorhersagewert von 83% und einen negativen von 70%.

Es gibt keine eindeutige Empfehlung zur regelhaften Mikroskopie von CF-Sputen bzw. tiefen Rachenabstrichen. Zur Beurteilung der Sputumqualität (Erregernachweis, -menge und -morphologie) kann eine mikroskopische Beurteilung sinnvoll sein (v. a. bei jungen Patienten spricht der Nachweis von Plattenepithelzellen für eine Kontamination mit oropharyngealer Flora). Allgemein liegt bei CF-Patienten die Übereinstimmung von positiver Mikroskopie und Kultur für *Pseudomonas aeruginosa* bei 91% bis 98%.

Eine BAL ist grundsätzlich auch mikroskopisch zu beurteilen.

Die Basiskultur zur Kultivierung bakterieller Atemwegserreger beinhaltet hochwertige Universalmedien wie Blut- und Kochblutagar. Sie erlauben i. d. R. das Wachstum aller CF-Leitkeime einschließlich auxotropher Mutanten und Small-Colony-Varianten (SCV) von *Pseudomonas aeruginosa*. Als Selektivmedien für *Pseudomonas aeruginosa* und anderer Nonfermenter kommen Laktose-Indikator-Agar (z. B. McConkey-Agar), Cetrimid-Agar, Trypton-Soja-Agar und *Pseudomonas*-Isolation-Agar in Frage. Zu beachten ist, dass bei Selektivmedien die Nachweisgrenze für *Pseudomonas aeruginosa* im Vergleich zu Universalmedien in der Regel geringfügig eingeschränkt ist. McConkey-Agar hat den Nachteil, dass der typische *Pseudomonas aeruginosa*-Morphotyp (Pigmentierung, metallischer Glanz) und die Unterscheidung morphologischer *Pseudomonas*-Varianten weniger gut beurteilbar ist.

Angaben zu den medienabhängigen Inkubationszeiten und Bebrütungstemperaturen sind den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards zu entnehmen [25].

Die Erregeridentifizierung erfolgt mit mikrobiologischen Standardmethoden und sollte bei CF immer bis auf Speziesebene erfolgen. Die verlässlichsten Ergebnisse insbesondere in Bezug auf untypische *Pseudomonas aeruginosa*-Morphotypen erzielt die MALDI-TOF-Technologie („Matrix-assisted Laser Desorption/ Ionization Time Of Flight“), die heute als Methode der Wahl anzusehen ist [26–28]. Auch die Differenzierung auf der Basis biochemischer Leitreaktionen ist weiterhin geeignet. Zweifelhafte Ergebnisse sind jedoch durch alternative Verfahren wie die Gensequenzierung (z. B. 16S rDNA) zu verifizieren.

#### STATEMENT 4.1

Die mikrobiologische Aufarbeitung von CF-Proben sowie die kulturellen Nachweismethoden sollen, wie in der MiQ24 „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ beschrieben, durchgeführt werden. Der kulturelle Erregernachweis bei CF stützt sich neben den Basisnährmedien (Blut-, Kochblutagar) v. a. auf Selektivmedien, die den Nachweis spezieller Erregergruppen verbessern (z. B. für *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cepacia*-Komplex in jedem Alter obligat). Die Erregeridentifizierung soll bis auf Speziesebene erfolgen, über klassische mikrobiologische Verfahren (Oxidase, Biochemie etc.) und mithilfe hochspezifischer molekularer Verfahren (MALDI-TOF, PCR, Sequenzierung).

**Empfehlungsgrad: A**

[29]

#### 4.2 Soll eine quantitative oder semiquantitative Analyse der Erreger durchgeführt werden? Ist dabei die Materialart zu berücksichtigen?

##### STATEMENT 4.2

Eine semiquantitative Analyse erscheint ausreichend. Die daraus zu ziehende Konsequenz ist ihrerseits wiederum abhängig vom aktuellen klinischen Bild. Dies gilt für alle Materialien.

**Empfehlungsgrad: B**

#### 4.3 Wie können *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber anderen Nonfermentern abgegrenzt werden?

Eine Abgrenzung von *Pseudomonas aeruginosa* (insbesondere untypischer Varianten) gegenüber den Spezies des *Burkholderia cepacia*-Komplex, *Stenotrophomonas maltophilia* und anderen Nonfermentern ist mittels biochemischer Kriterien nicht in allen Fällen sicher möglich. Die 3 erstgenannten Erreger sollten immer bis auf Speziesebene identifiziert werden, was den Einsatz geeigneter molekularer diagnostischer Verfahren erfordern kann (z. B. MALDI-TOF, Gensequenzierung, 16S rDNA bzw. *recA*-PCR/-Gensequenzierung).

Erreger, die mit molekularbiologischen Methoden lediglich als *Burkholderia cepacia* Komplex (BCK)-Spezies identifiziert wurden, sollten durch das Konsiliarlabor für Mukoviszidose-Bakteriologie bestätigt werden. Die eindeutige Speziesbestimmung dient der weiteren Risikoabschätzung.

*Stenotrophomonas maltophilia* lässt sich demgegenüber durch seine eindeutigen biochemischen Reaktionen meist leicht von *Pseudomonas aeruginosa* abgrenzen. Die sichere Identifizierung Oxidase-positiver Nonfermenter (z. B. *Achromobacter* spp.) sowie metabolisch inaktiver Nonfermenter und ihre Abgrenzung gegenüber untypischen *Pseudomonas aeruginosa*-Varianten ist oft nur mit aufwändigen biochemischen Nachweismethoden wie kommerziellen „Bunten Reihen“ (Api-System), biochemischen Zusatzreaktionen oder automatisierten Verfahren (VITEK 2, Phoenix oder Walk-away) möglich. Aufgrund der ständig aktualisierten Datenbanken der mechanisierten Geräte, liefern diese bei der Identifizierung von Nonfermentern i. d. R. verlässliche Ergebnisse. Als Methode der Wahl ist heute die Identifizierung mittels MALDI-TOF-Analyse anzusehen [26–28]. Alternativ bzw. zur Bestätigung kann in zweifelhaften Fällen eine Speziesidentifizierung auch durch ein anderes molekulares Verfahren (Sequenzierung der 16S rDNA, speziesspezifische PCR oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) erfolgen.

Die Identifizierung auf Speziesebene hat zudem epidemiologische Bedeutung, da nur bei gesicherter Spezieszuordnung Trends in der Häufigkeit einzelner Erregergruppen erkennbar werden.

#### STATEMENT 4.3

Die Abgrenzung von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber *Stenotrophomonas maltophilia* ist unproblematisch. Zur sicheren Abgrenzung von *Pseudomonas aeruginosa* (einschließlich untypischer Varianten), *Achromobacter xylosoxidans* und *Burkholderia* spp. untereinander und gegenüber anderen Nonfermentern ist häufig der Einsatz molekular-diagnostischer Verfahren (16S rDNA-, *recA*-Gensequenzierung, MALDI-TOF etc.) notwendig und u.U. die Bestätigung durch das Konsiliarlabor sinnvoll. Zur Speziesdifferenzierung innerhalb des BCK sollen bevorzugt die *recA*-Gensequenzierung bzw. die MALDI-TOF-Technologie zum Einsatz kommen. Die Identifizierung von *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Nonfermentern gelingt mit den verfügbaren mechanisierten Geräten bis auf wenige Ausnahmen zuverlässig und besser als mit herkömmlichen biochemischen „Bunten Reihen“. In unklaren Fällen soll die Identifizierung mit molekularbiologischen Methoden bzw. MALDI-TOF erfolgen.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 4.4 Sollen mukoide und nicht mukoide Formen sowie Small Colony Variants (SCVs) im Befund ausgewiesen werden?

Im Rahmen der chronischen Infektion und als Ausdruck einer Adaptation an das besondere Milieu der CF-Lunge können im Erkrankungsverlauf verschiedenste phänotypische Varianten von *Pseudomonas aeruginosa* auftreten (z. B. mukoide und small colony Wachstumsformen). Eine Kolonisation der Atemwege erfolgt meist mit nicht mukoiden *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen, die i. d. R. leichter mit Antibiotika eradiziert werden können als mukoide Stämme. Auch bei einer frühen Infektion mit mukoiden Phänotypen können die Bakterien im Einzelfall noch eliminiert werden; ein Versuch ist immer anzustreben. Neueren Daten zur Folge und anders als ursprünglich angenommen, ist das Auftreten mukoider Stämme nicht mit einer schlechteren Prognose, jedoch mit einem chronischen Infektionsstadium und häufigeren Exazerbationen assoziiert [30]. Small Colony Variants (SCVs) sind neben der kleinen Koloniegroße u. a. durch autoaggregative Eigenschaften und eine ausgeprägte Fähigkeit Biofilme zu bilden gekennzeichnet und mit der Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* in der CF-Lunge assoziiert. Im mikrobiologischen Befund sollte *Pseudomonas aeruginosa* daher regelhaft, getrennt nach nicht mukoid, mukoid und SCV einschließlich der erstellten Empfindlichkeitsprofile aufgeführt werden.

Mukoide Stämme und SCVs sind typische *Pseudomonas aeruginosa*-Wachstumsformen des chronischen Infektionsstadiums.

#### STATEMENT 4.4

Im mikrobiologischen Befund soll bei *Pseudomonas aeruginosa* stets nach nicht mukoid und mukoid differenziert werden. Ebenso sollen SCVs grundsätzlich als solche ausgewiesen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 4.5 Gibt die Molekulartypisierung von Isolaten eine Mehrinformation zur Beantwortung der Frage von intermittierender oder chronischer Besiedlung?

Eine Molekulartypisierung ist prinzipiell dazu geeignet, eine chronische Infektion mit einem einzelnen Klon von chronischen Infektionen mit Erregerwechsel zu unterscheiden. Dies kann allein bei phänotypischer Charakterisierung von Kulturisolaten nicht sicher unterschieden werden. Die klinische Relevanz dieser Unterscheidung ist jedoch unklar. Die Molekulartypisierung von *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten ist darüber hinaus personal- und kostenintensiv und derzeit noch keine Standardmethode im mikrobiologischen Routinelabor. Bei besonderen Fragestellungen, z. B. Verdacht auf ein Ausbruchsgeschehen, spezifischer Verdacht auf eine Patient-zu-Patient-Übertragung und/oder Hinweisen auf eine spezifische Infektionsquelle z. B. im Patientenumfeld, kann eine Molekulartypisierung zur Aufklärung des epidemiologischen Zusammenhangs jedoch sinnvoll sein [9, 20, 31, 32].

#### STATEMENT 4.5

Eine Molekulartypisierung kann bei besonderen Fragestellungen (z. B. Verdacht auf eine Patient-zu-Patient-Übertragung) durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

## 5 Stellenwert der Resistenztestung

### 5.1 Wann ist eine Resistenztestung bei Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion notwendig zur Auswahl von Antibiotika?

#### 5.1.1 Systemische Gabe (intravenöse Gabe, orale Gabe)

Die Verarbeitung von Proben aus den Atemwegen Mukoviszidose-Betroffener ist in mikrobiologischen Qualitätsstandards festgelegt [25]. Die Resistenztestung erfolgt i. d. R. nach den Empfehlungen von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) und/oder CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute).

Bei der Resistenztestung werden Antibiotika-Wirkspiegel zugrunde gelegt, die üblicherweise auch bei systemischer Gabe im Blut bzw. im Gewebe erreicht werden. Daher erscheint eine Resistenztestung bei der Therapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sinnvoll. Eine reproduzierbare und

exakte Empfindlichkeitsprüfung von *Pseudomonas aeruginosa* aus Atemwegssekreten Mukoviszidose-Betroffener ist jedoch eine besondere Herausforderung an das mikrobiologische Labor. Problematisch erscheinen zum einen die unterschiedlichen Empfindlichkeiten innerhalb phänotypisch unterschiedlicher, aber auch phänotypisch identischer Kolonien aus demselben Sputum, und damit das Problem der Testung repräsentativer Isolate aus einer variablen Population von *Pseudomonas aeruginosa*, dessen Dichte  $10^8$  Kolonie-bildende Einheiten (KBE) pro ml Sputum übersteigen kann [33]. Zum anderen ist die Reproduzierbarkeit der Resistenztestung (wiederholte Testung desselben Morphotyps im gleichen oder in verschiedenen mikrobiologischen Laboren) nur unzureichend. Unter In-vitro-Bedingungen können außerdem die *in vivo* vorliegenden komplexen Verhältnisse (z. B. visköses Lungensekret, Wachstum im Biofilm, mikroaerophiles oder anaerobes Milieu) nicht ausreichend abgebildet werden. Deshalb werden zurzeit neue Verfahren entwickelt, die diese Bedingungen besser abbilden sollen (siehe Frage 5.3.). In einer Studie von Hurley et al. 2012 zeigte sich, dass eine Therapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion mit Antibiotika, die anhand der Ergebnisse der Resistenztestung ausgewählt wurden, kein besseres klinisches Ergebnis ergab im Vergleich zur Therapie mit zufällig ausgewählten Antibiotika. Gleiches wurde für die klassische Resistenztestung (Agar- bzw. Disk-Diffusion) [34], die Biofilm-Testung [35] und die Synergie-Testung mehrerer Antibiotika [36] nachgewiesen.

Aufgrund dessen wurde bei der Europäischen Konsensus Konferenz 2012 die Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa* für die Therapie von Exazerbationen aufgrund der fehlenden Effektivität infrage gestellt [37]. Laut der Europäischen Konsensus Konferenz ist eine Resistenztestung jedoch notwendig, um erstens resistente und multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate zu identifizieren und zu überwachen, z. B. mittels molekularer Typisierung, um zweitens neu aufgetretene *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate bei individuellen Patienten zu testen und drittens bei Änderung der Antibiotikatherapie infolge eines Nichtansprechens der eingesetzten Antibiotika. Darüber hinaus muss eine Antibiotikatherapie nicht notwendigerweise entsprechend der Empfindlichkeitstestung umgestellt werden, z. B. wenn die Therapie mit einem resistent getesteten Antibiotikum klinisch Erfolg zeigt [38].

### 5.1.2 Resistenztestung bei Exazerbationen

Die Rate von Exazerbationen bei CF steht in klarer Beziehung zur Verschlechterung der Lungenfunktion und damit zur Prognose. Bisher gelang es jedoch nicht, zu zeigen, dass durch eine entsprechend der Resistenztestung gesteuerte antibiotische Behandlung die Prognose der Erkrankung verbessert wird. Die Kenntnis der Ergebnisse einer Resistenztestung zur Steuerung der antibiotischen Therapie verbessert auch bei akuten Exazerbationen den akuten Therapieerfolg nicht [37]. Eine Resistenztestung bei Exazerbationen wird daher nicht empfohlen, da die bisherigen Daten keinen Benefit durch die Einbeziehung der Ergebnisse der Resistenztestung zeigen.

### 5.1.3 Resistenztestung bei verschiedenen Schweregraden der Erkrankung

Mit zunehmender Schwere der Erkrankung nehmen die Zahl der nachweisbaren Erreger und deren Resistenzrate zu. Es wurden keine Studien gefunden, die die Resultate einer nach Resistenztestung gesteuerten Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung untersuchen.

#### STATEMENT 5.1.3

Zur Steuerung der antibiotischen Therapie soll beim Patienten mit chronischer *Pseudomonas*-Infektion die Resistenztestung nicht herangezogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 5.1.4 Inhalative Gabe

Bei der Inhalation von Antibiotika werden in gut ventilerten Lungenabschnitten sehr hohe Wirkspiegel im Sputum erreicht. In schlechter ventilerten Lungenabschnitten sind die Spiegel geringer. Für inhalativ applizierte Antibiotika sind derzeit weder bei EUCAST noch bei CLSI Grenzwerte zur In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung etabliert. Lediglich das spanische Komitee für Antibiotikatestung empfiehlt für die Inhalation von Tobramycin Grenzwerte von  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$  als empfindlich und  $\geq 128 \mu\text{g/ml}$  als resistent [39]. Es konnte nicht gezeigt werden, dass die Nutzung dieser Werte mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert war. Die Lungenfunktion verbesserte sich unter inhalativem Tobramycin bei allen Patienten, auch bei denen, bei denen *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate mit einer  $\text{MIC} > 128 \mu\text{g/ml}$  nachweisbar waren [39].

Eine orientierende Bestimmung kann mit dem Einsatz von Teststreifen mit erhöhten Antibiotikakonzentrationen, wenn diese kommerziell erhältlich sind, zur Gradientendiffusion durchgeführt werden.

Es gibt derzeit keine international akzeptierten und die Behandlungsergebnisse beeinflussenden Grenzwerte für die Resistenztestung inhalativer Antibiotika bei einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion der Atemwege.

#### STATEMENT 5.1.4

Zur Steuerung der inhalativen Antibiotikatherapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll die Resistenztestung nicht herangezogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

## 5.2 Wie häufig ist eine Resistenzbestimmung für die Einteilung der Multiresistenz (3- und 4-MRGN) der *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sinnvoll?

Die Einteilung der Multiresistenz (3-/4-MRGN) von *Pseudomonas aeruginosa* ist im Rahmen der routinemäßig vierteljährlichen Kontrollen der CF-Patienten [40] entsprechend dem Schema der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut (RKI) durchzuführen. Die KRINKO empfiehlt in den Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen die Etablierung gezielter Screeningprogramme für Risikopatienten, zu denen auch Mukoviszidose-Patienten gehören. Es werden Wiederaufnahmescreenings in Bereichen oder Einrichtungen mit regelmäßigen oder häufigen Wiederaufnahmen der Patienten empfohlen [41]. Diese nicht nur auf *Pseudomonas aeruginosa* ausgerichteten Empfehlungen zur Durchführung eines MRGN-Screenings sind Klinikintern in Absprache mit der Krankenhaushygiene durchzuführen.

### STATEMENT 5.2

Die Resistenztestung zur Bestimmung von 3- und 4-MRGN *Pseudomonas aeruginosa* soll Klinikintern in Absprache mit der Krankenhaushygiene üblicherweise im Rahmen der vierteljährlich erhobenen mikrobiologischen Befunde aus den beim Ambulanzbesuch gewonnenen Atemwegsmaterialien (tiefer Rachenabstrich, Sputum) erfolgen.

**Empfehlungsgrad: A**

## 5.3 Welche Testverfahren sollen für die Resistenztestung angewandt werden?

### 5.3.1 Konventionelle Testung

**Mikrodilution** Die Mikrodilution wird international als Referenzmethode zur Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten anerkannt. Die Methode beruht auf einer aufwändigen, nicht voll automatisiert durchzuführenden Mikrodilution. Es wurde keine Literatur gefunden, die belegt, dass die Steuerung der Antibiotikatherapie durch die Ergebnisse der Mikrodilution einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat.

**Automatisierte Systeme** Für die Routineresistenztestung werden in mikrobiologischen Laboratorien in der Regel verschiedene automatisierte Systeme eingesetzt. Bei der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion werden zumeist Erreger nachgewiesen, die sich über Jahre an die Situation in der Lunge angepasst haben. Isolate bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion weisen oftmals einen veränderten Phänotyp, wie z. B. mukoides Wachstum oder kleine Kolonievarianten (Small Colony Variants, SCV) auf, was mit veränderten Wachstumseigenschaften verbunden ist und die verlässliche Testung in automatisierten Systemen gegenüber anderen Methoden zusätzlich erschwert. So wiesen in der Arbeit von Burns et al. die automatisierten Systeme eine extrem hohe Fehlerrate im Ver-

gleich zur Referenzmethode (Mikrodilution) auf [42]. Besser scheinen die Ergebnisse der Resistenztestung für halb automatisierte Systeme übereinzustimmen, da keine wachstumsabhängige Messmethode, sondern eine Endpunktbestimmung der Resistenztestung nach Übernachtkultur der Erreger zugrunde liegt [43].

**Agardiffusion** Die Agardiffusion wird, wie auch die MHK-Bestimmung mittels Mikrodilution, gegenwärtig für Routineuntersuchungen der Resistenztestung als Standardverfahren auch für Isolate bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion angesehen. Eine gute Übereinstimmung der Resistenztestung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate mittels Agardiffusion wurde von Burns et al. als gut übereinstimmend mit der Agardilutionsmethode als Referenzmethode für nahezu 600 CF-Isolate gezeigt [44]. Eine aktuellere Arbeit, die 71 CF-Isolate mittels Agardiffusion mit der Agardilution vergleicht, kommt zu völlig anderen Ergebnissen [45]. Die Autoren zeigen auf, dass bei der Testung mehrerer Antibiotika stark unterschiedliche Ergebnisse der Agardiffusion im Vergleich zur Agardilution auftraten.

**E-test** Der E-test oder auch Gradientenantibiotikatestung stellt ein Verfahren dar, welches aus einer Kombination von Agardiffusion und Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) besteht. Burns et al. zeigten in ihrer Analyse von 600 CF-Isolaten eine gute Übereinstimmung der Resistenztestung mittels E-test zur Referenzmethode mittels Mikrodilution [44]. Im Unterschied dazu stehen die Ergebnisse von Bradbury et al., die aufzeigten, dass im Vergleich von E-test und Mikrodilution stark unterschiedliche Ergebnisse ermittelt wurden [45].

### STATEMENT 5.3.1

Eine Resistenztestung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate soll nicht mittels automatisierter Systeme durchgeführt werden. Agardiffusion oder E-test und für besondere Fragestellungen die Mikrodilution sind geeignete Verfahren und sollen qualitätsgesichert durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 5.3.2 Synergietestung

Die Synergietestung untersucht die In-vitro-Wirksamkeit von Kombinationen aus 2 oder 3 Antibiotika. Oftmals kann eine mikrobiologische Wirksamkeit nachgewiesen werden, selbst wenn die Einzelsubstanzen in der herkömmlichen Resistenztestung einen geringen oder gar keinen Effekt haben.

Eine solche Kombinationstestung kann mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden (Checkerboard-Verfahren, Mikrodilution, kombinierte E-test-Streifen, Agardiffusion).

Für die Auswahl einer antibiotischen Therapie sind einerseits die In-vitro-MHK-Bestimmung der Einzelsubstanzen und von Kombinationen bedeutsam [46], andererseits ist der klinische

Nutzen dieses Vorgehens in vivo nachzuweisen. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie an 132 Patienten mit multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa* wurde untersucht, ob bei einer akuten Exazerbation die Auswahl von Antibiotikakombinationen anhand der Ergebnisse des Synergietests einen klinischen Nutzen ergab (Zeit bis zur nächsten Exazerbation). Die Studie ergab ein besseres Ergebnis für die Kontrollgruppe, die Unterschiede waren aber nicht signifikant [37, 47]. Es besteht somit keine Evidenz für einen klinischen Nutzen einer Synergietestung im Vergleich zur konventionellen Testung.

#### STATEMENT 5.3.2

Eine Synergietestung zur Steuerung einer antibiotischen Therapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll nicht herangezogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 5.3.3 Biofilmtestung

Herkömmliche Verfahren zur Resistenztestung werden bei Mukoviszidose-Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zunehmend als nicht mehr relevant genug angesehen. Bisher werden einzelne oder wenige Isolate bei aerobem und planktonischem Wachstum angezüchtet und feste Grenzwerte für die Resistenztestung genutzt. Bei Mukoviszidose-Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion wächst der Erreger zum Teil in Biofilmen unter mikroaerophilen oder gar anaeroben Bedingungen in einem zähen Schleim.

Eine Möglichkeit, die in vivo bestehenden Bedingungen in vitro besser abzubilden, könnte die Biofilmtestung darstellen. Es gibt verschiedene Methoden der Biofilmtestung, wie z. B. Mikrotiter-Platten basierte Assays, das Calgary-System und das Flow-Cell-System. Neue pharmakodynamische Parameter, wie die minimale Biofilm-Hemmkonzentration, die minimale Biofilm-Eradikations-Konzentration, die Biofilm-Bakterizidie-Konzentration und die Biofilm-Präventions-Konzentration kennzeichnen die Aktivität der verschiedenen Antibiotika unter Biofilm-Bedingungen. Die mit dieser Methode durchgeführten Resistenztestungen identifizieren meist andere wirksame Antibiotika im Vergleich zur konventionellen Testung [48]. Eine andere Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit der Testung von Antibiotikaresistenzen unter Biofilmbedingungen. Das primäre Zielkriterium war die Verminderung der Dichte von *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum nach einer antibiotischen Therapie, die durch Biofilm- oder konventionelle Testung gesteuert wurde. Es konnte kein Unterschied in der klinischen Effektivität der antibiotischen Behandlung zwischen beiden Gruppen festgestellt werden [35, 49].

Die Methode ist für die Routine derzeit noch zu aufwändig. Eine Standardisierung des Verfahrens, der einzelnen Parameter und Antibiotikagrenzwerte steht noch aus.

#### STATEMENT 5.3.3

Eine Biofilmtestung zur Steuerung einer antibiotischen Therapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll nicht herangezogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 5.3.4 Testung in artifiziellem Sputum-Medium

Eine weitere Möglichkeit, die in vivo bestehenden Bedingungen in vitro besser abzubilden, besteht in der Resistenztestung in artifiziellem Sputum-Medium (ASM).

Das ASM ist ein Kulturmedium, welches die typischen Bestandteile des Mukoviszidose-Sputums enthält (inklusive Aminosäuren, Mucin und freier DNA). *Pseudomonas aeruginosa* wächst in ASM in ähnlicher Form wie in der CF-Lunge inklusive der Bildung von Biofilmen. Wurde die Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa* unter mikroaerophilen Bedingungen durchgeführt, so zeigte sich z. B. eine erheblich höhere Resistenzrate gegenüber Tobramycin im Vergleich zum aeroben Wachstum [50].

Das ASM wird bisher vorrangig für wissenschaftliche Fragestellungen genutzt. Die Evaluation und Standardisierung für die klinische und mikrobiologische Anwendung und die nachzuweisende Beeinflussung des klinischen Verlaufs durch diese Methode der Resistenztestung stehen noch aus.

#### STATEMENT 5.3.4

Die Nutzung von artifiziellem Sputum-Medium in der Resistenztestung zur Steuerung einer antibiotischen Therapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll nicht herangezogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 5.4 Wie viele *Pseudomonas*-Isolate sollen für die Resistenztestung ausgewählt werden?

Während der Adaptation von *Pseudomonas aeruginosa* an das Atemwegsmilieu bei Mukoviszidose weisen die Erreger nicht nur zahlreiche phänotypische, sondern auch zahlreiche genetische Veränderungen (Genmutationen) auf. So treten unter anderem auch Mutationen und damit Defekte in DNA-Reparatursystemen auf, die dazu führen, dass die Erreger eine besonders hohe Mutationsfrequenz aufweisen und daher als Mutator-Stämme bezeichnet werden. Solche Mutator-Stämme können bei der Resistenztestung im mikrobiologischen Labor mittels Agardiffusion oder Gradientendiffusion (E-test) dadurch auffallen, dass sich in einem klar abgrenzbaren Hemmhof eines Antibiotikums zahlreiche resistente Subpopulationen (Satellitenkolonien) befinden [51]. Das Auftreten von Mutator-Stämmen kann dazu führen, dass während einer antibiotischen Therapie besonders schnell resistente Erregervarianten selektioniert

werden, was ein weiterer Grund für den Misserfolg einer antibiotischen Therapie sein kann.

Während der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion der Atemwege der Mukoviszidose-Patienten kommt es außerdem zur Diversifizierung von *Pseudomonas aeruginosa* als Adaptationsmechanismus an das besondere Milieu der Atemwege, wo *Pseudomonas aeruginosa* sich gegen die Wirtsabwehr, Antibiotikatherapien und koinfizierende Erreger zur Wehr setzen muss. Daher können sich in Sputen von Mukoviszidose-Patienten unterschiedliche *Pseudomonas aeruginosa*-Morphotypen befinden, die unter Umständen sehr unterschiedliche Resistenzen aufweisen können. Auch können ein und derselbe Morphotyp unterschiedliche Resistotypen aufweisen [25]. In einer Studie von Mowat et al. [52] wurden kürzlich über einen Zeitraum von einem Jahr aus den Sputen von 10 Patienten, die chronisch mit dem „Liverpool epidemic strain“ infiziert waren, willkürlich 40 Kolonien ausgewählt und in Bezug auf phänotypische Unterschiede während stabiler Phasen und Exazerbationen untersucht. Unter anderem wurde auch das Resistenzverhalten untersucht. Bei 1720 Isolaten wurden 398 verschiedene Haplotypen gefunden. In den Sputen einzelner Patienten zeigte sich ein schneller Wechsel verschiedener Haplotypen. Um eine dezidierte Resistenztestung aller dominierenden *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate zu erhalten, müssten idealerweise aus den Sputen eine hohe Anzahl an Isolaten zur Resistenztestung ausgewählt werden. Dieses ist jedoch unter Routinebedingungen nicht möglich. Auch gibt es noch keine Studien, die zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der sehr intensiven Resistenztestung und einer besseren Voraussage der klinischen Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie besteht. Außerdem bleibt unklar, wie im klinischen Alltag mit unterschiedlichen Resistenzmustern aus dem Sputum desselben Patienten umgegangen werden soll.

#### STATEMENT 5.4

Es soll eine Resistenztestung dominanter phänotypisch unterschiedlicher Varianten (mehr als ein Isolat) durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 5.5 Welche Antibiotika sollen getestet werden?

Die standardisierte Durchführung und Bewertung der Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung anhand von Grenzwerten („breakpoints“) sollte in Deutschland und Österreich nach EUCAST (<http://www.eucast.org/>) und/oder CLSI ([www.clsi.org](http://www.clsi.org)) erfolgen. Beide Institutionen machen Vorschläge, welche Antibiotika für spezielle Erreger ausgetestet werden sollen.

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Testung von *Pseudomonas aeruginosa* orientieren sich an der MiQ24 [25], an EUCAST sowie an CLSI (siehe Punkt 1). Hinsichtlich der Einteilung von *Pseudomonas aeruginosa* als MRGN sind die KRINKO-Empfehlungen [53] zu berücksichtigen (siehe Punkt 2).

#### STATEMENT 5.5

Die folgenden Antibiotika sollen für die In-vitro-Resistenztestung für *Pseudomonas aeruginosa* getestet werden.

Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem, Tobramycin, Ciprofloxacin, Colistin

**Empfehlungsgrad: A**

Darüber hinaus können getestet werden:

Piperacillin-Tazobactam, Gentamicin, Amikacin, Aztreonam, Fosfomycin und Levofloxacin

**Empfehlungsgrad: 0**

## 6 Suppressionstherapie allgemein

### 6.1 Was versteht man unter Suppressions- und was unter Exazerbationstherapie?

Das Ziel der Suppressionstherapie ist die Zurückdrängung der chronischen Infektion, um strukturelle Schäden am Bronchialsystem und Lungenparenchym zu verhindern bzw. hinauszuzögern.

Die Suppressionstherapie wird durchgeführt, wenn eine chronische Besiedlung vorliegt.

Die Suppressionstherapie erfolgt:

- oral (z. B. mit Chinolonen), s. Frage 8
- i. v. (meist als Kombination zweier Substanzen, meist über 14 Tage), s. Frage 9
- inhalativ (meist dauerhaft, oder als monatlich wechselndes On-off-Schema oder mit monatlich wechselnden Wirkstoffen), s. Frage 7
- und/oder in Kombination inhalativer mit oralen und/oder intravenösen Antibiotika

Die Exazerbationstherapie wird anlassbezogen bei pulmonaler Verschlechterung z. B. im Rahmen von Atemwegsinfektionen durchgeführt. Der Therapiebeginn erfolgt kurzfristig nach Indikationsstellung unabhängig davon, wann die letzte Antibiotikagabe erfolgt ist.

Eine Exazerbationstherapie wird in der Regel mit intravenösen oder oralen Antibiotika durchgeführt, meist parallel zur ganzjährigen oder intermittierenden inhalativen Antibiotikatherapie.

### 6.2 Was ist die Rationale einer Suppressionstherapie?

Die chronische Besiedelung bzw. Infektion der unteren Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* führt zu einer progressiven Verschlechterung der Lungenfunktion. Pulmonale Exazerbationen führen zu dauerhaften Verlusten bei der Lungenfunktion. Denkbare Zieldefinitionen der Suppressionstherapie sind:

- Verlangsamung der langfristigen pulmonalen Verschlechterung (s. Frage 7.2) und Frage 8.2

- Reduktion der Bakterienlast; dies wird bei Patienten mit Exazerbation besonders in der ersten Therapiewoche und bei Patienten mit guter Lungenfunktion erreicht [54].

Bez. der Bakterienlast bestehen offene Fragen:

- Es gibt keine klaren Erkenntnisse, wie die Bakterienlast mit dem Verlauf der Lungenfunktion korreliert.
- Es wurde keine Literatur gefunden zur Frage, wie lange die Reduktion der Bakterienlast nach einem Zyklus einer Suppressionstherapie anhält.
- Es gibt Hinweise, dass die Bakterienlast vor einer pulmonalen Exazerbation nicht ansteigt [55].
- Das Mikrobiom der Lunge ist über längere Zeit stabil und zeigt durch eine Antibiose kaum Veränderungen [56].

#### STATEMENT 6.2

Die Suppressionstherapie soll durchgeführt werden mit dem Ziel, den klinischen Zustand des Patienten und den weiteren Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen.

**Empfehlungsgrad: A**

### 6.3 Ist die Suppressionstherapie überhaupt wirksam?

Die Suppressionstherapie ist wirksam. Dies ist in älteren Studien gut belegt. Neuere Untersuchungen mit der Frage nach der grundsätzlichen Wirksamkeit wurden nicht gefunden. Dies mag daran liegen, dass aus ethischen Gründen keine Vergleichsgruppe ohne Therapie gebildet werden kann. Im Berichtszeitraum 2004–14 wurden viele Studien veröffentlicht, die unterschiedliche Therapieregimes bez. der klinischen Wirksamkeit vergleichen (s. Fragen 7–9).

Es gibt sehr wenige wissenschaftlich valide Untersuchungen zum Thema elektive vs. symptombezogene i. v. Therapie. In einer Cochrane-Analyse [57] werden 2 ältere Studien zu diesem Thema ausgewertet.

Es ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in der Lungenfunktion nach einem Jahr bzw. 3 Jahren und kein Unterschied im Ernährungszustand. Bei dem dreimonatigen Regime wurden 40% der Therapien wegen akuter Exazerbationen durchgeführt. Bei der Akuttherapie-Gruppe erhielten die Patienten im Schnitt 3 i. v. Therapien pro Jahr. Es gab keine Hinweise auf eine vermehrte Resistenzentwicklung in der elektiven Gruppe.

Die unterschiedlichen Verlaufsformen der CF (PI vs. PS, „milde“ Verlaufsform, Genetik) sind bez. Wirksamkeit einer Suppressionstherapie nicht untersucht, und dies ist bei den wenigen Studien auch nicht berücksichtigt. Um solche Fragen zu klären, sind große Patientenkollektive notwendig, was in der Praxis schwer umzusetzen ist [58].

Auch zu anderen wichtigen Faktoren (erhöhtes IgG) bei der Indikationsstellung kann keine Aussage getroffen werden.

#### STATEMENT 6.3

Die klinische Wirksamkeit der Suppressionstherapie ist bewiesen, aber die Wirksamkeit der einzelnen Modalitäten (s. 6.1) ist mit unterschiedlicher Evidenz belegt. Bei Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion in den unteren Atemwegen besteht die Indikation für eine Suppressionstherapie.

## 7 Inhalative Antibiotika zur Suppressionstherapie

### 7.1 Welche Indikation gibt es für die inhalative Suppressionstherapie?

Die chronische Atemwegsinfektion durch *Pseudomonas aeruginosa* hat eine zentrale Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf der CF-Lungenmanifestation. Die klinischen Studien zur Effektivität der Suppressionstherapie der *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion mittels inhalativer Antibiotika variieren zum Teil erheblich hinsichtlich der zugrundeliegenden Definitionen. Daher sollte eine einheitliche Definition der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion angewendet werden, die den in Frage 1 dieser Leitlinie genannten Kriterien folgt.

#### STATEMENT 7.1

Bei Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine inhalative Suppressionstherapie durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 7.2 Welche Evidenz gibt es für die inhalative Suppressionstherapie in Bezug auf Klinik, Verbesserung der Lebensqualität und Mortalität?

Die inhalative Suppressionstherapie hat sich als effektiv in Bezug auf die Verbesserung einer Reihe klinischer Symptome erwiesen, z. B. die Abnahme von Sputummenge und -purulenz im Einklang mit der Reduktion der Bakteriendichte im Sputum [59–69], Gewichtszunahme [59, 64], Reduktion der Fehltagelänge in der Schule/am Arbeitsplatz [59] und Reduktion des (parenteralen, gegen *Pseudomonas aeruginosa* gerichteten) Antibiotikaverbrauchs [59, 65].

Dahingegen konnten erst einige neuere Arbeiten Evidenz für die Verbesserung der Lebensqualität durch den Einsatz geeigneter Fragebögen, z. B. CFQ-R, und die Patientenzufriedenheit mit der Therapie generieren [61, 63–66, 69].

Da die inhalative Suppressionstherapie in klinischen Studien regelmäßig zu einer Verbesserung der Lungenfunktion [59–63, 65, 66, 69–71] bzw. einer Verlangsamung des Lungenfunktionsverlustes und zu einer Abnahme der Exazerbationsfrequenz bzw. zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Exazerbation führt [65], kann ein positiver Effekt auf die Mortalität angenommen werden. Schlussendlich fehlt die direkte Evidenz für

die Verringerung der Mortalität aus ausreichend großen randomisierten und kontrollierten klinischen Studien, die Patienten über einen langen Zeitraum beobachten.

Ein 2011 erschienener systematischer Cochrane-Review zur Effektivität inhalativer Antibiotika in der Langzeitanwendung der CF-Lungenmanifestation kam zu dem Schluss, dass inhalative Antibiotika wahrscheinlich zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und einer Reduktion der Exazerbationsrate führen und dass es hier für Tobramycin die zu diesem Zeitpunkt beste Evidenz gab [72]. Eine gepoolte Analyse im Sinne einer Meta-Analyse der vergleichsweise wenigen geeigneten Studien war allerdings aufgrund der Heterogenität und mangelnden Qualität der einbezogenen randomisierten klinischen Studien mit einer überwiegend geringen Anzahl an Studienteilnehmern nicht möglich. Die meisten Studien beschränkten sich auf eine Dauer von bis zu 6 Monaten inhalativer antibiotischer Therapie, sodass eine Aussage hinsichtlich der Effektivität in der Langzeitanwendung erschwert war und keine Evidenz für ein verbessertes Gesamtüberleben gefunden werden konnte. Eine 2012 erschienene Arbeit, die die Daten von mehr als 12.000 Patienten des US-amerikanischen Patientenregisters der Cystic Fibrosis Foundation (CFF) zugrunde lagen, konnte schließlich eine signifikante Reduktion der Mortalität für die Inhalation von Tobramycin belegen [73]. Des Weiteren konnten keine klinischen Studien von ausreichender Qualität identifiziert werden, die den Einsatz von Colistin stützen. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften und der eingeschränkten Vergleichbarkeit der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe und Präparate sollte die Auswahl des geeigneten inhalativen Antibiotikums unter Berücksichtigung patientenseitiger Faktoren erfolgen.

#### STATEMENT 7.2

Die inhalative Suppressionstherapie hat sich als effektiv in Bezug auf die Verbesserung klinischer Symptome und der Lebensqualität erwiesen. Darüber hinaus führt die inhalative Suppressionstherapie zu einer Verbesserung der Lungenfunktion bzw. einer Verlangsamung des Lungenfunktionsverlustes und zu einer Abnahme der Exazerbationsfrequenz bzw. zur Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Exazerbation. Die Langzeitanwendung zeigt einen positiven Effekt auf die Reduktion der Mortalität.

### 7.3 Welche inhalativen Antibiotika stehen für welche Altersgruppen zur Verfügung und welche Dosierungen sollten appliziert werden?

Zur inhalativen Suppressionstherapie der chronischen Atemwegsinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* stehen folgende Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Aztreonamlysin, Colistimethat-Natrium und Tobramycin [59, 71, 74].

Vor kurzem wurde zusätzlich das Fluorochinolon Levofloxacin als weitere Substanzklasse von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen [75]. In naher Zukunft wird die Zulassung des Aminoglykosids Amikacin als Inhalationslösung in liposomaler Formulierung (LAI) für die chronische Infektion

durch *Pseudomonas aeruginosa* bei CF erwartet [66, 76]. Weitere Substanzen werden zurzeit für die Anwendung als inhalatives Antibiotikum entwickelt [77].

► **Tab. 1** zeigt die in Deutschland zur Verfügung stehenden inhalativen Antibiotika und die entsprechenden Dosierungen.

### 7.4 Mit welchen Inhalationsgeräten sollten die inhalativen Antibiotika appliziert werden?

s. ► **Tab. 2**

**Düsenvernebler und vibrierende Membranvernebler** Die Zulassungsstudien für die Tobramycin-Inhalationslösung (TIS; Tobi, Bramitob) wurden mit dem Pari LC Plus durchgeführt. Dies ist das offiziell zugelassene Vernebler-Device, welches aber durch den LC Sprint Vernebler abgelöst worden ist. Für andere Düsen-Verneblersysteme liegen keine spezifischen Daten vor.

Die In-vitro-Performance von in Deutschland erhältlichen Düsenverneblern ist sehr heterogen und ist für den Pari LC Sprint (mit oder ohne roten Einsatz) den anderen Geräten deutlich überlegen. Tobramycin sollte nur mit dem Pari LC Plus oder LC Sprint Vernebler verwendet werden und mit keinen anderen Düsenverneblern.

Zur Inhalation von Aztreonam lysate (Cayston) ist nur die Medikament-Device-Kombination mit dem eFlow (Altera) zugelassen [65].

Die Inhalation von Colistin ist in Großbritannien mit dem Pari LC Plus sowie dem I-neb Vernebler zugelassen. Es sind jedoch für inhalativ verabreichtes Colistin keine Phase-3-Registrierungsstudien durchgeführt worden.

ColiFin (1 Mio, 2 Mio I.E.) steht ebenfalls als Medikament-Device-Kombination mit dem eFlow zur Verfügung.

Die Verwendung eines eFlow rapid zur Inhalation von TIS (Tobi 300 mg/5 ml und Bramitob 300 mg/4 ml) ist im Vergleich zur Inhalation mit dem LC Plus Vernebler deutlich schneller [78–80]. Die Sputum-Konzentrationen, die Nebenwirkungsrate, wie auch die systemische Exposition sind dabei vergleichbar [78, 80]. Hingegen ist bei CF-Patienten die totale Lungendeposition von TIS bei der Inhalation mit dem eFlow rapid im Vergleich mit dem LC Plus Vernebler vermindert [79].

**Trockenpulver** Es stehen zwei Trockenpulver-Formulierungen zur Verfügung. Tobramycin (Tobi Podhaler) wird in einer Dosis von 112 mg mittels des T-326 Inhalers inhaliert. Colistimethate Natrium (Colobreathe) wird in einer Dosis von 125 mg mittels des Turbospin Device appliziert.

Tobramycin Trockenpulver (TIP, Tobi Podhaler) wurde mit TIS (Tobi 300 mg/5 ml) verglichen. Die klinischen Effekte auf FEV<sub>1</sub> und *Pseudomonas*-Dichte im Sputum wie auch die Serumkonzentrationen waren vergleichbar. TIP wurde gut toleriert und insgesamt waren die Nebenwirkungen ähnlich häufig. Allerdings war Husten häufiger in der TIP-Gruppe und es gab mehr Studienabbrüche. Die Inhalationszeit war aber deutlich geringer und die Patientenzufriedenheit höher [69, 81], sodass von einer verbesserten Therapieadhärenz auszugehen ist und dadurch infolge von einer verminderten Exazerbationsrate.

Colistimethate Natrium Trockenpulver (Colobreathe) wurde in einer randomisierten, offenen Studie mit TIS (Tobi 300 mg/5 ml) verglichen. Colobreathe war dabei bez. des primären Endpunkts FEV<sub>1</sub> nicht inferior und wurde gut toleriert und von den Patienten als einfach empfunden. Die Rate an Nebenwirkungen war vergleichbar [61].

#### STATEMENT 7.4

Die inhalativen Antibiotika sollen mit den dafür zugelassenen Inhalationsgeräten verwendet werden.

#### Empfehlungsgrad: A

Im Einzelfall kann der Einsatz anderer Inhalationssysteme für die Feuchtinhalation erwogen werden.

#### Empfehlungsgrad: 0

### 7.5 Wann sollte eine Feuchtinhalation, wann eine Trockenpulverinhalation erfolgen?

Es gibt grundsätzlich 2 Applikationsformen für die inhalativen Antibiotika zur Suppressionstherapie von *Pseudomonas aeruginosa*. Dies sind einerseits die Inhalationslösungen und andererseits Trockenpulver.

Die Lungendeposition hängt stark von der Inhalationstechnik des Patienten ab. Deshalb können aufgrund der notwendigen koordinativen Fertigkeiten, welche notwendig sind, um einen genügend hohen inspiratorischen Fluss zu erreichen, Trockenpulverinhalatoren erst ab dem Schulalter eingesetzt werden. Aus denselben Gründen ist die Trockeninhalation bei kognitiv eingeschränkten Patienten nicht geeignet.

Die Trockenpulverinhalation eignet sich aus folgenden Gründen besonders für CF-Patienten auf Reisen: Die Einzeldosen sind hygienisch in Blister verpackt, es werden für die Inhalation weder Strom noch Batterien benötigt, die Medikamente müssen nicht gekühlt sein und die Inhalationsgeräte müssen nicht sterilisiert werden.

Patienten der Trockenpulvergruppe (TIP) zeigten in der EAGER-Studie signifikant mehr Husten im Vergleich zur Gruppe mit Tobramycin-Inhalationslösung (TIS) (25,3% vs. 4,3%) und eine höhere Studienabbruchrate (26,9% vs. 18,2%), wahrscheinlich aufgrund dieser Nebenwirkungen [69]. Colistin-Trockenpulver (CDPI) wurde nur gegen TIS untersucht [61]. Auch hier zeigte sich eine erhöhte Rate von Husten (75,4% vs. 43,5% und Rachenirritation (45,5% vs. 28,0%). Bei verstärktem Husten unter der Trockenpulverinhalation sollte als erstes die Inhalationstechnik überprüft werden, da eine zu schnelle Inhalation zu vermehrter inerter Impaktion im Nasenrachenraum führt und konsekutiv zu Husten.

► Tab. 1 Welche inhalativen Antibiotika stehen für welche Altersgruppen zur Verfügung und welche Dosierungen sollten appliziert werden?

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Applikationsform (und ggf. -volumen)	Einzeldosis	Applikationsintervall und -zyklus	Vernebler/Inhalator	Altersgruppe
Tobramycin	Vantobra	PARI	Verneblerlösung (Amp. á 1,7 ml)	170 mg	2 × tgl. (alle 12 h), 28 d on/off	Tolero/eFlow rapid	ab 6 Jahre
	TOBI	Novartis	Verneblerlösung (Amp. á 5 ml)	300 mg	2 × tgl. (alle 12 h), 28 d on/off	Pari LC Plus eFlow rapid <sup>1</sup>	ab 6 Jahre
	TOBI Podhaler	Novartis	Hartkapseln mit Pulver (1 Hartkps. á 28 mg)	112 mg	2 × tgl. (alle 12 h), 28 d on/off	Podhaler Inhalator T-326	ab 6 Jahre
	Gemebcin 40 mg/1 ml	Infecto-Pharm	Inhalationslösung (Amp. á 1 ml)	40 mg	2 × tgl., kontinuierlich	z.B. Pari LC Sprint	alle Altersgruppen, empfohlen für Kinder < 10 Jahre
	Gemebcin 80 mg/2 ml	Infecto-Pharm	Inhalationslösung (Amp. á 2 ml)	80 mg	2 × tgl., kontinuierlich	z.B. Pari LC Sprint	alle Altersgruppen, empfohlen ab 10 Jahre
	Gemebcin 160 mg/2 ml	Infecto-Pharm	Inhalationslösung (Amp. á 2 ml)	160 mg	2 × tgl., kontinuierlich	z.B. Pari LC Sprint	alle Altersgruppen, empfohlen ab 10 Jahre
	Bramitob	Chiesi	Verneblerlösung (Amp. á 4 ml)	300 mg	2 × tgl. (alle 12 h), 28 d on/off	Pari LC Plus/Pari TurboBoy o. Pari LC Sprint/ PARI TurboBoy SX	ab 6 Jahre

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Applikationsform (und ggf. -volumen)	Einzelosis	Applikationsintervall und -zyklus	Vernebler/Inhalator	Altersgruppe
<b>Colistimethat-Natrium</b>	ColiFin 1 Mio I.E.	Pari	Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Verneblerlösung (+3 ml NaCl 0,9%)	80 mg (1 Mio I.E.)	≥2 Jahre: 1 – 2 Mio IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio IE/Tag), kontinuierlich <2 Jahre: 0,5 – 1 Mio IE 2 × tgl. (max. 2 Mio IE/Tag), kontinuierlich	≥2 Jahre: eFlow rapid <2 Jahre: Pari LC Sprint Baby empfohlen	alle Altersgruppen
	ColiFin 2 Mio I.E.	Pari	Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Verneblerlösung (+4 ml NaCl 0,9%)	160 mg (2 Mio I.E.)	≥2 Jahre: 1 – 2 Mio IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio IE/Tag) <2 Jahre: 0,5 – 1 Mio IE 2 × tgl. (max. 2 Mio IE/Tag), kontinuierlich	≥2 Jahre: eFlow rapid <2 Jahre: Pari LC Sprint Baby empfohlen	alle Altersgruppen
	Colistin CF	Forest	Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Verneblerlösung (+3 ml NaCl 0,9%)	80 mg (1 Mio I.E.)	≥2 Jahre: 1 – 2 Mio IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio IE/Tag), kontinuierlich <2 Jahre: 0,5 – 1 Mio IE 2 × tgl. (max. 2 Mio IE/Tag), kontinuierlich	Pari LC Plus, Pari LC Star, eFlow rapid	alle Altersgruppen
	Colistineb		Pulver zur Herstellung einer Verneblerlösung (+3 ml NaCl 0,9%)	80 mg (1 Mio I.E.)	≥2 Jahre: 1 – 2 Mio IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio IE/Tag), kontinuierlich <2 Jahre: 0,5 – 1 Mio IE 2 × tgl. (max. 2 Mio IE/Tag), kontinuierlich	Pari LC Plus, Pari LC Star, eFlow rapid	alle Altersgruppen
	Colistineb		Pulver zur Herstellung einer Verneblerlösung (+4 ml NaCl 0,9%)	160 mg (2 Mio I.E.)	≥2 Jahre: 1 – 2 Mio IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio IE/Tag), kontinuierlich <2 Jahre: 0,5 – 1 Mio IE 2 × tgl. (max. 2 Mio IE/Tag), kontinuierlich	Pari LC Plus, Pari LC Star, eFlow rapid	alle Altersgruppen
	Colobreathe	Forest	Hartkapseln mit Pulver (1 Hartkps. á 125 mg)	125 mg (1,66 Mio IE)	1–0–1 (alle 12 h), kontinuierlich	Turbospin-Pulverinhalator	ab 6 Jahre
<b>Aztreonam</b>	Promixin	Zambon	Pulver zur Herstellung einer Verneblerlösung (+1 – 3 ml Aqua injecta- bile o. Aqua injectabile/ NaCl 0,9%)	80 mg (1 Mio I.E.)	≥2 Jahre: 1 – 2 Mio IE 2(-3) × tgl. (max. 6 Mio IE/Tag), kontinuierlich <2 Jahre: 0,5 – 1 Mio IE 2 × tgl. (max. 2 Mio IE/Tag), kontinuierlich	I-neb AAD-System, Pari LC Plus	alle Altersgruppen
	Cayston	Gilead	Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Verneblerlösung	75 mg	3 × tgl. (Mindestabstand 4 Stunden), 28d on/off	Altera/eFlow rapid	ab 6 Jahre
<b>Levofloxacin</b>	Quinsair	Raptor	Verneblerlösung (Amp. á 2,4 ml)	240 mg	2 × tgl. (alle 12 h), 28d on/off	Zirela/eFlow rapid	ab 18 Jahre

<sup>1</sup> Als Alternative zur in der Fachinformation genannten Verneblung mithilfe eines Pari LC Plus Verneblers kann die Verneblung mithilfe eines eFlow rapid erwogen werden [78–80].

► **Tab. 2** Mit welchen Inhalationsgeräten sollten die inhalativen Antibiotika appliziert werden?

Wirkstoff	Markenname	Dosis	Inhalationsgerät
Tobramycin	Tobi (Novartis)	300 mg/5 ml	Pari LC Plus (LC Sprint)
	Bramitob (Chiesi)	300 mg/4 ml	Pari eFlow rapid
	Gernebcin (InfectoPharm)	80 mg/2 ml	Pari LC Plus eFlow rapid
	Tobi Podhaler	112 mg	T-326
Colistimethate Natrium	Colistin	1 Mio/2 Mio	Pari LC Plus
	ColiFin	1 Mio/2 Mio	Pari eFlow rapid
	Colobreathe	125 mg	Turbospin
Aztreonam lysate	Cayston	75 mg	Altera (eflow)

In der EAGER-Studie zeigte sich ein vom Alter der Patienten abhängiger Effekt auf das FEV<sub>1</sub>. Die stärkste Verbesserung war in der Altersgruppe der 6- bis 13-Jährigen zu verzeichnen, während gerade der Effekt des TIP bei Patienten im Alter >20 Jahren marginal war. In den Altersgruppen der 6- bis 20-Jährigen war der Effekt des TIP demjenigen des TIS sogar überlegen. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Effekt des Trockenpulvers bei Patienten mit reduzierter Lungenfunktion schlechter ist. Für das CDPI wurde keine solche Subgruppenanalyse publiziert.

Bez. einer inhalationsbedingten Atemwegsobstruktion, definiert als akuter relativer Abfall des FEV<sub>1</sub> von ≥20%, zeigte sich kein Unterschied zwischen TIS und TIB (5,2% vs. 5,3%) und Dyspnoe als Nebenwirkung war in beiden Studien nicht häufiger in der Trockenpulvergruppe.

Für das TIP, wie auch das CDPI, wurde die Inhalation als einfach und bequem beurteilt und die globale Zufriedenheit war höher in der Trockenpulvergruppe.

#### STATEMENT 7.5

Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich neben den Vorgaben der Zulassung an patientenbezogenen Faktoren orientieren.

Eine Überprüfung der Inhalationstechnik soll mindestens einmal jährlich erfolgen.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 7.6 Welcher antibiotische Zyklus sollte gewählt werden (on/off oder dauerhaft)?

Eine antibiotische Inhalationstherapie kann on/off oder dauerhaft angewendet werden. Hierfür stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung (s. ► **Tab. 1**).

Bei einer nicht ausreichenden antibiotischen Wirkung der inhalativen Monotherapie (klinische Verschlechterung, Abnahme der Lungenfunktion) soll mit dem Ziel einer verstärkten *Pseudomonas aeruginosa*-Suppression eine Intensivierung der Inhalationstherapie erwogen werden. Hierfür können (wie auch bei

der intravenösen Therapie bekannt ist) inhalative Kombinationstherapien eingesetzt werden. Ebenso kann eine alternierende Therapie mit 2 oder auch mehreren inhalativen Antibiotika vorgenommen werden (z. B. 4 Wochen Präparat A, gefolgt von 4 Wochen Präparat B oder Präparat C, danach wieder mit einem der in den letzten 4 Wochen nicht inhalierten Präparaten, usw.).

Für die Anzahl der Antibiotika, die infolge inhaliert werden sollten, gibt es keine Evidenz. Inwieweit eine inhalative Kombinationstherapie einer Resistenzbildung vorbeugt, ist bis dato nicht geklärt. Somit wird diese Entscheidung nach Ermessen des behandelnden Arztes getroffen. Die unter ► **Tab. 1** aufgeführten Anwendungsregeln sind einzuhalten.

#### STATEMENT 7.6

Zu Beginn einer antibiotischen Inhalationstherapie bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion sollen abhängig von der Zulassung die einzelnen Präparate on/off oder dauerhaft angewendet werden.

Bei klinischer Verschlechterung soll eine Intensivierung der Inhalationstherapie erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 7.7 Wann sollten inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?

Siehe hierzu auch Frage 8.3.

#### STATEMENT 7.7

Bei Infektexazerbation sollten zur Verstärkung der Wirksamkeit inhalative Antibiotika mit oralen pseudomonas-wirksamen Antibiotika kombiniert werden.

**Empfehlungsgrad: B**

### 7.8 Wann sollten inhalative Antibiotika mit einer antibiotischen i.v. Therapie kombiniert werden?

Für den Nutzen einer Kombinationstherapie, bestehend aus inhalativer und intravenöser antibiotischer Therapie, gibt es bislang keine Evidenz. Zudem könnte die Kombinationstherapie unerwünschte Wirkungen verstärken. Siehe hierzu auch Frage 9.8.

#### STATEMENT 7.8

Eine Kombinationstherapie aus i.v. Therapie und inhalativer Therapie soll nicht durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 7.9 Sollten Nebenwirkungen gemonitort werden? Wenn ja, welches Monitoring und wie häufig?

Serumspiegel sind generell tief und zeigen eine relevante Variabilität. Sie unterscheiden sich nicht wesentlich bez. der verschiedenen Inhalationsmethoden. Ein routinemäßiges Monitoring der Spiegel ist nicht indiziert. Bei gleichzeitiger hochdosierter inhalativer und systemischer Aminoglykosidtherapie kann eine genauere Überwachung der Spiegel notwendig werden.

**Audiometrie** Eine routinemäßige Kontrolle ist nicht notwendig. Bei Patienten mit gehäuften systemischen Aminoglykosidtherapien sollten audiometrische Kontrollen mindestens einmal jährlich durchgeführt werden, z. B. im Rahmen des Check-Ups.

**Nierenparameter** Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist die jährliche Kontrolle der Nierenretentionswerte ausreichend.

**Broncho-Obstruktion** Bei der Einführung eines neuen inhalativ verabreichten Antibiotikums ist es sinnvoll, nach erstmaliger Inhalation die Entwicklung einer Broncho-Obstruktion zu überwachen (Lungenfunktion, Auskultation der Lunge).

#### STATEMENT 7.9

Neben den in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen kann symptomorientiert ein individuelles Monitoring erfolgen.

**Empfehlungsgrad: 0**

Die erste Anwendung eines neu verabreichten inhalativen Antibiotikums soll zur Prüfung der Verträglichkeit und zur Schulung unter fachlich qualifizierter Aufsicht erfolgen.

**Empfehlungsgrad: A**

### 7.10 Wie sollte weitertherapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?

**Broncho-Obstruktion** Bei Tobramycin-Inhalationslösung ist die Broncho-Obstruktion eine relativ häufige Nebenwirkung. Die Inhalation von schnell wirksamen Betamimetika kann einen protektiven Effekt haben. Bramitob scheint etwas weniger obstruktive Symptome zu verursachen. Eine Umstellung auf Colistin oder Cayston kann versucht werden.

**Husten** Husten ist eine häufige Nebenwirkung von Trockenpulver-Inhalationen und war in den Vergleichsstudien von Colobreathe wie auch Tobi Podhaler häufiger als bei TIS. Bei der Vergleichsstudie TIP vs. TIS gab es mehr Studienabbrecher in der TIP-Gruppe. Möglicherweise wegen vermehrter Hustensymptome, dies war aber nicht direkt aus den Studiendaten ableitbar. Die Inhalationstechnik spielt dabei eine relevante Rolle. Bei zu schneller Inspiration kommt es zu vermehrter Impaktion von Pulver im Rachenraum und konsekutiv zu Husten. Deshalb sollen Trockenpulver mit einer tiefen aber langsamen Inspiration inhaliert werden. Bei persistierendem Husten erfolgt die Umstellung auf eine Inhalationslösung.

**Allergie** Bei V. a. eine Allergie sollte die Inhalation sistiert werden und eine entsprechende Allergieabklärung erfolgen.

#### STATEMENT 7.10

Bei klinisch relevanten Nebenwirkungen, auch nach vorheriger Inhalation eines Bronchodilators, soll auf ein anderes Präparat umgestellt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 7.11 Wie soll die antimikrobielle Aerosoltherapie mit anderen Inhalativa und Physiotherapie koordiniert werden?

Um eine bestmögliche Verteilung in den Lungen und eine optimale Wirkung der antimikrobiellen Aerosoltherapie zu erreichen, sollten vor der Antibiotikainhalation physiotherapeutische Maßnahmen zur Bronchodilatation und Mukolyse durchgeführt werden.

#### STATEMENT 7.11

Bei einer inhalativen Antibiotikatherapie soll folgende Reihenfolge beachtet werden:

- kurzwirksame Bronchodilatoren,
- Mukolyse,
- Physiotherapie,
- ggf. langwirksame Bronchodilatoren (ggf. in Kombination mit Kortikosteroiden),
- Inhalation mit Antibiotika

**Empfehlungsgrad: A**

## 7.12 Was sollte bei einer Schwangerschaft beachtet werden?

Bislang liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit einer Anwendung von inhalativen Antibiotika an Schwangeren vor. Es können nur Übertragungen aus den Erfahrungen mit dem intravenösen Einsatz vorgenommen werden.

Tobramycin inhalativ ist während der Schwangerschaft wahrscheinlich sicher, da von einer geringen Absorption durch die Lungen ausgegangen werden kann. Wenn ein Tobramycin-haltiges Antibiotikum inhalativ während der Schwangerschaft eingesetzt wird oder die Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus informiert werden. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass im 1. Trimester eine Nephrotoxizität für den Fötus und im 2./3. Trimester ein Schaden am N. vestibulocochlearis beim Fötus mit einer Tobramycin-Inhalation assoziiert werden kann. Ein Risiko bei der Geburt besteht nicht. Niedrig dosiertes Tobramycin inhalativ kann bei Bestimmung der Spiegel während der Schwangerschaft angewandt werden.

Im Falle von Colistin-haltigen Antibiotika, die inhalativ angewendet werden, darf laut der Fachinformation aufgrund der möglichen Resorption (Colistin passiert die Plazenta) und des dadurch vorhandenen Risikos nephro- bzw. neurotoxischer Reaktionen beim Ungeborenen, die Anwendung von inhalativem Colistin während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation erfolgen.

Laut der Fachinformation darf die Aztreonamlysin-Inhalation während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Aztreonam aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist [82].

### STATEMENT 7.12

Eine inhalative Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft soll nur in Ausnahmefällen angewendet werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 7.12.1 Was sollte in der Stillzeit beachtet werden?

Systemisches Tobramycin tritt in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Tobramycin-haltigen Inhalationen Serumkonzentrationen bewirken, die hoch genug sind, um Tobramycin in der Muttermilch nachzuweisen. Wegen des Ototoxizitäts- und Nephrotoxizitätspotenzials von Tobramycin bei Kindern sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu beenden oder die Antibiotika-Inhalation abbrechen ist.

Colistin geht in die Muttermilch über. Falls die Mutter während der Stillzeit mit Colistin-haltigen Inhalationen behandelt werden muss, soll die Milch während dieser Zeit verworfen werden. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprosspilz-Besiedelung zu beachten. Auch an die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte gedacht werden.

Nach Anwendung von Aztreonam zur Injektion wird Aztreonam in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach Inhalation von Aztreonamlysin entspricht die systemische Aztreonam-Konzentration ungefähr 1% der Konzentration nach einer Standarddosis von Aztreonam zur Injektion. Deshalb, und aufgrund der geringen oralen Resorption, ist die Aztreonam-Exposition bei gestillten Säuglingen, deren Mütter mit Aztreonamlysin behandelt werden, wahrscheinlich äußerst gering.

Aztreonamlysin kann während der Stillzeit angewendet werden.

### STATEMENT 7.12.1

Tobramycin und Colistin soll während der Stillzeit nicht inhalativ angewendet werden. Aztreonamlysin-Inhalation ist während der Stillzeit zugelassen.

**Empfehlungsgrad: A**

## 8 Orale Antibiotika als Suppressionstherapie

### 8.1 Welche oralen Antibiotika stehen zur oralen Antibiotikatherapie von *Pseudomonas aeruginosa* zur Verfügung?

Ciprofloxacin und Levofloxacin sind orale Antibiotika mit Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Sie haben eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Ciprofloxacin und Levofloxacin sind in 2 Einzeldosen zu verabreichen.

Das Nebenwirkungsprofil und die Kontraindikationen sind vergleichbar.

### 8.2 Ist eine orale Antibiotikatherapie wirksam?

Bei erwachsenen Patienten ist eine orale Monotherapie über 2–3 Wochen wirksam. Sie ist gleich wirksam wie eine intravenöse Kombinationstherapie [83].

Für Kinder und Jugendliche wurden für die orale Monotherapie keine Studien identifiziert.

### 8.3 Welche Indikationen gibt es für eine orale Antibiotikatherapie (in Abgrenzung zur intravenösen)?

Je nach Schwere der Exazerbation kann entweder eine orale Antibiotikatherapie als Monotherapie, kombiniert mit inhalativer Antibiotikatherapie oder kombiniert mit einer intravenösen Antibiotikagabe durchgeführt werden.

### STATEMENT 8.3

**Empfehlungsgrad: 0**

#### 8.4 Wie lange sollte die orale Antibiotikatherapie angewandt werden?

Chinolone sollten in der Regel nicht als Langzeittherapie angewandt werden, da eine hohe Resistenzlage beobachtet wird [Übersicht in [84]].

#### 8.5 Welche Dosierung sollte erfolgen?

Ciprofloxacin:

- Erwachsene > 50 kg: 750 mg alle 12 Stunden
- Kinder und Jugendliche < 50 kg: 20 mg/kg KG alle 12 Stunden mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg

Levofloxacin:

- Erwachsene: 500 mg alle 12 Stunden

#### 8.6 Welche Kontraindikationen bestehen für eine orale Antibiotikatherapie?

Siehe bitte Fachinformation.

#### 8.7 Wie sollte weiter therapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?

##### STATEMENT 8.7

Bei Unverträglichkeiten soll auf intravenöse Antibiotika umgestellt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

#### 8.8 Was ist bei der Kombination einer oralen Antibiotikatherapie mit einer inhalativen Antibiotikatherapie zu beachten?

##### STATEMENT 8.8

Chinolone können mit allen nicht aus der Gruppe der Chinolone stammenden inhalativen Antibiotika kombiniert werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

Dabei sollte, wegen der hohen Bioverfügbarkeit der Chinolone, die orale Gabe bevorzugt werden.

**Empfehlungsgrad: B**

#### 8.9 Was ist bei der Kombination einer oralen Antibiotikatherapie mit einer intravenösen Antibiotikatherapie zu beachten?

##### STATEMENT 8.9

Chinolone können mit allen nicht aus der Gruppe der Chinolone stammenden intravenös zu verabreichenden Antibiotika kombiniert werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

Dabei sollte, wegen der hohen Bioverfügbarkeit der Chinolone, die orale Gabe bevorzugt werden.

**Empfehlungsgrad: B**

#### 8.10 Was sollte während einer Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Chinolone sind während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert (siehe bitte Fachinformation).

#### 8.11 Welche Bedeutung hat die Resistenz auf die Wahl der Therapie?

Diese Frage wird im Rahmen der Frage 5 beantwortet.

### 9 Intravenöse Antibiotikatherapie als Suppressionstherapie

#### 9.1 Wann sollte eine i. v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

Eine i. v. Therapie als Suppressionstherapie ist nicht anlassbezogen, sondern geplant oder routinemäßig (s. Frage 6) und dient der Reduktion der Bakterienlast sowie der Verzögerung der pulmonalen Verschlechterung mit dem Ziel, die Lungenfunktion zu erhalten. Es gibt keine klare Empfehlung wann – zu welchem Zeitpunkt und in welcher Frequenz – eine i. v. Therapie durchgeführt werden soll, meist erfolgt dies bei Zunahme der Symptome. Alternativ werden Therapien in regulären Intervallen durchgeführt (3–4 monatlich). Es gibt keine Evidenz, welches Therapieregime zur i. v. Suppressionstherapie überlegen ist.

Die intravenöse Suppressionstherapie reduziert die Rate der Episoden mit pulmonalen Exazerbationen [85].  
[38, 40, 86]

**STATEMENT 9.1**

Wann und wie häufig eine i. v. Suppressionstherapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion durchgeführt werden sollte, ist vom Schweregrad der Erkrankung und der Zunahme der Symptome abhängig. Eine Therapie in regelmäßigen Intervallen ist der symptomorientierten Therapie nicht überlegen.

**Empfehlungsgrad: A**

## 9.2 Wie sollte eine i. v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

### 9.2.1 Welche Antibiotika und in welcher Dosierung sollten diese eingesetzt werden?

Variable Antibiotika kommen zum Einsatz (s. ► Tab. 3).

Welche Antibiotika intravenös zum Einsatz kommen, hängt von vielen Faktoren ab, z. B. von Antibiotika-Unverträglichkeiten, Ansprechen und Nichtansprechen von vorhergehenden Antibiotikatherapien, anderen Organbeteiligungen sowie Ko-Kolonisation. Die Resistenztestung ist aufgrund des fehlenden direkten Einflusses auf den Erfolg der Therapie bei der Auswahl meist wenig hilfreich [34]. Am häufigsten wird eine Kombination aus Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden verwendet.

Die Antibiotikadosis bei chronischer Suppressionstherapie entspricht der bei pulmonaler Exazerbation und soll bei CF deutlich höher angesetzt werden als bei Non-CF-Patienten. Die Wirkung von Beta-Lactam-Antibiotika ist zeitabhängig, weshalb die Gabe dreimal täglich erfolgen soll. Der Effekt bei Aminoglykosiden ist Peak-abhängig. Die einmalige tägliche Verabreichung von Aminoglykosiden ist gleich effektiv aber weniger toxisch als bei dreimal tgl. Gabe [86]. Bei elektiver i. v. Therapie mit Tobramycin, einmal vs. dreimal tgl. zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirkung [87].

**STATEMENT 9.2.1**

Es gibt keine Empfehlung welches Antibiotikum für die i. v. Therapie zu bevorzugen ist.

Antibiotika sollen in der für Mukoviszidose empfohlenen Dosis unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen verabreicht werden. Kinder sollen Tobramycin zur Vermeidung des Risikos einer höheren Nephrotoxizität als Einmalgabe täglich erhalten.

**Empfehlungsgrad: A**

### 9.2.2 Sollte eine i. v. Antibiotikatherapie als Kombinationstherapie erfolgen?

Die i. v. Therapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion wird üblicherweise als Kombinationstherapie durchgeführt. Es gibt keine Evidenz, dass eine Monotherapie äquivalent

► **Tab. 3** Europäische Dosis-Empfehlungen (für Colistimethat-Natrium Empfehlungen der FDA/UK-Trust, für Piperacillin-Tazobactam Empfehlungen FDA/CFF).

Antibiotika	Dosis	Maximaldosis
<b>β-Lactam-Antibiotika</b>		
Aztreonam	150 mg/kg/Tag; 6-stdl.	8 g/Tag
<b>Cephalosporine</b>		
Ceftazidim	150–250 mg/kg/Tag; 6–8-stdl.	12 g/Tag
Cefepim	100–150 mg/kg/Tag; 6–8-stdl.	6 g/Tag
<b>Carbapeneme</b>		
Imipenem	50–100 mg/kg/Tag; 6-stdl. (schnelle Resistenzentwicklung)	4 g/Tag
Meropenem	60–120 mg/kg/Tag; 8-stdl.	6 g/Tag
<b>Penicilline</b>		
Piperacillin-Tazobactam	240–400 mg/kg/Tag; 4-stdl. (Nebenwirkungen in hoher Dosis)	12–16 g/Tag (Piperacillin-Komponente)
Ticarcillin-Clavulanat	500–750 mg/kg/Tag; 6-stdl.	30 g/Tag (Ticarcillin-Komponente)
<b>Aminoglykoside</b>		
Amikacin	30 mg/kg/Tag; Einzeldosis	Spitzenspiegel 80–120 mg/l Talspiegel < 1 mg/l
Tobramycin	10 mg/kg/Tag; Einzeldosis	Spitzenspiegel 20–40 mg/l Talspiegel < 1 mg/l
Gentamicin	nicht für Routinegebrauch empfohlen	
<b>Fluorchinolone</b>		
Ciprofloxacin (oral)	30 mg/kg/Tag; 12-stdl.	1,5–2,25 g/Tag
Ciprofloxacin (i. v.)	30 mg/kg/Tag; 8-stdl.	1,2 g/Tag
Levofloxacin	unzureichende Evidenz	
<b>andere</b>		
Colistimethat-Natrium	2,5–5 mg/kg/Tag 75 000 IU/kg/Tag	480 mg/Tag 6 Mio IU/Tag

zu einer Kombinationstherapie ist [88]. Eine Cochrane-Metaanalyse [89] verglich 43 Studien (Monotherapien vs. Kombinationstherapien) und kam aufgrund unterschiedlicher methodischer Qualität, Patientenzahlen pro Studie und Einschluss auch von historischen Publikationen vor 1988, zu keinem eindeutigen Ergebnis bei ungenügender Evidenz. In den Nachuntersuchungen nach 2–8 Wochen fand sich ein nicht signifikanter

Trend zu mehr Resistenzbildungen bei Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie.

Argumente für eine Kombinationstherapie waren ein breiteres Wirksamkeitsspektrum, mögliche synergistische Wirkung und Reduktion von resistenten Organismen, dem stehen die Einfachheit der Monotherapie, die geringere Toxizität und der Wegfall der Spiegelbestimmungen gegenüber.

#### STATEMENT 9.2.2

Es gibt ungenügende Evidenz, um eine Monotherapie als äquivalente Therapie zur Kombinationstherapie zu empfehlen.

**Empfehlungsgrad: A**

### 9.2.3 Welche Antibiotikakombinationen sind sinnvoll?

Kombinationstherapien sind sinnvoll wenn 2 Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombiniert werden. Meist wird eine Kombination aus Betalactam-Antibiotika und Aminoglykosiden verwendet (Ceftazidim plus Tobramycin). Eine effektive Alternative zu Ceftazidim ist z. B. Meropenem [90].

Studien, die einen klinisch signifikanten Vorteil für eine spezielle Kombination belegen, liegen nicht vor, ebenso kein Konsensus zu Kombination eines spezifischen Aminoglykosids in Kombination mit Betalactam-Antibiotika. Gentamycin wird nicht empfohlen.

Empfohlene Kombinationen:

- Ceftazidim/Tobramycin
- Meropenem/Tobramycin
- Ceftazidim/Amikacin
- Meropenem/Amikacin

Weitere verwendete Betalactam-Antibiotika: Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Doripenem, Imipenem (Fosfomycin in Ausnahmefällen).

#### STATEMENT 9.2.3

Bei der Kombinationstherapie sollten 2 Antibiotika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus verwendet werden. Die am häufigsten verwendete Kombination ist Amikacin/Tobramycin und Betalactam-Antibiotika.

**Empfehlungsgrad: A**

### 9.2.4 Wie sollten die einzelnen Antibiotika verabreicht werden?

Bitte um Beachtung der Fachinformation.

Betalactam-Antibiotika wie Aztreonam, Cefepim, und Ceftazidim können kontinuierlich verabreicht werden, Fallberichte mit kontinuierlicher Infusion mit Meropenem und Piperacillin/Tazobactam sind bekannt.

Bei Ceftazidim zeigten sich in einer randomisierten klinischen Studie keine signifikanten Unterschiede bei Dosierungen dreimal täglich über 30 Minuten vs. kontinuierlich über 24 Stunden in Kombination mit einmal täglich Tobramycin [87]. Bei Patienten mit resistenten *Pseudomonas aeruginosa* war der Effekt von Ceftazidim auf die FEV<sub>1</sub> signifikant besser bei kontinuierlicher Infusion als bei intermittierender Gabe [91].

Unter i.v. Therapie mit Aminoglykosiden sollten Serumspiegelbestimmungen erfolgen, um mögliche nephro- und ototoxische Nebenwirkungen zu minimieren [86, 88]. Tal- und Spitzenspiegel (s. ► Tab. 4 oben und Frage 4). Ob eine Bestimmung des Tal- oder Spitzenspiegels erfolgen sollte, ist nicht festgelegt.

Ein Drugmonitoring im Speichel ist nicht geeignet [92].

#### STATEMENT 9.2.4

Grundsätzlich ist die Gabe von i.v. Antibiotika zur Suppressionstherapie bei Mukoviszidose in Frequenz und Infusionsdauer laut Fachinformation empfohlen. Eine kontinuierliche Infusionstherapie kann mit dafür geeigneten Antibiotika (gilt nicht für Aminoglykoside) bei Besiedelung mit resistentem *Pseudomonas aeruginosa* und/oder mangelndem Therapieansprechen erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

## 9.3 Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen und auf welches?

### 9.3.1 Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen?

Es existieren wenig belastbare Studiendaten, wann der Wechsel auf ein anderes Antibiotikum nach Versagen der initialen i.v. Therapie erfolgen sollte.

In Abhängigkeit vom Studiendesign und Outcomeparametern wird das Versagen einer i.v. Antibiotikatherapie unterschiedlich definiert. In bis zu 25% der Exazerbationen wird ein FEV<sub>1</sub>-Verlust von mehr als 10% der FEV<sub>1</sub> in der vorausgegangenen stabilen Phase beobachtet [93, 94]. Für diese Situationen wird kein Wechsel des Antibiotikums empfohlen [37, 93].

Aktuell fehlen klinische Parameter, um ein Versagen einer Initialtherapie vorherzusagen [38], Studien nehmen nur in einer Minderheit Stellung zu Ursachen und Häufigkeit eines Antibiotikawechsels. Es wird eine Versagensrate mit Notwendigkeit eines Wechsels der Antibiotika zwischen 6% und 9% angegeben [37, 93]. Die diesen Studiendaten zugrunde liegenden CF-Patientenpopulationen sind heterogen, die spezifischen Daten betrachteten zum Teil speziell Patienten mit Infektionen durch multiresistente gramnegative Keime, darunter auch andere als *Pseudomonas aeruginosa* [37].

Als Risikofaktoren für ein Therapieversagen wurden identifiziert: fortgeschrittene Lungenerkrankung, CFRD, CF-related Lebererkrankung, niedrigere Ausgangs-FEV<sub>1</sub>, erhöhte Entzündungsmarker und das Fehlen eines Aminoglykosids in der Kombinationstherapie [93].

► **Tab. 4** Wie sollten die einzelnen Antibiotika intravenös verabreicht werden?

Medikament	Lösungsmittel	Verdünnung	Haltbarkeit	Infusionsdauer
Azactam 2 g = Primbactam 2 g Aztreonam <sup>1</sup>	100 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	24 Std bei Raum- temperatur	mind. 30 min
Biklin 250 mg Amikacin	2 ml fertige Lösung	gewünschte Menge auf 40 ml NaCl 0,9% verdünnen	24 Std bei 2 – 8 °C	30 min
Ciprobay 200 mg Ciprobay 400 mg Ciprofloxacin	100 ml fertige Lösung 200 ml fertige Lösung	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	immer frisch zubereiten	mind. 30 min mind. 60 min
Colistin 1 Mega	Lösungsmittel liegt der Packung bei	gewünschte Menge auf 50 ml NaCl 0,9% verdünnen	immer frisch zubereiten !!!Lichtschutz!!!	30 min
Fortum 2 g Ceftazidim	50 ml Aqua dest		24 Std im Kühlschrank	mind. 30 min
InfectoFos 3 g InfectoFos 5 g Fosfomycin	100 ml Aqua dest 100 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	12 Std im Kühlschrank lichtgeschützt wenn Laufzeit > 2 Std	mind. 60 min
Maxipime 2 g Cefepim	50 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	24 Std im Kühlschrank !!!Lichtschutz!!!	mind. 30 min
Cefrom <sup>1</sup> 1 g Cefpirom	100 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	24 Std im Kühlschrank !!!Lichtschutz!!!	30 min
Meronem 1000 mg Meropenem	50 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	24 Std im Kühlschrank	mind. 30 min
Refobacin 80 mg	2 ml fertige Lösung	gewünschte Menge auf 40 ml NaCl 0,9% verdünnen	immer frisch zubereiten	30 min
Tavanic 500 mg Levofloxacin	100 ml fertige Lösung	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	immer frisch zubereiten !!!Lichtschutz!!!	bis 250 mg mind. 30 min bis 500 mg mind. 60 min
Tazobac 2,5 g Tazobac 4,5 g Piperacillin + Tazobactam	50 ml Aqua dest 50 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	24 Std im Kühlschrank	mind. 30 min
Timentin 3,1 g <sup>1</sup> Ticar 3 g Ticarcillin-Clavulansäure	50 ml Aqua dest	gewünschte Menge unverdünnt aufziehen	24 Std im Kühlschrank	mind. 30 min
Tobra – cell N 40 mg 80 mg = Gernebcin 40 + 80 mg Tobramycin	1 ml fertige Lösung 2 ml fertige Lösung	gewünschte Menge auf 40 ml NaCl 0,9% verdünnen	immer frisch zubereiten	30 min
Zienam 500 mg Imipenem	100 ml Lösungsmittel liegen der Packung bei	gewünschte Menge unverdünnt infundieren	frisch zubereiten	mind. 30 min

<sup>1</sup> Aztreonam kann in Österreich/Schweiz, Timentin/Cefrom in Österreich bestellt werden

Im Hinblick auf einen Wechsel der Antibiotikatherapie können in Anlehnung an Aaron folgende Kriterien für ein Therapieversagen angewandt werden [37]:

- fehlende klinische Verbesserung bzw. Verschlechterung
- notwendige Verlegung auf eine Intensivstation
- Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung (NIV)
- Entwicklung einer akuten respiratorische Azidose (kapillärer oder arterieller pH < 7,30, kapillärer oder arterieller pCO<sub>2</sub> > 48 mmHg)
- persistierendes Fieber > 38 °C über 5 Tage trotz i. v. Antibiotikatherapie

Im Gegensatz zur ambulant erworbenen Pneumonie ist eine klinische Besserung bei Exazerbation der chronischen Pseudomonas-Infektion der Lunge bei CF-Patienten häufig erst nach 5 – 7 Tagen zu beobachten, daher soll ein zu früher Antibiotikawechsel vermieden werden.

Obwohl systematische Untersuchungen fehlen, die Gründe für das Versagen einer Antibiotikatherapie aufzeigen, sollten in diesem Fall folgende Fragen geklärt werden:

1. Ist die aktuelle Exazerbation tatsächlich durch die chronische *Pseudomonas*-Infektion der Lunge verursacht?
2. Wurden die Antibiotika in ausreichend hoher Dosis verabreicht?
3. Erfolgte die empfohlene adjuvante Therapie zur Sekret-drainage (Inhalationen, Physiotherapie, etc.)?
4. Liegt eine Koinfektion durch andere bekannte Erreger vor, die durch die laufende Antibiotikatherapie nicht erfasst wurden?
5. Lassen sich neue, multiresistente Erreger nachweisen?
6. Ist auf seltenere bakterielle Erreger untersucht worden (z. B. NTM, Nokardien, Aktinomyceten, sog. atypische Pneumonie-Erreger wie Legionellen, Mykoplasmen oder evtl. auf Fernreisen akquirierte Erreger)?
7. Liegt eine Erkrankung durch Schimmelpilze vor?
8. Liegt eine Infektion durch virale Erreger vor (z. B. Influenza, RS-Virus, etc.)?

#### STATEMENT 9.3.1

Ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum soll erfolgen bei:

- Auftreten schwerer Unverträglichkeitsreaktionen
- mangelndem Therapieansprechen
- weiterer Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Therapie
- Ausschluss anderer Gründe für das mangelnde Ansprechen auf die bisherige Therapie

**Empfehlungsgrad: A**

#### 9.3.2 Wie finde ich das richtige Antibiotikum?

Die kulturunabhängige Diagnostik hat neue Erkenntnisse hinsichtlich des Mikrobioms in der CF-Lunge erbracht, allerdings ist unser Wissen um das Zusammenspiel der unterschiedlichen Erreger und dessen Beeinflussung durch antibiotische Therapie noch unzureichend. Gegenwärtig orientieren sich Antibiotikatherapien an den für die chronische progrediente CF-Lungeninfektion maßgeblichen Erregern. Eine Therapieeskalation wird weiterhin diese als relevant angesehenen Erreger berücksichtigen. Darüber hinaus kann es sinnvoll sein, das Wirkspektrum auf bisher unzureichend behandelte Erreger im Mikrobiom zu erweitern (z. B. Anaerobier).

Zur Erregerdiagnostik kann bei Therapieversagen nach Schnittbildgebung auch eine bronchoskopische Diagnostik in Erwägung gezogen werden.

Obwohl in der Routinediagnostik zur Antibiotikatherapie-Planung nicht empfohlen, kann eine Sensibilitätstestung nach Versagen einer initialen Antibiotikatherapie Zusatzinformationen zur Auswahl der Antibiotika liefern [35, 37, 88]. Neuere Methoden, wie eine Testung im Biofilm [95], stehen noch nicht für die Routinediagnostik zur Verfügung, können aber in speziellen Fällen (z. B. vor Lungentransplantation, bei multiresistenten Erregern) hilfreich sein. So fand Moskowitz eine geringere Versagensrate, wenn mindestens eines der verwendeten Antibiotika

auch in der Biofilmtestung eine Empfindlichkeit gezeigt hatte [35].

Für eine kalkulierte Zweitlinientherapie steht die gesamte Palette der unter 9.2.1 genannten *pseudomonas*wirksamen Antibiotika zur Verfügung. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen existieren unseres Wissens für diese Situation nicht, vorrangig können hier *pseudomonas*wirksame Antibiotika eingesetzt werden, die ein erweitertes Wirkspektrum zeigen und im klinischen Alltag vertraut sind, wie Cefepim, Meropenem und Amikacin. So fand Blumer [90] in einer prospektiven Studie ein besseres Ansprechen unter der Kombination Meropenem/Tobramycin vs. Ceftazidim/Tobramycin.

Als Möglichkeit der Therapieoptimierung kann in der Kombinationstherapie auch die kontinuierliche Infusion von Ceftazidim oder eine prolongierte Infusionsdauer von Betalactam-Antibiotika mit dem Ziel einer verlängerten Bakterizidie in Erwägung gezogen werden [91].

In der Literatur finden sich weitere Therapieoptionen, die insbesondere bei multiresistenten Keimen zur Anwendung kommen können:

- intravenöses Colistin in Kombination mit Piperacillin, Ceftazidim, Meropenem oder Ciprofloxacin [96].
- Fosfomycin in Kombination mit einem ggf. über Synergietestung ermittelten zweiten Antibiotikum (Ceftazidim, Meropenem, Piperacillin, Aminoglykosid, Colistin, evtl. Rifampicin) [97 – 99].

In Abhängigkeit von der klinischen Situation kann der Einsatz neuerer Antibiotika wie z. B. das 5.-Generation Cephalosporin Ceftobiprol oder in Einzelfällen das ausgesprochene Reserveantibiotikum Chloramphenicol in Erwägung gezogen werden. Evidenzbasierte Daten für CF-Patienten fehlen.

Inwieweit Antibiotika, die bisher nur für andere Indikationen zugelassen wurden, eine zukünftige Therapieoption bei der *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion von CF-Patienten darstellen, bleibt abzuwarten. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Kombination aus einem Cephalosporin und einem Beta-Lactamase-Inhibitor, wie dem neuartigen Cephalosporin Ceftolozan und dem etablierten Beta-Lactamase-Inhibitor Tazobactam, welche im Hinblick auf die Problematik der zunehmenden Resistenzbildung bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien entwickelt wurde.

#### STATEMENT 9.3.2

Nach Versagen der Initialtherapie sollten nach vorheriger Diagnostik bisher noch nicht verabreichte *pseudomonas*-wirksame Medikamente eingesetzt werden.

**Empfehlungsgrad: B**

Neben prolongierter Infusion von Betalactam-Antibiotika mit längeren Wirkspiegeln können auch ausgesprochene Reserveantibiotika eine Therapieoption darstellen.

**Empfehlungsgrad: 0**

#### 9.4 Hinsichtlich welcher möglichen Nebenwirkungen ist ein Monitoring erforderlich und wie häufig?

Intravenös verabreichte Antibiotika haben häufig nephrotoxische Nebenwirkungen, können jedoch auch das hepatobiliäre System beeinflussen. Das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen wird durch die bei Mukoviszidose grundsätzlich hohen Therapiedosen und häufig durchgeführte Maßnahmen verstärkt. Erschwerend kommen bereits vorhandene Veränderungen durch eine Hepatopathie, mögliche medikamentenassoziierte Nephropathie und hohe inflammatorische Aktivität, Blutbildveränderungen, Hypoproteinämie, etc. hinzu. In den Fachinformationen der einzelnen Medikamente werden grundsätzlich Empfehlungen zum Monitoring, speziell der Leber- und Nierenfunktion, sowie des Blutbildes und Serum-Eiweiß angegeben. Empfehlungen zu welchem Zeitpunkt der Behandlung und wie häufig diese Kontrollen durchgeführt werden sollten, sind in der Literatur nicht beschrieben. Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen wird empfohlen. Speziell bei der Therapie mit Aminoglykosiden sollte eine Serumspiegel-Kontrolle erfolgen, sowohl Talspiegel als auch Spitzenspiegel können bestimmt werden. Ebenfalls bei Aminoglykosiden ist aufgrund der Ototoxizität eine Kontrolle des Hörvermögens vor Therapie, bei Symptomen und im Verlauf bei langfristiger, bzw. wiederholter Therapie empfohlen. Drugmonitoring im Speichel ist nicht geeignet [92]. Generell sind bei Patienten mit CF – wie bei allen anderen Patienten auch – Pilzinfektionen, insbesondere oral und genital, sowie unspezifische gastrointes-

tinale Symptome wie milde Übelkeit und Diarrhoe häufige Nebenwirkungen einer i.v. Antibiotikatherapie. Diese dürfen bei all der Komplexität der Patienten nicht übersehen werden und sollten regelmäßig erfragt und entsprechend therapiert werden. Entsprechendes gilt für eine mögliche Infektion durch *Clostridium difficile*.

Patienten mit Mukoviszidose zeigen im Verlauf häufig Überempfindlichkeiten und allergische Reaktionen [100, 101]. Diese treten häufig innerhalb der ersten 4 Tage der Therapie auf. Dementsprechend ist eine klinische Überwachung v.a. in diesem Zeitraum indiziert.

#### 9.5 Wie sollte mit dem Auftreten von Unverträglichkeiten umgegangen werden?

Bei toxischen Medikamentennebenwirkungen muss eine Dosisanpassung oder ein Therapieabbruch je nach Klinik erfolgen. Medikamentenunverträglichkeiten sind bei Mukoviszidose-Patienten häufiger als bei anderen Patienten aufgrund der regelmäßigen und wiederholten Gabe [101, 102]. Diese können IgE-vermittelte allergische Reaktionen sein, in der Mehrzahl der Fälle ist jedoch kein spezifisches IgE nachweisbar. Die Symptome treten meist in den ersten 4 Tagen nach Therapiebeginn auf. Sie reichen von Hauterscheinungen, wie Pruritus, Urtikaria und Exanthenen über Drug-Fever, Bronchokonstriktion, neurologische, kardiologische und/oder gastrointestinale Symptome bis hin zum anaphylaktischen Schock. Eine Unterscheidung zwischen IgE-vermittelter und nicht-IgE-vermittelter Reaktion ist allein anhand der Schwere oder Art der Symptomatik nicht möglich. Beim Auftreten von Unverträglichkeiten soll je nach Art und Schweregrad entschieden werden, ob eine Fortführung der Therapie unter symptomatischen Maßnahmen (z. B. Antihistaminikagabe bei Pruritus) möglich ist oder ob die Therapie abgebrochen werden muss. Aufgrund der Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen bei teilweise fehlenden Therapiealternativen und prospektiv eher zunehmender Therapie-Notwendigkeit und -Intensität sollte die Durchführung einer Desensibilisierung [102, 103] angedacht werden. Die hierzu durchgeführten Studien zeigen eine gute Erfolgsquote bei hoher Sicherheit.

##### STATEMENT 9.4

Grundsätzlich sollten zum Monitoring der i.v. Therapie mit Antibiotika die Fachinformationen der entsprechenden Medikamente beachtet werden. Empfohlen wird eine Kontrolle der Leber- und Nierenfunktionswerte, von Gesamtprotein, Albumin und Blutbild. Der Zeitpunkt der Kontrolle ist nicht definiert; er sollte etwa 1 Woche nach Therapiebeginn festgelegt werden. Speziell bez. der Nierenfunktion kann anhand der erhobenen Werte eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei Therapie mit Aminoglykosiden ist vor Therapiebeginn und dann eine jährliche Kontrolle des Hörvermögens empfohlen. Hier sollten aufgrund der hohen dosisabhängigen Nephro- und Ototoxizität auch Serumspiegel-Kontrollen durchgeführt werden: Spitzenspiegel sollen nach der dritten Infusion und Talspiegel sollen vor der dritten oder vierten Infusion bestimmt werden. Ob eine Bestimmung nur des Tal- oder des Spitzenspiegels erfolgen sollte, ist nicht definiert, speziell bei Mukoviszidose könnte anhand des Spitzenspiegels bei vorbestehenden Resistenzen auch noch eine Dosisanpassung nach oben oder unten erfolgen. Zum Monitoring von Medikamentenunverträglichkeiten ist die klinische Überwachung v.a. in den ersten 4 Tagen wichtig, speziell bei Patienten mit vorbeschriebenen Reaktionen.

**Empfehlungsgrad: B**

##### STATEMENT 9.5

Bei Auftreten von Medikamentenunverträglichkeiten ist zwischen toxischen Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen, bzw. Medikamentenallergien zu unterscheiden. Bei toxischen Nebenwirkungen kann eine Dosisanpassung oder ein Therapieabbruch notwendig sein. Bei milden bis moderaten Überempfindlichkeitsreaktionen sollten zunächst symptomatische Maßnahmen zum Einsatz kommen, bei schwereren Reaktionen sind ein Therapieabbruch sowie eine leitliniengerechte Therapie der Anaphylaxie notwendig. Vor Beginn einer neuerlichen Antibiotikatherapie mit einem Antibiotikum, bei dem Unverträglichkeiten aufgetreten sind, sollte der Versuch einer Desensibilisierung erfolgen.

**Empfehlungsgrad: B**

## 9.6 Welche Supportivtherapie sollte während einer i.v. Antibiotikatherapie weitergeführt werden?

Supportive Therapiemaßnahmen für andere bei Mukoviszidose betroffene Organsysteme, wie Pankreasenzym-Substitution, Gabe von Vitaminen und Spurenelementen, Therapie der Lebererkrankung, etc. sollen grundsätzlich unter eine i.v. antibiotischen Therapie weitergeführt werden und können im Rahmen eines stationären Aufenthaltes auch noch optimiert werden.

Die sekretolytische Therapie kann individuell angepasst und für die Dauer der Therapie intensiviert werden.

Die gleichzeitige hochdosierte antiinflammatorische Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika kann speziell die Nephrotoxizität einiger systemischer Antibiotika verstärken (Aminoglykoside) und muss individuell in ihrem Benefit evaluiert werden, wenn sie eingesetzt wird.

Es gibt grundsätzlich keine Evidenz für den Einsatz systemischer Steroide in der Behandlung akuter pulmonaler Exazerbationen im Rahmen einer chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion.

Physiotherapeutische Maßnahmen können während einer pulmonalen Exazerbation sowohl in der Frequenz, als auch in der Dauer der Einzelbehandlung intensiviert werden. Ein stationärer Aufenthalt kann zusätzlich zur Schulung der Patienten genutzt werden.

Bei Patienten mit Mukoviszidose und chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion ist die Langzeittherapie mit Azithromycin aufgrund ihrer antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekte mit Verbesserung des FEV<sub>1</sub>, Verringerung der Exazerbationsrate und Hemmung des Quorum sensing und der Biofilmbildung der Pseudomonaden etabliert. Die Therapiedauer in den durchgeführten Studien betrug 6 Monate, danach ist eine Reevaluierung der Therapie-Effekte empfohlen [104]. Daten zu Auswirkungen einer Therapiepause während einer i.v. Antibiose liegen nicht vor. Eine Antagonisierung der bakteriziden Effekte von inhalativem Tobramycin durch Azithromycin wird beschrieben [105]. In der Leitliniengruppe gab es keinen klaren Konsens zum Vorgehen, dementsprechend ist die Weiterführung einer Azithromycin-Therapie während einer i.v. Antibiose individuell zu entscheiden. Dafür sprechen die Beibehaltung der Kontinuität in der Dauertherapie und die antiinflammatorische und immunmodulatorischen Effekte, welche die Wirkung der i.v. Antibiose eventuell noch unterstützen. Dagegen spricht die Kombination von Azithromycin mit Tobramycin, auch wenn die in der Literatur beschriebenen antagonisierenden Effekte sich auf inhalatives Tobramycin beziehen.

Ob eine kurzzeitige Pause in der Azithromycin-Therapie eine Auswirkung auf den Langzeiteffekt hat, ist nicht untersucht. Grundsätzlich sollte evaluiert werden, ob die Langzeittherapie mit Azithromycin nach mehr als 6 Monaten noch effektiv ist.

Die Empfehlung zur Kombination von inhalativen mit intravenös verabreichten Antibiotika wird in Frage 8 beschrieben. [38, 88]

### STATEMENT 9.6

Die Basistherapie bez. anderer bei Mukoviszidose betroffener Organsysteme ist weiterzuführen. Zur Unterstützung des positiven Effektes der i.v. Antibiose wird eine forcierte Sekretolyse bei gleichzeitig in Frequenz und Dauer intensiverter Physiotherapie empfohlen. Eine vermehrte orale, enterale oder parenterale Energiezufuhr kann besonders bei pulmonalen Exazerbationen erwogen werden.

Es gibt keine Evidenz für den Vorteil einer begleitenden antiinflammatorischen Therapie. Die Therapie mit systematischen Glukokortikoiden ist grundsätzlich nicht empfohlen. Bei einer begleitenden Therapie mit hochdosiertem Ibuprofen muss die gesteigerte Nephrotoxizität durch gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden beachtet und dementsprechend ein Aussetzen der Therapie erwogen werden.

Die Weiterführung oder Unterbrechung einer Dauertherapie mit oralem Azithromycin sollte individuell in Abhängigkeit von der Wahl des i.v. Antibiotikums und des Effektes der Azithromycin-Langzeittherapie erfolgen.

**Empfehlungsgrad: B**

## 9.7 Wie lange sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

Die optimale Dauer einer i.v. Antibiotikatherapie bei CF-Patienten ist nicht klar definiert. In den meisten Studien wird eine 14-tägige Dauer angegeben [38, 106, 107]. Es gibt aber auch Angaben zwischen mindestens 10 und bis zu 21 Tagen [38, 108] (s.o.). Längere Therapiedauer hingegen verursache unnötige Kosten und fördere die Häufigkeit von allergischen Reaktionen. Patienten mit multiresistenten Keimen benötigen im Einzelfall eine längere Therapiedauer [38] (s.o.).

### STATEMENT 9.7

Bei CF-Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine i.v. Antibiotikatherapie elektiv mindestens für 10, besser für 14 Tage durchgeführt werden. Bei festgestellter akuter Exazerbation sollte die Dauer der i.v. Antibiotikatherapie 14 Tage betragen. In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten oder bei multiresistenten Keimen kann eine i.v. Antibiotikagabe bis zu 21 Tagen oder auch länger erforderlich sein.

**Empfehlungsgrad: A**

### 9.8 Sollten i.v. Antibiotika mit inhalativen Antibiotika kombiniert werden?

Laut derzeitiger Studienlage erbringt die Kombination einer i.v. antibiotischen Therapie mit inhalativen Antibiotika keinen Benefit [38, 109]. Dennoch werden inhalative antibiotische Dauertherapien während einer i.v. Antibiose häufig weitergeführt. Speziell inhalative Aminoglykoside können die Nephrotoxizität der systemischen Therapie mit denselben noch verstärken. Als Nebenwirkung inhalativer Antibiotika kann eine verstärkte Bronchokonstriktion auftreten, die im Rahmen der Sekretolyse eher kontraproduktiv ist. Die Kombination intravenöser und inhalativer Antibiotika kann in Zusammenschau aller Daten nicht empfohlen werden, eine individuelle Entscheidung ist möglich.

Es gibt keine Evidenz zur Fortführung einer inhalativen Therapie während einer i.v. Antibiotikatherapie.

#### STATEMENT 9.8

Im Hinblick auf eventuelle Nebenwirkungen inhalativer Antibiotika, wie z. B. eine vermehrte Bronchokonstriktion ohne Evidenz für einen zusätzlichen Benefit, wird eine zeitgleiche Antibiotikainhalation während einer i.v. Antibiose nicht generell empfohlen. Speziell bei der gleichzeitigen inhalativen und i.v. Gabe von Tobramycin besteht die Gefahr einer vermehrten Nephrotoxizität sowie erhöhter Tobramycinspiegel, sodass diese vermieden werden sollte.

**Empfehlungsgrad: B**

### 9.9 Wann sollten i.v. verabreichte Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?

Bez. der Kombination von i.v. verabreichten Antibiotika mit Azithromycin siehe Statement 9.8.

Es gibt keine Evidenz, dass orale *Pseudomonas*-wirksame Antibiotika alleine oder in Kombination mit anderen Therapien bei akuten pulmonalen Infekt-Exazerbationen oder zur elektiven Therapie bei chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* besser oder schlechter wirken als andere Therapien. Die Basis für eine Entscheidung zur Kombination von oralen mit intravenös applizierten Antibiotika kann der Gesundheitszustand des Patienten, unerwünschte Nebenwirkungen der intravenösen Therapie und die Resistenztestung bilden [83].

#### STATEMENT 9.9

Die zusätzliche Gabe oder die Weiterführung einer oralen *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotikatherapie während einer i.v. Antibiose soll die besondere Situation des Patienten berücksichtigen und liegt im Ermessen des Arztes.

**Empfehlungsgrad: B**

### 9.10 Wann soll eine i.v. Antibiotikatherapie stationär durchgeführt werden?

Vorteile einer stationär durchgeführten i.v. Antibiose gegenüber der ambulanten Therapie sind die besseren Möglichkeiten zur Überwachung des Patienten und Einleitung intensiverer supportiver Maßnahmen bez. Physiotherapie, Sekretolyse, Verbesserung des Ernährungsstatus und bei schwer kranken Patienten Sauerstoffgabe und nicht invasive Beatmung bei akuten pulmonalen Exazerbationen.

In einer britischen Studie aus dem Jahr 2005 [110] wurde über ein Jahr hinweg die i.v. antibiotische Therapie im Krankenhaus mit der Heimtherapie verglichen. Die Patienten, welche stationär behandelt wurden, zeigten einen besseren FEV<sub>1</sub>-Outcome als die ambulant behandelten Patienten. In einigen anderen älteren Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied bez. der Verbesserung der Lungenfunktion nach i.v. antibiotischer Therapie. Die Lebensqualität war jedoch ambulant größer als im Krankenhaus.

Im Krankenhaus stellt sich zunehmend das Problem der Trennung von Patienten mit unterschiedlichem Keimspektrum und der Isolation von Patienten mit multiresistenten Keimen.

Die Entscheidung ob eine i.v. Antibiose stationär oder ambulant durchgeführt wird, soll daher individuell von der Situation des einzelnen Patienten abhängig gemacht werden.

#### STATEMENT 9.10

Patienten mit schweren pulmonalen Exazerbationen sollten stationär behandelt werden. Dies gilt auch für Patienten mit Medikamentenunverträglichkeiten in der Anamnese, Patienten, bei denen das soziale Gefüge eine ambulante i.v. Therapie nicht ausreichend unterstützt, sowie Patienten, bei denen weitere diagnostische Maßnahmen und Therapieanpassungen durchgeführt werden müssen (z. B. Einstellung Diabetes mellitus, Optimierung der Ernährungssituation, Beatmungseinstellung, Endoskopien). Speziell bei Kindern soll die häusliche Situation besonders kritisch überprüft werden, um eine ambulante Therapie effektiv und ohne Schaden für das Kind zu gestalten, hier wird deutlich großzügiger die stationäre Aufnahme empfohlen.

**Empfehlungsgrad: B**

[38, 88]

### 9.11 Unter welchen Voraussetzungen und wie kann eine Antibiotikatherapie ambulant durchgeführt werden?

In Zusammenschau der durchgeführten Studien ist der klinische Outcome stationär nicht signifikant besser als ambulant. Die Lebensqualität ist zu Hause besser.

[38, 88]

#### STATEMENT 9.11

Eine i. v. antibiotische Therapie kann ambulant durchgeführt werden, wenn sich der Patient in einem stabilen klinischen Zustand befindet und die sozialen Strukturen eine gesicherte Versorgung zulassen oder wenn diese über einen ambulanten Pflegedienst abgesichert ist. Für alleinlebende Patienten ohne entsprechende Unterstützung ist die ambulante i. v. Therapie nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Therapie zunächst stationär zu beginnen, um die Verträglichkeit der Medikamente, Medikamentenspiegel und das Ansprechen der Therapie zu überprüfen, bevor die Patienten in das heimische Setting überführt werden. Speziell bei Kindern soll im Zweifelsfall der stationären Therapie aus Sicherheitsgründen der Vorzug gegeben werden. In besonderen Situationen, wie z. B. bei Müttern mit CF kann die Möglichkeit der ambulanten Therapie die Therapie-Akzeptanz verbessern. Eine besondere Herausforderung stellt die palliative Situation dar. Hier kann versucht werden, den Patienten zu ermöglichen, mehr verbleibende Zeit im heimischen Setting zu verbringen.

**Empfehlungsgrad: B**

#### 9.12 Welche Bedeutung hat die Resistenz auf die Wahl der Therapie?

Diese Frage wird im Rahmen der Frage 5 beantwortet.

### 10 Supportive Therapie bei chronischer Pseudomonas-Infektion

#### 10.1 Wie ist die supportive Therapie bei chronischer Pseudomonas-Infektion definiert?

Die supportive Therapie umfasst alle medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieformen, für welche eine positive Beeinflussung der Lungenerkrankung bei chronischer Pseudomonas-Infektion belegt oder zu erwarten ist. Hierzu zählen Pharmakotherapie, Physiotherapie, Trainingstherapie und Sport, Rehabilitation, psychologische und soziale Beratung, Ernährungstherapie sowie alternative Heilverfahren.

#### 10.2 Sollte die bestehende supportive Therapie im Falle einer chronischen Pseudomonas-Infektion angepasst werden?

Art, Umfang und Intensität der supportiven Therapie bei Mukoviszidose sind von verschiedenen Faktoren wie Schweregrad des Krankheitsverlaufes und der Symptome, Lebensalter oder Komplikationen abhängig. Aufgrund der zu erwartenden Zunahme der respiratorischen Symptome bei einer chronischen Pseudomonas-Infektion kann eine Anpassung der supportiven Therapie sinnvoll sein, bspw. in einer Erhöhung der Intensität und/oder Frequenz der Physiotherapie, der Trainingstherapie und des Sports, der psychologischen und sozialen Beratung oder in der Durchführung einer Rehabilitationsmaßnahme. Me-

dikamentöse Anpassungen der supportiven Therapie, bspw. der Inhalationstherapie, können je nach Bedarf ebenfalls sinnvoll sein.

#### STATEMENT 10.2

Eine Anpassung der bestehenden supportiven Therapien kann bei einer chronischen Pseudomonas-Infektion sinnvoll sein.

**Empfehlungsgrad: 0**

#### 10.3 Sollten über die bestehenden Therapien hinaus im Falle einer chronischen Pseudomonas-Infektion zusätzliche supportive Therapien eingesetzt werden?

Die unter 10.2 genannten Faktoren des Krankheitsverlaufes bestimmen auch die Notwendigkeit zusätzlicher Therapieverfahren. Bis auf den Einsatz von adjuvanten Makroliden kann derzeit keine Evidenz für zusätzlich notwendige supportive Therapien aufgrund einer chronischen Pseudomonas-Infektion gefunden werden.

#### STATEMENT 10.3

Es existiert für die meisten supportiven Therapien mit Ausnahme der adjuvanten Makrolidtherapie derzeit kein Hinweis, dass aufgrund einer chronischen Pseudomonas-Infektion über die bestehenden Therapien hinaus zusätzliche supportive Therapien eingesetzt werden sollten.

**Empfehlungsgrad: 0**

#### 10.4 Wann, wie häufig und in welcher Dosierung sollten hyperosmolare Kochsalzlösung und/oder rhDNAse und/oder Mannitol bei chronischer Pseudomonas-Infektion eingesetzt werden?

Für keine der genannten Substanzen konnten spezifische Arbeiten bzgl. eines Einsatzes bei chronischer Pseudomonas-Infektion gefunden werden.

Für eine Anpassung von Dosierung oder Häufigkeit der Inhalation bei chronischer Pseudomonas-Infektion kann derzeit keine Evidenz gefunden werden.

**STATEMENT 10.4**

Eine chronische Pseudomonas-Infektion soll zum Anlass genommen werden den Einsatz der sekretolytischen Inhalativa rhDNAse, Mannitol und hyperosmolare Kochsalzlösung erneut zu überprüfen und ggf. zu intensivieren.

**Empfehlungsgrad: A**

Eine Umstellung bzw. Ergänzung der Therapie auf bzw. mit rhDNAse soll bei chronischer Pseudomonas-Infektion erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: A****10.5 Gibt es eine Indikation für Acetylcystein (inhalativ, oral oder i. v.) bei chronischer Pseudomonas-Infektion?**

Bei Patienten mit Mukoviszidose konnte bisher für die orale oder inhalative Applikation von Acetylcystein, Carbocystein, Ambroxol oder Glutathion in mehreren kontrollierten Studien kein klinisch messbarer Benefit zur Behandlung der chronischen Pseudomonas-Infektion gefunden werden [111]. Für die intravenöse Applikation existieren keine Untersuchungen.

**STATEMENT 10.5**

Thiol-Derivate wie Acetylcystein, Carbocystein, Ambroxol oder Glutathion sollen nicht für die supportive Behandlung einer chronischen Pseudomonas-Infektion eingesetzt werden.

**Empfehlungsgrad: A****10.6 Welchen Stellenwert haben antiinflammatorische Substanzen: inhalative und systemische Kortikosteroide, Ibuprofen bei chronischer Pseudomonas-Infektion?**

In einer großen kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass das Sistieren einer inhalativen Steroidtherapie keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf (Exazerbationsrate, Lungenfunktion, Gebrauch von Beta-2-Mimetika) hat [112]. Die Wirksamkeit einer inhalativen Steroidtherapie kann somit im Umkehrschluss nicht belegt werden.

Für systemische (orale) Langzeit-Kortikosteroide (Prednison-Äquivalent 1 mg/kg KG über >30 Tage) konnte eine Verlangsamung der Progression der Lungenerkrankung gezeigt werden, mit einer signifikanten Verbesserung des FEV<sub>1</sub> nach 2 und 4 Jahren [113]. Allerdings wurde auch eine Wachstumsverzögerung in der Verumgruppe gegenüber Placebo festgestellt. Bei dem Einsatz von systemischen Langzeit-Steroiden sollten deshalb Nutzen und Risiko abgewogen werden.

Verfügbare Daten von Studien mit Ibuprofen bei Mukoviszidose konnten einen verringerten jährlichen Lungenfunktionsverlust nachweisen. Eine Studie mit hochdosiertem Ibuprofen

konnte zudem eine Reduktion von intravenösen Antibiotika sowie verbessertem Ernährungsstatus und pulmonalem Status zeigen [114]. Zur Erreichung des protektiven Effektes waren Peak-Plasmakonzentrationen von 50–100 mg/l notwendig, während der für andere Krankheitsbilder übliche Therapiebereich unter 50 mg/l liegt. Bei diesen Plasmakonzentrationen wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Eine Steuerung der Wirkstoffkonzentration im Blut mittels regelmäßiger Spiegelbestimmung ist notwendig (toxisch Wirkung >200 mg/l).

Für keine der genannten Substanzen wurde spezifisch der Einsatz bei chronischer Pseudomonas-Infektion untersucht. Eine generelle Anpassung der antiinflammatorischen Therapie kann deshalb nicht empfohlen werden. Bei einer zu erwartenden Progression der Lungenerkrankung kann je nach Symptomatik ggf. der Einsatz von systemischen Langzeit-Kortikosteroiden erwogen werden, wobei das individuelle Nutzen-Risiko-Profil zu evaluieren ist. Der Nutzen von Ibuprofen soll als offen bewertet werden.

**STATEMENT 10.6**

Inhalative Kortikosteroide sollen zur supportiven Behandlung einer chronischen Pseudomonas-Infektion aufgrund fehlender Evidenz zur Wirksamkeit nicht eingesetzt werden.

**Empfehlungsgrad: A**

Die Hochdosis-Therapie mit Ibuprofen kann bei Progression der Lungenerkrankung im Rahmen einer chronischen Pseudomonas-Infektion je nach Symptomen und Alter erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

Systemische Langzeit-Kortikosteroide sollen für die supportive Behandlung einer chronischen Pseudomonas-Infektion nicht eingesetzt werden.

**Empfehlungsgrad: A****10.7 Welchen Stellenwert haben Betamimetika und Anticholinergika bei chronischer Pseudomonas-Infektion?**

Betamimetika und Anticholinergika können bei bronchialer Hyperreagibilität im Rahmen einer Mukoviszidose sowohl kurz- als auch langfristig wirksam sein [115]. Inwieweit jedoch eine bronchiale Hyperreagibilität bei einer chronischen Pseudomonas-Besiedlung gehäuft auftritt, ist nicht ausreichend belegt, auch wenn es Beobachtungen gibt, die dies andeuten [116]. Weiterhin können Betamimetika und Anticholinergika bei empfindlichen Menschen einer Bronchokonstriktion durch inhalative Therapien (Antibiotika, hypertone Kochsalzlösung) vorbeugen. Die verfügbare Evidenz ist jedoch zu gering, um grundsätzlich für alle Patienten eine Therapie mit den genannten

Substanzen zu empfehlen oder davon abzuraten [117]. Spezifische Untersuchungen zum Stellenwert von Betamimetika und Anticholinergika bei Patienten mit chronischer Pseudomonas-Besiedlung im Vergleich zu pseudomonasfreien Patienten konnten nicht gefunden werden.

#### STATEMENT 10.7

Der Einsatz von Betamimetika soll bei chronischer Pseudomonas-Infektion insbesondere zur vorbeugenden anti-obstruktiven Behandlung im Rahmen von inhalativen Therapien erwogen werden.

#### Empfehlungsgrad: A

Bei Unverträglichkeit von Betamimetika sollte die Gabe von Anticholinergika erwogen werden.

#### Empfehlungsgrad: B

### 10.8 Welchen Stellenwert haben orale Makrolide, insbesondere Azithromycin bei chronischer Pseudomonas-Infektion?

Die Wirksamkeit von Azithromycin wurde in einer Reihe von kontrollierten Studien gezeigt [104]. So verbessert Azithromycin die FEV<sub>1</sub> über einen Zeitraum von 6 Monaten signifikant und reduziert die Exazerbationsrate, den Antibiotikaverbrauch sowie die pulmonalen Symptome. Ebenso konnte eine Verringerung von *Staphylococcus aureus* in Sputumkulturen festgestellt werden, allerdings auf Kosten einer generell erhöhten Makrolid-Resistenz. Die Verbesserung der Lungenfunktion war deutlich ausgeprägter bei Patienten mit chronischer Pseudomonas-Besiedlung im Vergleich zu Pseudomonas-freien Patienten; gleiches gilt für die Exazerbationsrate, die Anzahl der Hospitalisierungen sowie den systemischen Antibiotikabedarf [118]. Die Nebenwirkungsrate (respiratorisch und gastrointestinal) unterschied sich nicht signifikant von der Placebo-Gruppe.

Bzgl. der optimalen Dosierung gibt es derzeit noch keinen Konsens. Aktuell ist eine dreimal wöchentliche Gabe von 250 mg bzw. 500 mg pro Tag empfohlen. Eine erste Studie konnte für eine einmal wöchentliche Gabe ebenfalls eine Reduktion der pulmonalen Inflammation und eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen, jedoch keine Reduktion des kontinuierlichen Verlustes an Lungenfunktion [119]. Eine weitere Arbeit konnte keinen klinischen, lungenfunktionellen oder mikrobiologischen Unterschied zwischen einer täglichen Dosis von 5 mg/kg und 15 mg/kg zeigen, wobei sich die pulmonale Exazerbationsrate in beiden Gruppen nach Sistieren der Azithromycintherapie erhöhte [120].

Neueste einzelne Studien, welche eine erhöhte Prävalenz von Infektionen mit nicht tuberkulösen Mykobakterien [121] bzw. eine verminderte Wirksamkeit von gleichzeitigem inhalativen Tobramycin [105] suggerieren, bedürfen einer weiteren wissenschaftlichen Überprüfung. Sollte sich die Evidenz hier erhärten, ist der Einsatz von Azithromycin bei Mukoviszidose zu

einem späteren Zeitpunkt neu zu evaluieren. Zudem ist eine allgemeine Zunahme von Makrolid-Resistenz zu beobachten, was ggf. zu einer Neubewertung des Einsatzes von Makroliden führen kann.

Wenngleich es erste präklinische Studien zur Wirksamkeit von Clarithromycin auf die Pseudomonas-Aktivität gibt [122], liegt derzeit für Clarithromycin und andere Makrolide noch keine ausreichende Evidenz vor, um einen Einsatz bei chronischer Pseudomonas-Infektion generell zu empfehlen.

#### STATEMENT 10.8

Azithromycin soll als Therapie bei chronischer Pseudomonas-Infektion erwogen werden.

#### Empfehlungsgrad: A

### 10.9 Sollen die Frequenz, die Intensität und die angewendeten Maßnahmen der Physiotherapie bei chronischer Pseudomonas-Infektion angepasst werden?

Es gibt grundsätzliche Belege zur Wirksamkeit von Physiotherapie bei Mukoviszidose; eine regelmäßige Anwendung von Techniken der thorakalen Physiotherapie und der Sekret-Clearance ist empfohlen [88]. Allerdings liegt aktuell keine Evidenz zur Anpassungen der physiotherapeutischen Maßnahmen im Falle einer chronischen Pseudomonas-Infektion vor. Die Auswahl und Intensität der physiotherapeutischen Techniken richtet sich primär nach dem Alter des Patienten und dem klinischen Befund. Bei Patienten mit chronischer Pseudomonas-Infektion ist grundsätzlich mit einer Zunahme der respiratorischen Krankheitssymptome zu rechnen (Sekret, Husten). Somit kann eine Intensivierung (Frequenz, Intensität) von physiotherapeutischen Maßnahmen sinnvoll sein.

#### STATEMENT 10.9

Eine Intensivierung der Frequenz und der Intensität der physiotherapeutischen Maßnahmen kann bei chronischer Pseudomonas-Infektion erwogen werden.

#### Empfehlungsgrad: 0

### 10.10 Sollen Trainingstherapie und Sport bei chronischer Pseudomonas-Infektion angepasst werden?

Mehrere kontrollierte Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität und Sport für alle Menschen mit Mukoviszidose sinnvoll sind [123, 124]. Evidenz, dass bei einer chronischen Pseudomonas-Besiedlung die Aktivität angepasst werden sollte, gibt es jedoch nicht, wobei bisher keine entsprechenden Studien durchgeführt wurden. Allerdings kann der Nachweis einer Pseudomonas-Kolonisation bzw. -Infektion zum Anlass genommen werden, das aktuelle Bewegungsverhalten zu hinterfragen und ggf. zu steigern.

**STATEMENT 10.10**

Die Intensivierung von Trainingstherapie und Sport kann bei chronischer Pseudomonas-Infektion erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 10.11 Ist eine stationäre oder ambulante rehabilitative Maßnahme bei chronischer Pseudomonas-Infektion sinnvoll?

Die stationäre Rehabilitation von Patienten mit Mukoviszidose ist in Deutschland für alle Altersgruppen etabliert. Sie bestehen aus multidisziplinären Programmen, welche die Stabilisierung der Erkrankung und die Wiederherstellung der sozialen Teilhabe zum Ziel haben. Für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene konnten positive Effekte auf die Lebensqualität, die Symptome, die Lungenfunktion, die körperliche Leistungsfähigkeit und das Körpergewicht nachgewiesen werden [125, 126]. Diese Effekte lassen sich auch für Patienten mit chronischer Pseudomonas-Infektion nachweisen. Wenngleich der Einfluss von Rehabilitation auf die pulmonale Entzündung und die Keimsituation nicht endgültig geklärt ist, so gibt es somit ausreichend Evidenz, dass sich stationäre Rehabilitationsprogramme für Patienten mit chronischer Pseudomonas-Infektion positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken.

Für ambulante Rehabilitationsverfahren gibt es für Mukoviszidose weder Evidenz noch Erfahrung in Deutschland. Ambulante Maßnahmen können insofern derzeit nicht generell empfohlen werden.

**STATEMENT 10.11**

Die chronische Pseudomonas-Infektion per se ist keine Indikation für eine stationäre Rehabilitation. Eine stationäre Rehabilitation kann bei chronischer Pseudomonas-Infektion erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 10.12 Sollen spezifische psychologische und soziale Beratungen bei chronischer Pseudomonas-Infektion über das Bestehende hinaus angeboten werden?

Psychologische und soziale Beratungen sind Bestandteil der interdisziplinären supportiven Therapie bei Mukoviszidose. Evidenz zu Anpassung der Inhalte oder der Frequenz der Beratungen existiert derzeit nicht. Grundsätzlich kann die Diagnose einer chronischen Pseudomonas-Infektion mit einer psychosozialen Belastungssituation einhergehen. Eine regelmäßige Evaluierung des Beratungsbedarfes erscheint deshalb sinnvoll.

**STATEMENT 10.12**

Die Anpassung von bestehenden psychologischen und sozialen Beratungen kann je nach individuellem Bedarf erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 10.13 Soll die Ernährung inkl. Nahrungsergänzungsmittel und Probiotika bei chronischer Pseudomonas-Infektion angepasst werden?

Während einer oralen oder intravenösen pseudomonaswirksamen antibiotischen Therapie kann es zu gastrointestinalen Symptomen kommen. Probiotika können einen positiven Effekt auf die Darmflora bei Mukoviszidose haben [127]. Bzgl. der Wirksamkeit von Probiotika bei einer Antibiotika-assoziierten Verdauungsproblematik bei Mukoviszidose gibt es jedoch keine kontrollierten Studien. Damit kann in Einzelfällen der Versuch einer Probiotika-Therapie bei gastrointestinalen Symptomen im Rahmen einer pseudomonaswirksamen oralen oder intravenösen Antibiotikatherapie gerechtfertigt sein.

**STATEMENT 10.13**

Der Einsatz von Probiotika kann bei chronischer Pseudomonas-Infektion im Rahmen von antibiotischen Therapien erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

Für eine spezifische Umstellung der Ernährung oder Anpassung von Nahrungsergänzungsmitteln, allein aufgrund einer chronischen Pseudomonas-Besiedlung, fehlt die Evidenz. Aufgrund einer chronischen Pseudomonas-Infektion kann es jedoch zu einem Fortschreiten der Lungenerkrankung mit vermehrter Atemarbeit und daraus resultierendem vermehrtem Energiebedarf kommen. Zudem kann durch eine notwendige Intensivierung der antibiotischen Therapie die CF-bedingte Malresorption gefördert werden. Eine individuelle Anpassung der Beratungsfrequenz sowie der hochkalorischen Zusatznahrung kann deshalb je nach Krankheitsverlauf sinnvoll sein.

**STATEMENT 10.13**

Eine spezifische Anpassung der Ernährung inkl. Nahrungsergänzungsmitteln kann bei chronischer Pseudomonas-Infektion individuell erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 10.14 Soll eine organspezifische Therapie bzw. eine Korrektoren-/Potentiators-Therapie bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion angepasst werden?

Es gibt bisher keine Hinweise in der Literatur, dass organspezifische, nicht den Respirationstrakt betreffende, Therapien zur Behandlung der Komplikationen der Mukoviszidose im Falle einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion angepasst werden sollten. Aufgrund der möglichen zunehmenden Morbidität bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion mit Progredienz der Multiorganerkrankung kann davon ausgegangen werden, dass sich die konsequente Weiterführung einer organspezifischen Therapie positiv auf den gesamten Krankheitsverlauf und somit auch auf die Lungenerkrankung auswirken könnte, ohne dass dies in klinischen Studien belegt ist.

#### STATEMENT 10.14

Eine chronische *Pseudomonas*-Infektion kann zum Anlass genommen werden, den Einsatz von CFTR-Modulatoren zu überprüfen.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 10.15 Welchen Stellenwert haben komplementäre Therapieverfahren bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion?

Komplementäre Therapieverfahren sind heterogen und werden in Einzelfällen von Patienten mit Mukoviszidose auf individueller Therapiebasis eingesetzt. Derzeit fehlt jegliche Evidenz zur Wirksamkeit solcher Verfahren bei Mukoviszidose generell und bei einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion. Es gibt derzeit keine Hinweise, dass der Einsatz komplementärer Therapieverfahren bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion sinnvoll ist. Der Einsatz solcher Verfahren ist deshalb der individuellen Therapie vorbehalten und kann nicht grundlegend empfohlen werden.

Adjuvante antimikrobielle Therapien, welche im weitesten Sinne zu den komplementären Therapieverfahren gezählt werden können, wurden in wenigen Studien bei Mukoviszidose untersucht. Bisher konnten keine Belege gefunden werden, dass Beta-Carotene, Knoblauch, Zink oder KB001 einen positiven Effekt in Bezug auf die Lungenfunktion, die Exazerbationsrate oder die Lebensqualität besitzen [128].

#### STATEMENT 10.15

Der Einsatz komplementärer Therapieverfahren soll nicht zum Unterlassen der Standardtherapie führen.

**Empfehlungsgrad: A**

Komplementäre Therapieverfahren können für die Behandlung der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht empfohlen werden, da keine Wirkungsnachweise vorliegen.

**Empfehlungsgrad: 0**

## 11 Besonderheiten bei chronischem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis in den oberen Atemwegen

### 11.1 Wie häufig sollten mikrobiologische Untersuchungen aus den oberen Atemwegen (OAW) und Nasennebenhöhlen erfolgen?

Es ist evident, dass *Pseudomonaden* bei CF auch die OAW besiedeln [6, 10, 129]. Dabei scheint die Kolonisation in frühen Besiedlungsphasen öfter zwischen beiden Atemwegsetagen zu differieren [10, 129]. Im Verlauf der Zeit gleicht sie sich an, sodass dauerbesiedelte CF-Patienten bis zu 96% identische *Pseudomonas*-Stämme in beiden Atemwegsetagen aufweisen [6, 130].

Zur notwendigen Häufigkeit der Materialgewinnung aus den OAW besteht keine abschließende Klarheit. Hierfür sind longitudinale Studien mit Erfassung der Besiedlung beider Atemwegsetagen in großen Kohorten über den Verlauf von Jahren erforderlich.

In der AWMF-Leitlinie zur Neubesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* [3] hat die mikrobiologische Erfassung der Besiedlung der OAW eine besondere Bedeutung, weil der Keim in den Nasennebenhöhlen persistieren kann, sodass eine Eradikationsbehandlung scheitert.

Wenn keine Eradikation mehr zu erzielen ist, erscheint die *Pseudomonas aeruginosa*-Detektion in den OAW indiziert bei den Problemen einer akuten und chronischen Rhinosinusitis (= Infektion/Inflammation) mit ihren Folgeproblemen für den gesamten Gesundheitszustand (einschließlich gestörter Anfeuchtung, Anwärmung und Reinigung der in die Lunge geatmeten Luft, Minderung Riech- und Schmeckfähigkeit und somit ggf. auch Minderung von Appetit und Gewicht, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Schlafstörungen, Schmerzen, etc.).

#### STATEMENT 11.1

Bei Dauerbesiedlung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* kann einmal jährlich die OAW-Besiedlung untersucht werden (auch zur Detektion anderer Keime als *Pseudomonas aeruginosa*). Zusätzliche Untersuchungen können nach klinischer Indikation durchgeführt werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

In kleinen Kohorten und Einzelfallberichten wurde gezeigt, dass *Pseudomonaden* nach Lungentransplantation in den OAW persistieren und von hieraus die pseudomonasfreie Transplant-Lunge besiedeln. Mit Nachweis identischer *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme in den oberen und unteren Atemwegen (UAW) vor und nach Lungentransplantation wurde ein kausaler Zusammenhang bewiesen [131]. Weil die Besiedlung der neuen Lunge mit dem Risiko der direkten und indirekten Transplantatschädigung (Stimulation Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, BOS) einhergeht [132], erfolgten verschiedene Ansätze zur operativen [133, 134] bzw. konservativen Therapie [131]. Hier wird dieser Aspekt zur Herausstellung der Notwendigkeit einer weiteren Klärung angesprochen, er wird in dieser Leitlinie aber nicht weiter diskutiert (gesonderte Leitlinien folgen).

**STATEMENT 11.1**

Im Rahmen der Evaluation zur Lungentransplantation sollte die sinonasale Keimbeseidlung erfasst werden.

**Empfehlungsgrad B**

Bei klinischen Beschwerden bei pulmonal dauerbesiedelten Patienten kann auch ein einmaliger Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in den OAW behandelt werden.

**11.2 Wie sollten diese Proben gewonnen werden (Nasenabstrich vs. nasale Lavage, Technik der Probengewinnung)?**

Als sensitivste Methode, eine Besiedlung der OAW von dauerbesiedelten Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* zu detektieren, wurde die nasale Lavage identifiziert (10 ml NaCl 0,9%ig aus sterilen Spritzen in jede Nasenseite [6, 135]).

Bei Mitarbeitersproblemen (v. a. wegen Alter <6 Jahren) kann auch eine kompressor-gestützte Nasenspülung erfolgen oder ein tiefer Nasenabstrich, der wegen Erreichen einer wesentlich geringeren und nur einseitigen Ostienabstreichung eine erheblich niedrigere Sensitivität aufweist [6].

**STATEMENT 11.2**

Die Keimbeseidlung der OAW soll nach Möglichkeit mittels nasaler Lavage erfasst werden.

**Empfehlungsgrad A**

Bei jüngeren und eingeschränkt kooperationsfähigen Patienten sollte diese auch kompressorbetrieben werden oder es kann ein tiefer Nasenabstrich erfolgen.

**Empfehlungsgrad: B****11.3 Wie sollte die Therapie bei chronischem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis durchgeführt werden?****11.3.1 Wie sollte die Therapie bei chronischem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis durchgeführt werden, wenn nur in den OAW *Pseudomonas aeruginosa* chronisch nachgewiesen wurde?**

In dieser besonderen Situation kann es möglich sein, den Keim aus den Atemwegen eines CF-Patienten zu eradizieren.

Konservativ kann die sinonasale Inhalation von Antibiotika mit vibrierenden Aerosolen erfolgen [136] oder auch eine funktionelle endoskopische Sinus Operation (FESS) zur Erweiterung der Ostien zu den Nasennebenhöhlen mit anschließender adjuvanter Therapie z. B. mit Nasenspülungen mit Antibiotikazusatz (Kopenhagener Modell) [137, 138].

Zur besonderen Situation einer Lungentransplantation, bei der eine Eradikation aus den OAW zu wünschen wäre, möchten wir auf erforderliche zusätzliche Leitlinien verweisen.

**STATEMENT 11.3.1**

Eine isolierte wiederholte *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedlung der OAW sollte mit sinonasaler Antibiotikainhalation oder OP mit anschließender Antibiotika-Lavage oder Inhalation mit dem Ziel der Eradikation behandelt werden.

**Empfehlungsgrad: B****11.3.2 Wie sollte die Therapie bei chronischem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis durchgeführt werden, wenn sowohl in den OAW als auch in den UAW *Pseudomonas aeruginosa* chronisch nachgewiesen wurde?**

Bei klinischer Indikation (rhinosinusitische Beschwerden) ist eine sinonasale Therapie zur Reduktion der *Pseudomonas aeruginosa*-Keimlast bei o.g. klinischen Symptomen empfehlenswert.

**STATEMENT 11.3.2**

Bei chronischer Besiedlung der oberen und unteren Atemwege sollte eine sinonasale Antibiotikainhalation angewendet werden.

**Empfehlungsgrad: B****11.4 Welche Medikamente sollen verwendet werden?**

Zur Entfernung von Schleim und Krusten kann supportiv eine Nasendusche mit 250 ml isotonischer NaCl-Lösung [139] verwendet werden; zur Minderung der Obstruktion durch Schleimhautschwellung und/oder Polypen nasale topische Steroide, die modernen Präparate mit schnellem First-Pass-Mechanismus in der Leber (z. B. Mometason, Fluticason) und zusätzlich die Inhalation von isotoner oder hypertoner Saline oder DNase.

**STATEMENT 11.4**

Nasenduschen sollten zur Entfernung von Sekret und Krusten angewendet werden.

**Empfehlungsgrad: B**

Topische Steroide können bei Obstruktion der OAW und Polyposis eingesetzt werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 11.5 Wie sollten Medikamente in den OAW appliziert werden?

Die Applikation sollte mittels Nasenkanne erfolgen. Allerdings erreicht diese Methode nur nach operativer Erweiterung der Ostien die Nebenhöhlen und das oft nur für einen kurzen Zeitraum (erneute Verlegung im Rahmen der chronischen Inflammation/Infektion)

Die Vibrationsinhalation mittels Pari Sinus erreicht bei adäquater Nutzung eine Applikation der Aerosole bis in die Nasennebenhöhlen hinein.

#### STATEMENT 11.5

Die Nasennebenhöhlen werden erst nach operativer Erweiterung der Ostien mit Spülungen oder konventionellen Inhalationen erreicht. Vibrierende Aerosole sollten zum Einsatz kommen, um Nasennebenhöhlen ohne OP zu erreichen.

**Empfehlungsgrad: B**

### 11.6 Welchen Stellenwert hat die supportive Therapie?

#### 11.6.1 Welchen Stellenwert hat die supportive sekretolytische Therapie?

#### STATEMENT 11.6.1

Die sinonasale Inhalation mit Mukolytika sollte bei Beschwerden in den OAW angewendet werden.

**Empfehlungsgrad: B**

[140]

#### 11.6.2 Welchen Stellenwert hat die supportive anti-biotische und antiphlogistische Therapie?

Die Therapie mit topischen Steroiden ist Goldstandard für eine nasale Polyposis mit allergischer Genese. Nasale Polyposis bei CF mit dominierendem Neutrophilenanteil soll etwas schlechter auf topische Steroide ansprechen. Es bestehen jedoch positive Erfahrungen mit nasalen topischen Steroiden sowohl für die Behandlung der nasalen Polyposis, als auch für Schleimhautschwellung, sodass auch im Kopenhagener Therapiekonzept die Dauertherapie mit nasalen topischen Steroiden über 6 Monate nach funktioneller endoskopischer Sinus-Operation einen festen Stellenwert haben [137]. Große Studien an relevanten Kollektiven stehen aus.

Übersicht in [139, 141]

#### STATEMENT 11.6.2

Die langzeitige sinonasale Therapie mit topischen Steroiden kann zur Minderung der Obstruktion und Verlegung eingesetzt werden.

**Empfehlungsgrad: 0**

### 11.7 Welche Indikationen gibt es für ein chirurgisches Vorgehen? Wie sollte die konservative Therapie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs der OAW erfolgen?

In der aktuellen Literatur gibt es derzeit 2 grundlegend unterschiedliche Herangehensweisen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis bei CF. Zentren wie Kopenhagen [137] und Zürich [138] favorisieren ein primär operatives Vorgehen, während andere Zentren eine primär konservative Therapie empfehlen und chirurgische Eingriffe beim Scheitern der konservativen Therapie [142] sowie bei den bei CF sehr seltenen primär OP-pflichtigen Komplikationen.

#### STATEMENT 11.7

Einheitliche Richtlinien auf Grundlage vergleichender Studien fehlen.

## 12 Radiologie: Wie beeinflussen radiologische diagnostische Verfahren die Therapie im Rahmen der Erstdiagnose bzw. des Follow-Ups der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion?

### 12.1 Ist eine Änderung der Indikation zur radiologischen Diagnostik bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion erforderlich?

Schnittbildgebende Verfahren (MRT und CT) sind sensitiver für eine Verschlechterung der Lungenerkrankung als die Lungenfunktionsprüfung [143, 144]. Zudem sind MRT und CT auch sensitiver als der Röntgenthorax in der Erfassung struktureller Lungenveränderungen [145]. Infektionen, und insbesondere die *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion, sind mit einer erhöhten Rate an strukturellen Lungenschädigungen (Bronchiektasen) bei Kleinkindern assoziiert [146].

Eine Bildgebung kann hilfreich sein, um mögliche Struktur- und Funktionsveränderungen zu detektieren und ggf. die Therapie zu modifizieren. Hierbei sollte auch das Risiko der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (CT) mit berücksichtigt werden.

**STATEMENT 12.1**

Bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine Schnittbildgebung des Thorax ggf. in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf erwogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

### 12.2 Wie beeinflussen die Befunde die Therapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion?

Befunde in den schnittbildgebenden Verfahren können eine Therapieintensivierung erforderlich machen oder eine weitergehende diagnostische Abklärung auslösen. Insbesondere die mukoidbildende Form der *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion scheint mit einem schwereren Befund in der Schnittbildgebung und einer schnelleren Bildung und Verschlechterung von Bronchiektasen einherzugehen [147]. Ferner ist ein erhöhter Schweregrad der Bronchiektasie schließlich mit einer erhöhten Exazerbationsrate assoziiert [148]. Weitere Befunde wie Konsolidierungen und Atelektasen als Zeichen einer Exazerbation [149], Verschlechterung der Lungendurchblutung, dilatierte Bronchialarterien etc. können eine invasive Diagnostik und Therapie (z. B. den Ort für eine BAL während einer Bronchoskopie) steuern oder die medikamentöse Therapie unmittelbar beeinflussen.

Schnittbildgebende Verfahren sind sensitiv im Nachweis eines Therapieeffektes. In einer Therapiestudie konnte mittels CT eine Befundbesserung unter inhalativer Therapie mit Tobramycin in klinisch stabilen Patienten mit positivem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis über mehr als 6 Monate gezeigt werden [150]. Einzelne Studien konnten ebenfalls zeigen, dass sich schnittbildgebende Verfahren auch zur Verlaufskontrolle einer intravenösen antibiotischen Therapie bei pulmonaler Exazerbation eignen [145, 151].

**STATEMENT 12.2**

Radiologische Befunde sollen zur Optimierung des Therapiemanagements herangezogen werden.

**Empfehlungsgrad: A**

## C. Informationsstrategie

### 13 Informationsstrategie Patienten

#### 13.1 Welche Basis-Informationen über die Besonderheiten der chronischen *Pseudomonas*-Infektion soll der Patient/sollen die Angehörigen erhalten, um ein ausreichendes Verständnis der neuen Phase der Erkrankung sicherzustellen?

Der Kenntnisstand von Patienten/Angehörigen über die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist sehr unterschiedlich und nicht bei allen ausreichend [152]. Daher ist eine gezielte Aufklärung notwendig, auch wenn im Vorfeld zur chronischen Besiedlung eine Eradikationstherapie stattgefunden hat.

Zu Beginn einer suppressiven Therapie soll der Patient/sollen die Angehörigen eine Basisinformation bekommen, in der die besonderen Aspekte der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* geklärt werden.

Bei weiteren Terminen sollte sich der Arzt vergewissern, dass das grundlegende Verständnis für die Situation und die therapeutischen Maßnahmen noch vorhanden sind und nicht z. B. durch Informationen von Dritten Verunsicherung oder erneuter Klärungsbedarf entstanden ist [153].

Es fördert die Adhärenz, wenn die wesentlichen Informationen dem Patienten/den Angehörigen in schriftlicher Form zur Verfügung gestellt werden [154].

**STATEMENT 13.1**

Der Patient/die Angehörigen sollen über die möglichen Folgen der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* informiert werden. Dazu gehört die chronische Verschlechterung der Lungenfunktion, die Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrades von akuten behandlungsbedürftigen Ereignissen (Exazerbationen) und die Schädigung des Lungengewebes.

Der Patient/die Angehörigen sollen darüber informiert werden, welche grundsätzlichen Therapieempfehlungen und damit Änderungen in der Therapie nach Leitlinienempfehlung evidenzbasiert sind.

Zu diesen Fragen, wie zu den folgenden, soll dem Patienten/den Angehörigen eine verständliche schriftliche Patientinformation ausgehändigt werden (Muster siehe Anlage).

#### 13.2 Welche Informationen über die Wirkungsweise des Antibiotikums in der suppressiven Therapie soll der Patient/sollen die Angehörigen erhalten, um die eigenverantwortliche Beteiligung des Patienten/der Angehörigen an der Therapie der chronischen *Pseudomonas*-Infektion zu unterstützen?

Antibiotikatherapien werden von Patienten/Angehörigen meist als temporäre Therapien verstanden. Meist wird von einer Antibiotikatherapie eine Eradikation erhofft. Die Aufklärung, dass bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion eine Suppression der Bakterienlast und auch eine geringe klinische Ver-

besserung einen Therapieerfolg darstellen, sollte dem Patienten/den Angehörigen in diesem Kontext vermittelt werden. Um eine langfristige Adhärenz zu erreichen, ist eine Aufklärung über diese suppressive Therapie besonders wichtig. Es soll verdeutlicht werden, dass durch die suppressive Therapie dem FEV<sub>1</sub>-Verlust entgegen gewirkt und die Mortalität gesenkt werden kann [73, 155].

#### STATEMENT 13.2

Der Patient/die Angehörigen sollen über das Konzept der Suppressionstherapie in Abgrenzung zu einer Eradikationstherapie intensiv aufgeklärt werden.

Um die dauerhafte aktive Beteiligung des Patienten/der Angehörigen bei der Durchführung der Therapie zu sichern, sollte das Konzept der Suppressionstherapie nicht nur zu Behandlungsbeginn, sondern auch im Behandlungsverlauf immer wieder angesprochen werden [153].

### 13.3 Wie kann die Kommunikation zwischen Patient/Angehörigen und Arzt hinsichtlich der Vermeidung bzw. Erkennung von unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie der chronischen Pseudomonas-Infektion erfolgreich gestaltet werden?

Der Abbruch oder der Widerstand gegenüber einer neuen Therapie ist häufig durch das Auftreten von Nebenwirkungen, aber auch die Angst vor der Entwicklung von Resistenzen bedingt [156]. Ein gutes Nebenwirkungs-Management kann in vielen Fällen die Adhärenz verbessern.

Es sollte vereinbart werden, dass der Patient/die Angehörigen nach einer vorher festgelegten Zeitspanne über die Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der Therapie berichten. Es ist wichtig, dass für die erste Zeit nach dem Beginn der Therapie eine kurzfristige Rückmeldung des Patienten/der Angehörigen im direkten Kontakt mit dem Arzt möglich ist. Außerdem sollte der Arzt auf die notwendigen diagnostischen Maßnahmen hinweisen, die es erlauben, auf Nebenwirkungen wie z. B. Nieren- und Gehörtotoxizität Rückschlüsse zu ziehen.

Die Technik der Inhalation soll vom Patienten erlernt und durch geschultes Personal regelmäßig überprüft werden, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen.

#### STATEMENT 13.3

Der Patient/die Angehörigen sollen über Nebenwirkungen neu verordneter Therapien aufgeklärt werden. Dabei sollten die häufigsten Nebenwirkungen konkret angesprochen und deren Bedeutung für die Therapie erklärt werden (Obstruktion, Husten).

Eine Überprüfung der Inhalationstechnik soll mindestens einmal jährlich erfolgen.

### 13.4 Wie und in welchem Umfang soll sich der Arzt Klarheit über Wünsche und Interessen des Patienten/seiner Angehörigen verschaffen hinsichtlich der Häufigkeit, der Terminierung, der Auswahl und der Ausgestaltung der Therapie der chronischen Pseudomonas-Infektion? Welchen Stellenwert sollen solche Wünsche und Interessen des Patienten/seiner Angehörigen für die Festlegung der Therapiestrategie besitzen?

Trotz angemessenen Wissens bei Patienten/Angehörigen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, der therapeutischen Möglichkeiten und vorhandener Einsicht in die Notwendigkeit der Therapie ist ein ausreichendes Maß an Adhärenz nicht selbstverständlich [157].

Deshalb ist es von großer Bedeutung, dass immer wieder die Problematik der Umsetzung der Therapie im Alltag in das Gespräch mit dem Patienten/den Angehörigen eingebracht wird [152], möglicherweise auch unter Einbeziehung psychosozialer Unterstützung.

#### STATEMENT 13.4

Die Umsetzung der Therapie soll bei jedem Arztbesuch thematisiert werden. Änderungen der Therapie sollten in Abhängigkeit von Nebenwirkungen, fehlender Zeit zur Umsetzung der Therapie, Verschlechterung des klinischen Verlaufs, neuen klinischen Befunden, die eine Umstellung indizieren, fehlendem Ansprechen einer Therapie und dem Einsatz neuer Therapien besprochen werden.

### 13.5 Welche Informationen sollen zwischen Arzt und Patient/Angehörigen ausgetauscht werden, um damit Belastungen und Ängste des Patienten/der Angehörigen in Bezug auf die Therapie der chronischen Pseudomonas-Infektion zu reduzieren?

Belastungen und Ängste beim Patienten/den Angehörigen entstehen in erster Linie im Zusammenhang mit Nebenwirkungen der Therapie. Um über Nebenwirkungen und Probleme mit der Therapie aufzuklären, muss zunächst deutlich sein, welche Ängste und Belastungen der Patient hat. Der Wunsch des Patienten/der Angehörigen über die Tiefe/Deutlichkeit der Aufklärung ist individuell.

Die Unterscheidung zwischen unbedenklichen Nebenwirkungen, die im Verlauf der Therapie durch Gewöhnung verschwinden und schwerwiegenden Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Therapie oder eine ärztliche Konsultation erfordern, ist für den Patienten nicht immer möglich.

**STATEMENT 13.5**

Die Ängste und Belastungen des Patienten/der Angehörigen im Zusammenhang mit der Therapie sollen aktiv erfragt werden. Der Patient/die Angehörigen sollen individuell nach seinen Bedürfnissen über Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Die Häufigkeit, Schwere und Bedeutung von Nebenwirkungen sollte ausführlich erklärt werden.

Bei stationärer Antibiotikatherapie sollte der einweisende Ambulanztarzt für Rückfragen des Patienten/der Angehörigen zur Verfügung stehen.

**Muster Patienteninformation**

Muster Basisinformationen, basierend auf der S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2: Diagnostik und Therapie bei chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Diese Informationen können den Patienten/Angehörigen ausgehändigt werden oder als Vorlage für eine eigene Patienteninformation dienen. Sie ergänzen und unterstützen die mündliche Information und Beratung durch den Arzt/die Ärztin.

**PATIENTENINFORMATION****Chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Mukoviszidose**

1. Chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*
2. Welche Folgen hat die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*?
3. Was kann man gegen die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* tun?
4. Warum ist die regelmäßige Anwendung von Antibiotika notwendig?
5. Welche Anwendungsformen von Antibiotika gibt es?
6. Welche Probleme und Risiken können dabei auftreten?
7. An wen kann ich mich wenden?

**1) Chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa***

Bei einer chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* haben diese Bakterien sich in den Atemwegen festgesetzt und lassen sich im Gegensatz zu einer akuten Infektion nicht wieder daraus vertreiben. Sie entwickeln verschiedene Strategien, mit denen sie sich sehr wirkungsvoll gegen das Immunsystem des Körpers und gegen die Therapie mit Antibiotika wehren können. Außerdem passen sie sich in vielen ihrer Eigenschaften und Verhaltensweisen an das dauerhafte Leben in den menschlichen Atemwegen an. Dazu gehört auch, dass sie eine besondere Wachstumsform bilden („Biofilm“), durch die sie in den Atemwegen gut geschützt sind.

**2) Welche Folgen hat die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*?**

Bei der dauerhaften Besiedlung können *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien zu einer langfristigen Schädigung der Atemwege und der Lunge führen. Die Bakterien setzen Gewebe-schädigende Substanzen frei. Zusätzlich versucht das körpereigene Immunsystem dauerhaft die Bakterien anzugreifen. Dadurch wird eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen ausgelöst, die sich langfristig negativ auf die Lungenfunktion auswirkt.

Außerdem kann es in den Atemwegen immer wieder zu akuten Verschlechterungen der Lungenerkrankung mit schnell sinkenden Lungenfunktionswerten kommen, die als „Exazerbationen“ bezeichnet werden. Nach Exazerbationen kann es schwierig sein, die Ausgangswerte der Lungenfunktion wieder zu erreichen.

Zusammen führen sowohl die allmähliche Zerstörung von Lungengewebe durch die chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion als auch die akuten Exazerbationen dazu, dass immer weitere Bereiche der Lungen für den Gasaustausch nicht mehr zur Verfügung stehen, was an sinkenden Lungenfunktionswerten und einer Verschlechterung der Blutgaswerte (Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt im Blut) zu erkennen ist.

**3) Was kann man gegen die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* tun?**

Um der Schädigung des Lungengewebes durch *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien und damit der Verschlechterung der Lungenfunktion langfristig entgegenzuwirken, ist eine dauerhafte und regelmäßige Therapie mit Antibiotika wichtig. Die dauerhafte Bekämpfung der *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien mit Antibiotika (Suppressionstherapie) kann die Bakterien nicht beseitigen, sie verringert aber die Anzahl und die Aktivität der Bakterien.

Der oben beschriebene Prozess der fortschreitenden Zerstörung von Lungengewebe wird durch die Suppressionstherapie verringert. Treten akute Exazerbationen durch die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* auf, sollen diese mit zusätzlichen oder anderen Antibiotika behandelt werden. Auch die übrigen wesentlichen Bestandteile der Mukoviszidose-typischen Therapien sollten unvermindert beibehalten werden (z. B. die tägliche Lungendrainage, Schleimlösung, Physiotherapie, Sport, angepasste Ernährung), da die Gabe von Antibiotika gegen *Pseudomonas aeruginosa* diese Therapien ergänzt und nicht ersetzt.

## D. Forschungsbedarf

Im Verlauf der Erstellung der vorliegenden Leitlinie wurde zu den einzelnen Fragestellungen deutlich, dass weiterer Forschungsbedarf zur Diagnostik und Therapie der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* besteht.

### Definition der chronischen Infektion und Stellenwert der *Pseudomonas*-Antikörper

Es fehlt an vergleichenden longitudinalen Studien, bei denen parallel am selben Zeitpunkt die Antikörpertiter auf *Pseudomonas*-Antigene bestimmt und die kulturabhängige Diagnostik und molekulare Verfahren zum Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in Atemwegssekreten durchgeführt werden, um in Zukunft die Ergebnisse der *Pseudomonas*-Serologie eindeutig interpretieren zu können.

### Mikrobiologische Diagnostik und Aufbereitung der Atemwegssekrete

Im Bereich dieser Schlüsselfragen, die sich maßgeblich mit der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen dieser Leitlinie beschäftigen, besteht weiterer Forschungsbedarf im Bereich der Implementierung neuer diagnostischer Methoden zur schnelleren Identifizierung von bestimmten Bakterien und Resistenzen bzw. Resistenzmechanismen.

Des Weiteren besteht dringender Forschungsbedarf in Bezug auf das Verständnis und die Aufklärung von Zusammenhängen von Kolonisations- und Infektionserregern anhand von Gesamtgenom-Untersuchungen.

Im Rahmen verbesserter mikrobiologischer Nachweismethoden werden steigende Zahlen an verschiedenen Erregern bei Patienten mit CF diagnostiziert. In diesem Kontext besteht der Bedarf, zunächst die Epidemiologie einzelner Erreger und

## PATIENTENINFORMATION (FORTSETZUNG)

### 4) Warum ist die regelmäßige Anwendung von Antibiotika notwendig?

Langzeitbeobachtungen an einer großen Zahl von Patienten zeigen, dass durch eine konsequente suppressive Antibiotikatherapie die Verschlechterung der Lungenfunktion gebremst werden kann und die Lebenserwartung der Patienten steigt. Außerdem treten Exazerbationen nicht mehr so häufig auf. Das ist von großer Bedeutung, auch wenn man als Patient/in möglicherweise nur wenig von der antibiotischen Wirkung spürt. Auch kleine Verbesserungen an dieser Stelle machen für den Erhalt der Lungenfunktion über Jahrzehnte hinweg einen großen Unterschied. Wesentlich ist dabei, dass die Therapie wie vom Arzt/der Ärztin verschrieben angewendet wird.

### 5) Welche Anwendungsformen von Antibiotika gibt es?

Für die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* werden in der Regel inhalative Antibiotika angewendet. Dafür gibt es verschiedene geeignete antibiotische Substanzen in unterschiedlichen Anwendungssystemen (z. B. Feuchtinhalation, Trockenpulverinhalation). Für jedes verordnete Medikament gibt es das jeweils geeignete Anwendungssystem (Inhalationsgerät). Es ist sehr wichtig, dass Sie/Ihr Kind die Inhalationstechniken richtig anwenden. Dafür ist eine Einweisung durch den Arzt/die Ärztin, Physiotherapeuten oder durch speziell geschulte Pflegekräfte bei der erstmaligen Verordnung eines neuen Medikaments/Inhalationssystems notwendig. Die Inhalationstechnik sollte regelmäßig überprüft werden, in der Regel mindestens einmal jährlich.

Für die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* können aber auch intravenöse (i. v.; Flüssigkeit, die durch eine Kanüle in die Blutbahn einläuft) Antibiotika verschrieben werden. Die intravenöse Antibiotikatherapie wird meist im Krankenhaus verabreicht, sie kann aber auch zuhause durchgeführt werden (Heim-i. v.), wenn eine gute

häusliche Betreuung vorliegt. Hierbei ist es wichtig, dass Unverträglichkeiten vorher ausgeschlossen werden. Die Schulung und Umsetzung einer Heim-i. v. muss mit dem Arzt/der Ärztin genauestens besprochen werden.

In manchen Fällen können auch orale Antibiotika (als Tabletten oder Saft) statt oder zusätzlich zu einer intravenösen Antibiotikatherapie verordnet werden. Die Anwendung der dafür geeigneten oralen Medikamente kann aber schnell zu Resistenzen bei den Bakterien führen. Deshalb ist es nicht sinnvoll, sie über einen längeren Zeitraum hinweg einzusetzen. Sie sind als dauerhafter Ersatz für die inhalative oder intravenöse suppressive antibiotische Therapie nicht geeignet.

### 6) Welche Probleme und Risiken können dabei auftreten?

Jedes Medikament kann auch Nebenwirkungen haben oder zu Unverträglichkeiten führen. Ihr Arzt/Ihre Ärztin klärt Sie darüber auf, wenn er Ihnen/Ihrem Kind ein Medikament verschreibt. Bei Bedarf wird der Arzt/die Ärztin mit Ihnen entsprechende Kontrolluntersuchungen, z. B. der Blutwerte, vereinbaren.

### 7) An wen kann ich mich wenden?

Für alle Fragen und Probleme im Zusammenhang mit der Suppressionstherapie ist der Ambulanzarzt/die -ärztin der richtige Ansprechpartner. Mit ihm/ihr sollten Sie unbedingt auch sprechen, wenn Sie sich Sorgen machen, ob Sie/Ihr Kind die Therapie richtig anwenden. Die Therapie ist von Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin genau auf Ihre Situation angepasst und wird regelmäßig überprüft. Wenn Sie/Ihr Kind die Therapie nicht regelmäßig anwenden, kann sie nicht wirken und das Risiko steigt an, dass sich die Lungenfunktion nachhaltig verschlechtert. Sollten Sie Bedenken wegen der Wirksamkeit oder der Nebenwirkungen Ihrer Therapie haben oder wenn Unverträglichkeitsreaktionen auftreten, können Sie Ihren Arzt/Ihre Ärztin jederzeit ansprechen.

ihrer Resistenzen zu evaluieren und zusätzlich deren Bedeutung bzw. Pathomechanismus zu erforschen.

### Stellenwert der Resistenztestung

Es besteht Forschungsbedarf, ob der klinische Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung beeinflusst wird, wenn die antibiotische Therapie durch die Resultate einer Resistenztestung gesteuert wird.

Für inhalativ applizierte Antibiotika sind derzeit weder bei EUCAST noch bei CLSI Grenzwerte zur *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung etabliert.

Es wurde keine Literatur gefunden, die belegt, dass die Steuerung der Antibiotika-Therapie durch die Ergebnisse der Mikrodilution einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat.

Die Evaluation und Standardisierung des artifiziellen Sputum Mediums für die klinische und mikrobiologische Anwendung stehen noch aus. Weiterhin ist zu untersuchen, ob der klinische Verlauf beeinflusst wird, wenn eine antibiotische Therapie durch die Methode des artifiziellen Sputum Mediums als Resistenztestung gesteuert wird.

Es gibt keine Studien, die zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der sehr intensiven Resistenztestung mit der Untersuchung von sehr vielen *Pseudomonas aeruginosa* und einer besseren Voraussage der klinischen Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie besteht. Außerdem bleibt unklar, wie im klinischen Alltag mit unterschiedlichen Resistenzmustern aus dem Sputum desselben Patienten umgegangen werden soll.

### Suppressionstherapie

Die vielen Kombinationsmöglichkeiten inhalativer Antibiotika erschweren Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen propagierten Schemata. Daher muss nach neuen Möglichkeiten gesucht werden, zu sinnvollen Empfehlungen zu kommen.

Es fehlen Studien zur Wirksamkeit einer präventiven intravenösen Suppressionstherapie, insbesondere im Vergleich zur Exazerbations-gesteuerten Suppressionstherapie.

### Inhalative Antibiotika zur Suppressionstherapie

Zur Anwendung inhalativer Antibiotika besteht Forschungsbedarf zu den Vor- und Nachteilen der kombinierten Anwendung von inhalativen Antibiotika im Vergleich zu Monotherapien sowie zur Kombinationstherapie mit i.v. Antibiotika. Auch zur Testung von Synergien und der Resistenzentwicklung unter inhalativer Antibiotikatherapie wäre weitere Forschung nötig.

Bei der Anwendung der inhalativen Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft und bei Kindern unter 6 Jahren sind weitere Studien wichtig.

### Orale Antibiotika als Suppressionstherapie

Für erwachsene Patienten mit CF ist die Datenlage zur Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Levofloxacin sehr begrenzt. Für Kinder existieren keine Daten. Weiterhin sind Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei pulmonalen Exazerbationen notwendig.

### Intravenöse Antibiotika als Suppressionstherapie

Es liegen nur wenige Daten vor für die zeitgleiche Antibiotikainhalation während einer i. v. Antibiose, hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Weiterhin ist der Einfluss von Azithromycin während einer i. v. Antibiotikatherapie zu klären. Inwieweit supportive Maßnahmen (Physiotherapie, Sekretolyse) den Effekt einer i. v. Antibiotikatherapie beeinflussen, sollte weiter erforscht werden.

### Supportive Therapie

Im Rahmen dieser Schlüsselfrage wurde die Evidenz zur supportiven Therapie bearbeitet. In diesem Bereich besteht hoher Forschungsbedarf insbesondere in Bezug auf die Etablierung bzw. Optimierung einer antiinflammatorischen Behandlung und im Verständnis der immunologischen und inflammatorischen Response bei CF.

Des Weiteren besteht Forschungsbedarf im Zusammenhang mit der Frage nach dem Nutzen versus Risiko von oralen Makroliden, insbesondere im Zusammenhang mit der Kombination von Makroliden und *Pseudomonas*-wirksamen inhalativen Antibiotikatherapien.

Dringender Forschungsbedarf besteht zudem in Bezug auf die neuen KRINKO-Hygieneempfehlungen. In diesem Kontext besteht Forschungsbedarf das Risiko und die klinische Bedeutung einer möglichen Keimübertragung von 3- und 4-MRGN in der stationären Rehabilitation zu klären.

### Besonderheiten bei chronischem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis in den oberen Atemwegen

In Bezug auf die oberen Atemwege besteht Forschungsbedarf zur langfristigen Bedeutung der Persistenz von Pseudomonaden im Reservoir der oberen Atemwege. Im Speziellen sind Studien und Grundlagenforschung im Kontext der chronischen Inflammation notwendig, der chronischen Rhinosinuitis. Zusätzlicher Forschungsbedarf besteht in Bezug auf die Auswirkung der Symptome der oberen Atemwege auf die Lebensqualität der Patienten mit CF.

Weiterer Forschungsbedarf besteht in diesem Zusammenhang in Bezug auf die wissenschaftliche Abklärung der Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie für die oberen Atemwege bei chronischer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* sowie der wissenschaftlichen Untersuchung der Indikation für weitere Therapien der oberen Atemwege.

### Radiologie

Der Einfluss der radiologischen Verfahren auf die Behandlungsqualität von CF-Patienten aller Altersgruppen ist bislang nicht geklärt und sollte in longitudinalen Studien erforscht werden. Eine Weiterentwicklung quantitativer Verfahren der Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) ist notwendig, um benutzerunabhängige bildgebende Biomarker für die Erfassung der Krankheitsschwere sowie als Endpunkte für neue Therapiestudien zu etablieren.

## E. Danksagung

Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung der AWMF (PD Dr. Helmut Sitter, Dr. Cathleen Muche-Borowski) und des Leitlinien-Entwicklungsportals (einem gemeinsamen Projekt der Charité – Universitätsmedizin und der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.; [www.leitlinienentwicklung.de](http://www.leitlinienentwicklung.de)). Die Leitlinienentwicklung wurde finanziell unterstützt durch den Mukoviszidose e. V., die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP), die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) und die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ).

## F. Leitliniengruppe

### Leitungsgremium:

**Dr. med. Silke van Koningsbruggen-Rietschel;** Mukoviszidose-Zentrum Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln, Deutschland

**Dr. med. Carsten Schwarz;** Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane Herzog Zentrum, Berlin, Deutschland

**Dr. med. Bernhard Schulte-Hubbert;** Medizinische Klinik und Poliklinik I, Pneumologie, Universitätsklinikum Dresden, Deutschland

### Arbeitsgruppenleiter:

**Wilhelm Bremer;** Mukoviszidose e. V. Bonn, Deutschland (Patientenvertreter)

**Dr. med. Jutta Hammermann;** Universitäts-Mukoviszidose-Zentrum „Christiane Herzog“, Dresden, Deutschland

**Dr. med. Stephan Illing;** Olgahospital – Kinderklinik – CF-Zentrum/Jugendliche/Erwachsene Stuttgart, Deutschland

**Dr. med. Andreas Jung;** Kinderspital Zürich, Abteilung Pneumologie, Zürich, Schweiz

**PD Dr. med. Jochen G. Mainz;** Universitätsklinikum Jena, Mukoviszidosezentrum/Pädiatrische Pneumologie, Jena, Deutschland

**PD Dr. med. Ernst Rietschel;** Mukoviszidose-Zentrum Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln, Deutschland

**PD Dr. med. Sebastian Schmidt;** Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Mukoviszidose Zentrum Mecklenburg/Vorpommern, Greifswald, Deutschland

**Dr. med. Ludwig Sedlacek;** Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland

**Dr. med. Christina Smaczny;** Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 1, Pneumologie und Allergologie, Frankfurt am Main, Deutschland

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Tümmler;** Medizinische Hochschule Hannover, Klinische Forschergruppe OE 6710, Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Deutschland

**PD Dr. med. Marc Oliver Wielpütz;** Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

### Arbeitsgruppenleiter:

**Dr. rer. nat. Uta Düesberg;** Mukoviszidose Institut, Bonn, Deutschland

**Dr. rer. nat. Jutta Bend;** Mukoviszidose Institut, Bonn, Deutschland

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Marianne Abele-Horn;** Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Deutschland

**Prof. Dr. med. Ingo Baumann;** Universität Heidelberg, Hals-Nasen-Ohrenklinik, Heidelberg, Deutschland

**Dr. rer. medic. Frank Brunsmann;** Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (Patientenvertreter)

**Dr. med. Doris Dieninghoff;** Kliniken der Stadt Köln, Lungenklinik, Lehrstuhl der Universität Witten Herdecke, Deutschland

**Dr. med. Olaf Eickmeier;** Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Christiane Herzog CF-Zentrum, Frankfurt, Deutschland

**Prof. Dr. med. Helmut Ellemunter;** Tirolkliniken GmbH, Department für Kinderheilkunde Pädiatrie III, Innsbruck, Österreich

**PD Dr. med. Rainald Fischer;** Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten München-West, Deutschland

**Dr. med. Jörg Grosse-Onnebrink;** Universitätsklinikum Münster UKM; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Allgemeine Pädiatrie Mukoviszidose-Ambulanz, Münster, Deutschland

**Prof. Dr. med. Helge Hebestreit;** Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Deutschland

**PD Dr. med. Michael Hogardt;** Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt, Deutschland

**Dr. med. Christian Hügel;** Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Zentrum der Inneren Medizin, Frankfurt, Deutschland

**PD Dr. med. Martin Hug;** Universitätsklinikum Freiburg, Apotheke des Klinikums Freiburg, Deutschland

**Prof. Dr. med. Barbara Kahl;** Universitätsklinikum Münster UKM, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland

**PD Dr. med. Assen Koitschev;** Klinikum Stuttgart – Standort Olgahospital, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Stuttgart, Deutschland

**Dr. med. Rolf Mahlberg;** Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Abteilung Innere Medizin, Trier, Deutschland

**Prof. Dr. med. Frauke Mattner;** Kliniken der Stadt Köln, Institut für Hygiene, Köln, Deutschland

**Dr. med. Anne Mehl;** Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Christiane Herzog Zentrum, Berlin, Deutschland

**PD Dr. med. Alexander Möller;** Pneumologie und CF Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Zürich, Schweiz

**Dr. Cathleen Muche-Borowski;** Philipps-Universität Marburg, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Marburg, und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Hamburg, Deutschland

**PD Dr. med. Thomas Nüßlein;** Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Koblenz und Mayen, Deutschland

**PD Dr. med. Michael Puderbach;** Hufeland Klinikum, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Bad Langensalza, Deutschland

**Dr. med. Sabine Renner;** Allgemeines Universitätskrankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, CF Ambulanz, Wien, Österreich

**Dr. med. Felix C. Ringshausen;** Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland

**PD Dr. med. Helmut Sitter;** Philipps-Universität Marburg, Institut für theoretische Medizin, Marburg, Deutschland

**Prof. Dr. med. Ralf-Peter Vonberg;** Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland

**Prof. Dr. med. Heinrike Wilkens;** Universitätsklinikum des Saarlandes, Medizinische Klinik V, Pneumologie, Allergologie und Beatmungsmedizin, Homburg, Deutschland

**Dr. med. Bettina Wollschläger;** Martin-Luther-Universität Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I/ Pneumologie, Halle, Deutschland

**Jovita Zerlik;** Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Abteilung Physiotherapie, Hamburg, Deutschland

### Markennamen

Die Nennung von Markennamen/Handelsnamen in dieser Leitlinie erfolgt in den Fällen, wo die Mengenangaben, Inhalationsgeräte etc. notwendig sind, um die genannten Substanzen und Anwendungen eindeutig zu identifizieren bzw. die in der Fachinformation unterschiedliche Infusionsdauer angeben.

### Interessenkonflikt

Eine Übersicht der Interessenkonflikte findet sich im Internet unter <http://awmf.org>; AWMF-Registriernummer 020-018.

### ABKÜRZUNGEN

<b>BAL</b>	bronchoalveoläre Lavage
<b>BCK</b>	<i>Burkholderia cepacia</i> Komplex
<b>CF</b>	Cystische Fibrose/Mukoviszidose
<b>EuroCareCF</b>	European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis
<b>MHK</b>	minimale Hemmkonzentration
<b>OAW</b>	obere Atemwege
<b>PI</b>	Pankreasinsuffizienz
<b>PS</b>	Pankreassuffizienz
<b>SVCS</b>	Small Colony Variants
<b>tS</b>	topische Steroide
<b>UAW</b>	untere Atemwege
<b>vs</b>	versus

### Literatur

- [1] Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519–2531
- [2] Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 137–142 ; discussion 159-161
- [3] Müller F-M, Bend J, Rietschel E et al. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Zugriff: 7. November 2016
- [4] Pressler T, Bohmova C, Conway S et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros* 2011; 10 (Suppl. 02): S75–S78
- [5] Lee TW, Brownlee KG, Conway SP et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 29–34
- [6] Mainz JG, Naehrlich L, Schien M et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 535–540
- [7] Deschaght P, De Baere T, Van Simaey L et al. Comparison of the sensitivity of culture, PCR and quantitative real-time PCR for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum of cystic fibrosis patients. *BMC Microbiol* 2009; 9: 244
- [8] Curran B, Jonas D, Grundmann H et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5644–5649
- [9] Wiehlmann L, Wagner G, Cramer N et al. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 8101–8106
- [10] Hansen SK, Rau MH, Johansen HK et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *The ISME journal* 2012; 6: 31–45
- [11] Douglas TA, Brennan S, Berry L et al. Value of serology in predicting *Pseudomonas aeruginosa* infection in young children with cystic fibrosis. *Thorax* 2010; 65: 985–990
- [12] Anstead M, Heltshe SL, Khan U et al. *Pseudomonas aeruginosa* serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 147–153
- [13] Lee VT, Smith RS, Tummler B et al. Activities of *Pseudomonas aeruginosa* effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection. *Infect Immun* 2005; 73: 1695–1705

- [14] Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis as a diagnostic tool: A systematic review. *J Cyst Fibros* 2014; DOI: 10.1016/j.jcf.2014.01.005
- [15] Ratjen F, Walter H, Haug M et al. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 249–255
- [16] Pressler T, Karpati F, Granstrom M et al. Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* by three different serological methods. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 37–42
- [17] Kappler M, Nagel F, Feilcke M et al. Predictive values of antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 534–541
- [18] Johansen HK, Norregaard L, Gotsche PC et al. Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: a marker of the therapeutic success? A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic *P. aeruginosa* lung infection *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 427–432
- [19] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 163–171
- [20] Aaron SD, Kottachchi D, Ferris WJ et al. Sputum versus bronchoscopy for diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 24: 631–637
- [21] Kabra SK, Alok A, Kapil A et al. Can throat swab after physiotherapy replace sputum for identification of microbial pathogens in children with cystic fibrosis? *Indian journal of pediatrics* 2004; 71: 21–23
- [22] Moskowitz SM, Garber E, Chen Y et al. Colistin susceptibility testing: evaluation of reliability for cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1416–1423
- [23] Nelson A, De Soya A, Bourke SJ et al. Assessment of sample handling practices on microbial activity in sputum samples from patients with cystic fibrosis. *Letters in applied microbiology* 2010; 51: 272–277
- [24] Pye A, Hill SL, Bharadwa P et al. Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples. *J Clin Pathol* 2008; 61: 352–354
- [25] Hogardt M, Häußler S, Balke B et al. MIQ 24 Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. In: *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards*. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie München. Jena: Elsevier: Urban & Fischer; 2006
- [26] Fehlberg LC, Andrade LH, Assis DM et al. Performance of MALDI-ToF MS for species identification of *Burkholderia cepacia* complex clinical isolates. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2013; 77: 126–128
- [27] Alby K, Gilligan PH, Miller MB. Comparison of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry platforms for the identification of gram-negative rods from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3852–3854
- [28] Desai AP, Stanley T, Atuan M et al. Use of matrix assisted laser desorption ionisation-time of flight mass spectrometry in a paediatric clinical laboratory for identification of bacteria commonly isolated from cystic fibrosis patients. *J Clin Pathol* 2012; 65: 835–838
- [29] Schneider M, Muhlemann K, Droz S et al. Clinical characteristics associated with isolation of small-colony variants of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1832–1834
- [30] Com G, Carroll JL, Castro MM et al. Predictors and outcome of low initial forced expiratory volume in 1 second measurement in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2014; 164: 832–838
- [31] Kidd TJ, Grimwood K, Ramsay KA et al. Comparison of three molecular techniques for typing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in sputum samples from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 263–268
- [32] Ballarini A, Scalet G, Kos M et al. Molecular typing and epidemiological investigation of clinical populations of *Pseudomonas aeruginosa* using an oligonucleotide-microarray. *BMC Microbiol* 2012; 12: 152
- [33] Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF et al. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 921–927
- [34] Hurley MN, Ariff AH, Bertenshaw C et al. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 288–292
- [35] Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 184–192
- [36] Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF et al. Comparison of methods to test antibiotic combinations against heterogeneous populations of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients with acute infective exacerbations in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4809–4815
- [37] Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multidrug-resistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 463–471
- [38] Doring G, Flume P, Heijerman H et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 461–479
- [39] Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480–4485
- [40] Kerem E, Conway S, Elborn S et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7–26
- [41] (RKI) KfKulKbRK-I. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. 2012; 55: 1311–1354
- [42] Burns JL, Saiman L, Whittier S et al. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2001; 39: 257–260
- [43] Balke B, Hoy L, Weissbrodt H et al. Comparison of the Micronaut Merlin automated broth microtiter system with the standard agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of mucoid and nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 765–771
- [44] Burns JL, Saiman L, Whittier S et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1818–1822
- [45] Bradbury RS, Tristram SG, Roddam LF et al. Antimicrobial susceptibility testing of cystic fibrosis and non-cystic fibrosis clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: a comparison of three methods. *British journal of biomedical science* 2011; 68: 1–4
- [46] Dales L, Ferris W, Vandemheen K et al. Combination antibiotic susceptibility of biofilm-grown *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1275–1279
- [47] Waters V, Ratjen F. Combination antimicrobial susceptibility testing for acute exacerbations in chronic infection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; DOI: 10.1002/14651858.CD006961.pub2. CD006961

- [48] Moskowitz SM, Foster JM, Emerson JC et al. Use of *Pseudomonas* biofilm susceptibilities to assign simulated antibiotic regimens for cystic fibrosis airway infection. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 879–886
- [49] Waters V, Ratjen F. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009528
- [50] Kirchner S, Fothergill JL, Wright EA et al. Use of artificial sputum medium to test antibiotic efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* in conditions more relevant to the cystic fibrosis lung. *Journal of visualized experiments : JoVE* 2012; DOI: 10.3791/3857 e3857
- [51] Macia MD, Borrell N, Perez JL et al. Detection and susceptibility testing of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains with the Etest and disk diffusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2665–2672
- [52] Mowat E, Paterson S, Fothergill JL et al. *Pseudomonas aeruginosa* population diversity and turnover in cystic fibrosis chronic infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1674–1679
- [53] Simon A. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). Sonderdruck mhp-Verlag 2012
- [54] Deschaght P, Schelstraete P, Van Simaey L et al. Is the improvement of CF patients, hospitalized for pulmonary exacerbation, correlated to a decrease in bacterial load? *PLoS One* 2013; 8: e79010
- [55] Stressmann FA, Rogers GB, Marsh P et al. Does bacterial density in cystic fibrosis sputum increase prior to pulmonary exacerbation? *J Cyst Fibros* 2011; 10: 357–365
- [56] Fodor AA, Klem ER, Gilpin DF et al. The adult cystic fibrosis airway microbiota is stable over time and infection type, and highly resilient to antibiotic treatment of exacerbations. *PLoS One* 2012; 7: e45001
- [57] Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002767
- [58] Vandevanter DR, Yegin A, Morgan WJ et al. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using pulmonary exacerbation as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 453–459
- [59] Chuchalin A, Csizser E, Gyurkovics K et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (Suppl. 01): 21–31
- [60] Wainwright CE, Quittner AL, Geller DE et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 234–242
- [61] Schuster A, Haliburton C, Doring G et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68: 344–350
- [62] Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL et al. A phase 2 study of aztreonam lysine for inhalation to treat patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 47–58
- [63] Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1223–1232
- [64] Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121–1134
- [65] McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 921–928
- [66] Clancy JP, Dupont L, Konstan MW et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax* 2013; 68: 818–825
- [67] Galeva I, Konstan MW, Higgins M et al. Tobramycin inhalation powder manufactured by improved process in cystic fibrosis: the randomized EDIT trial. *Current medical research and opinion* 2013; 29: 947–956
- [68] Herrmann G, Yang L, Wu H et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2010; 202: 1585–1592
- [69] Konstan MW, Flume PA, Kappler M et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 54–61
- [70] Lenoir G, Antypkin YG, Miano A et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (Suppl. 01): 11–20
- [71] Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 419–426
- [72] Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; DOI: 10.1002/14651858.CD001021.pub2. CD001021
- [73] Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 44–52
- [74] Geller DE, Konstan MW, Smith J et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 307–313
- [75] Elborn JS, Geller DE, Conrad D et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 507–514
- [76] Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel JP et al. Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonas infections using data from two phase 2 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5005–5015
- [77] Page MG, Dantier C, Desarbree E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore sulfactam with activity against multi-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2291–2302
- [78] Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow rapid nebulizer in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 332–337
- [79] Lenney W, Edenborough F, Kho P et al. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebuliser in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 9–14
- [80] Govoni M, Poli G, Acerbi D et al. Pharmacokinetic and tolerability profiles of tobramycin nebuliser solution 300 mg/4 ml administered by PARI eFlow((R)) rapid and PARI LC Plus((R)) nebulisers in cystic fibrosis patients. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2013; 26: 249–255
- [81] Konstan MW, Geller DE, Minic P et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 230–238
- [82] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7 (Suppl. 01): S2–S32
- [83] Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonas antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD005405
- [84] Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3–Management. *Thorax* 2008; 63: 180–184

- [85] Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 125–134
- [86] Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD002009
- [87] Riethmüller J, Junge S, Schroeter TW et al. Continuous vs thrice-daily ceftazidime for elective intravenous antipseudomonal therapy in cystic fibrosis. *Infection* 2009; 37: 418–423
- [88] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54: 522–537
- [89] Elphick HE, Jahnke N. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; DOI: 10.1002/14651858.CD002007.pub3. CD002007
- [90] Blumer JL, Saiman L, Konstan MW et al. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2336–2346
- [91] Hubert D, Le Roux E, Lavrut T et al. Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3650–3656
- [92] Madsen V, Lind A, Rasmussen M et al. Determination of tobramycin in saliva is not suitable for therapeutic drug monitoring of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 249–251
- [93] Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012; 141: 485–493
- [94] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 627–632
- [95] Keays T, Ferris W, Vandemheen KL et al. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: a better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 122–127
- [96] Tascini C, Gemignani G, Ferranti S et al. Microbiological activity and clinical efficacy of a colistin and rifampin combination in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Journal of chemotherapy* 2004; 16: 282–287
- [97] Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 111–120
- [98] Mikuniya T, Kato Y, Kariyama R et al. Synergistic effect of fosfomycin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Acta medica Okayama* 2005; 59: 209–216
- [99] McCaughey G, McKevitt M, Elborn JS et al. Antimicrobial activity of fosfomycin and tobramycin in combination against cystic fibrosis pathogens under aerobic and anaerobic conditions. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 163–172
- [100] Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A et al. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 205–211
- [101] Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 297–303
- [102] Legere HJ3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T et al. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 418–424
- [103] Whitaker P, Shaw N, Gooi J et al. Rapid desensitization for non-immEDIATE reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 282–285
- [104] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002203
- [105] Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11: 342–350
- [106] VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL et al. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res* 2010; 11: 137
- [107] Adeboyeke D, Jones AL, Hodson ME. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 25–30
- [108] Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 573–578
- [109] Taccetti G, Campana S, Neri AS et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Journal of chemotherapy* 2008; 20: 166–169
- [110] Thornton J, Elliott RA, Tully MP et al. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: comparing hospital and home care. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 239–247
- [111] Tam J, Nash EF, Ratjen F et al. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007168
- [112] Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1356–1362
- [113] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD000407
- [114] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001505
- [115] Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; DOI: 10.1002/14651858.CD003428.pub2. CD003428
- [116] Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M, Pastor-Vivero MD et al. [Association between chronic colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis]. *Archivos de bronconeumologia* 2008; 44: 180–184
- [117] Mogayzel PJJr., Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–689
- [118] Cai Y, Chai D, Wang R et al. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 968–978
- [119] Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Doring G et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med* 2008; 102: 1643–1653
- [120] Kabra SK, Pawaiya R, Lodha R et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 17–23
- [121] Renna M, Schaffner C, Brown K et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 2011; 121: 3554–3563
- [122] Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: 625–695; quiz 695
- [123] Hebestreit H, Kieser S, Junge S et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 578–583

- [124] Kriemler S, Kieser S, Junge S et al. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 714–720
- [125] Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM et al. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 953–964
- [126] Griese M, Busch P, Caroli D et al. Rehabilitation Programs for Cystic Fibrosis - View from a CF Center. *Open Respir Med J* 2010; 4: 1–8
- [127] del Campo RR, Garriga M, Perez-Aragon A et al. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 716–722
- [128] Hurley MN, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008037
- [129] Muhlebach MS, Miller MB, Moore C et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 445–451
- [130] Johansen HK, Aanaes K, Pressler T et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 525–531
- [131] Mainz JG, Hentschel J, Schien C et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 158–161
- [132] Gottlieb J, Mattner F, Weissbrodt H et al. Impact of graft colonization with gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 743–749
- [133] Vital D, Hofer M, Boehler A et al. Posttransplant sinus surgery in lung transplant recipients with cystic fibrosis: a single institutional experience. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 2013; 270: 135–139
- [134] Ciofu O, Johansen HK, Aanaes K et al. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 729–736
- [135] Hentschel J, Muller U, Doht F et al. Influences of nasal lavage collection-, processing- and storage methods on inflammatory markers – evaluation of a method for non-invasive sampling of epithelial lining fluid in cystic fibrosis and other respiratory diseases. *Journal of immunological methods* 2014; 404: 41–51
- [136] Mainz JG, Schadlich K, Schien C et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug design, development and therapy* 2014; 8: 209–217
- [137] Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T et al. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e1–4
- [138] Vital D, Hofer M, Benden C et al. Impact of sinus surgery on pseudomonas colonization, bronchiolitis obliterans syndrome and survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Respiration* 2013; 86: 25–31
- [139] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1–12
- [140] Mainz JG, Schien C, Schiller I et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 461–470
- [141] Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; DOI: 10.1002/14651858.CD008253.pub3. CD008253
- [142] Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros* 2009; 8 (Suppl. 01): S10–S14
- [143] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 93–97
- [144] de Jong PA, Lindblad A, Rubin L et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80–85
- [145] Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 956–965
- [146] Sly PD, Gangell CL, Chen L et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1963–1970
- [147] Farrell PM, Collins J, Broderick LS et al. Association between mucoid *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Radiology* 2009; 252: 534–543
- [148] Loeve M, Gerbrands K, Hop WC et al. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. *Chest* 2011; 140: 178–185
- [149] Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2269–2277
- [150] Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E et al. The use of high resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 440–449
- [151] Davis SD, Fordham LA, Brody AS et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 943–950
- [152] Ball R, Southern KW, McCormack P et al. Adherence to nebulised therapies in adolescents with cystic fibrosis is best on week-days during school term-time. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 440–444
- [153] George M, Rand-Giovanetti D, Eakin MN et al. Perceptions of barriers and facilitators: self-management decisions by older adolescents and adults with CF. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 425–432
- [154] Modi AC, Quittner AL. Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: what gets in the way? *Journal of pediatric psychology* 2006; 31: 846–858
- [155] Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP et al. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 258–264
- [156] Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC psychiatry* 2012; 12: 20
- [157] Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest* 2014; 146: 142–151