

Annex 1: Delegiertenliste

Fachgesellschaft/Institution	Delegierte
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP),	PD Dr. Schwarz
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)	Dr. Hammermann
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Prof. Hebestreit, PD Dr. Rietschel (PD Dr. Sommerburg)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)	PD Dr. Hogardt (Dr. Sedlacek, Prof. Vonberg)
Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)	Prof. Mentzel
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (HNO)	Prof. Koitschev; Prof. Baumann
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)	Prof. Ellemunter (Dr. Gruber)
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)	Prof. Eber (Dr. Gruber)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	Dr. Ringshausen
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)	PD Dr. Schmidt
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Dr. Ley-Zaporozhan
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Frau Zerlik
Patient:innenvertreter	Frau Evers, Dr. Brunsmann

Für die vollständige Liste der Mitglieder der Leitliniengruppe s. Leitlinienmanuskript S. 125f.

Schlüsselfrage:**01 Stellenwert Pseudomonas Antikörper****Inhalt: 9 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Anstead, M. 2013	1	Kohortenstudie
Douglas, T. A. 2010	2	prospektive, kontrollierte, Multicenterstudie mit definierter Patientengruppe
Johansen, H. K. 2004	3	Diagnostikstudie, retrospektiv
Kappler, M. 2014	3	retrospektive Analyse
Kotnik Pirs, A. 2016	2	prospektive Kohortenstudie; Validierung Pseudomonas-CF-IgG test (Statens serum Institut, Denmark, Art. No. 64742)
Lee, V. T. 2005	4	experimentelle Studie
Mauch, Renan Marrichi 2014	1	systematischer Review ohne Metaanalyse
Pressler, T. 2009	2	Diagnostische Kohortenstudie
Ratjen, F. 2007	1	prospektive Diagnostikstudie

Schlüsselfrage:**02 Mikrobiologische Diagnostik****Inhalt: 11 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Al-Saleh, S. 2010	2	Diagnostikstudie (induziertes Sputum vs. Sputum/Rachenabstrich)
Avital, A. 1995	1	Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (OPS) mit gutem Referenzstandard (BAL)
Gould, F. K. 1996	2	Diagnostikstudie explorativ
Ho, S. A. 2004	2	Diagnostikstudie
Hoppe, J. E. 2015	2	Diagnostikstudie
Nelson, A. 2010	4	Diagnostikstudie
Ordonez, C. L. 2001	3	prospektive Kohortenstudie/Diagnostikstudie (Pilot, nur 10 Teilnehmer)
Pye, A. 2008	2	Diagnostikstudie
Ramsey, B. W. 1991	1	Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (Rachenabstrich) mit gutem Referenzstandard (BAL)
Sagel, S. D. 2001	2	Diagnostikstudie, explorativ mit Evidenzstandard (spontanes Sputum vs. induziertes Sputum)
Wainwright, C. E. 2011	2	Diagnostikstudie (multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie)

Schlüsselfrage:**03 Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor****Inhalt: 10 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Ahmed, B. 2014	5	Diagnostikstudie, Expertenmeinung
Alby, K. 2013	2	Diagnostikstudie
Blanchard, A. C. 2018	2	Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (prospektive Sammlung der Proben; retrospektive Auswertung)
Boutin, S. 2018	2	Diagnostikstudie, explorativ
Com, G. 2014	3	Retrospektive Studie
Degand, N. 2015	3	retrospektive Beobachtungsstudie
Fernandez-Olmos, A. 2012	2	retrospektive (explorative) Diagnostikstudie, aber große Stichprobe und gute Referenzstandards
Kenna, D. T. D. 2017	2	epidemiologische Studie
Marko, D. C. 2012	2	Diagnostikstudie, explorativ mit guten Referenzstandards
Wong, K. S. K. 2020	2	explorative Diagnostikstudie mit guten Referenzstandards

Schlüsselfrage:**04 Stellenwert der Resistenztestung****Inhalt: 19 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aaron, S. D. 2005	1	RCT
Balke, B. 2004	3	Diagnostikstudie zur Empfindlichkeitstestung (Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Tobramycin, Amikacin, Meropenem, Ciprofloxacin), prospektiv
Bradbury, R. S. 2011	2	diagnostische Kohortenstudie zum Vergleich von zwei Methoden der Empfindlichkeitsprüfung (E-Test=Gradient Diffusion; Disc-Diffusion) mit dem Referenzstandard (Agar Dilution)
Burns, J. L. 2001	2	Diagnostikstudie
Burns, J. L. 2000	1	Diagnostikstudie
Dales, L. 2009	2	"prospektive Kohortenstudie, multizentrisch (Patienten Teil einer RCT-Studie) "
Foweraker, J. E. 2005	2	monocenter, prospektiv, single-Center study
Foweraker, J. E. 2009	2	Interventionelle Studie
Hurley, M. N. 2012	3	retrospektive single-center Studie
Kirchner, S. 2012	3	Diagnostikstudie, explorativ ohne Referenzstandard
Macia, M. D. 2004	3	monozentrisch, prospektiv, Kohortenstudie (in vitro - Studie)
Mayer-Hamblett, Nicole 2014	2	
Morosini, M. I. 2005	1	Diagnostikstudie

Moskowitz, S. M. 2011	3	RCT mit Diagnostikaspekt
Moskowitz, S. M. 2005	4	prospektiv, experimentell
Mowat, E. 2011	4	Prospektive single-center Studie
Somayaji, Ranjani 2019	1	systematischer Review
Waters, Valerie 2017	2	Systematischer Review
Yau, Yvonne C W 2015	1	randomisiert, doppel-blind, multizentrisch

Schlüsselfrage:**05 Eradikationstherapie****Inhalt: 26 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Blanchard, A. C. 2017	3	Retrospektive Studie
Bulitta, J. B. 2010	4	offen, Einmal-Dosis, monozentrisch, Parallelgruppe
De Sutter, P. J. 2020	1	systematischer Review
Douglas, T. A. 2009	2	prospektive unkontrollierte Studie
Emerson, J. 2002	n/a	Epidemiologische Studie
Frederiksen, B. 1997	2	Kohortenstudie
Gibson, R. L. 2003	1	doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte Studie
Hansen, C. R. 2008	3	retrospektive Auswertung über bis zu 15 Jahre
Hennig, S. 2013	n/a	Pharmakokinetikstudie
Hewer, S. C. L. 2020	1	multizentrische, parallel group, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
Jain, K. 2018	3	systematischer Review
Kenny, S. L. 2014	3	retrospektive Auswertung
Langton Hewer, S. C. 2017	1	systematischer Review
Langton Hewer, Simon C 2017	1	systematischer Review von RCTs
Latzin, P. 2008	1	prospektive multizentrische Interventionsstudie

Munck, A. 2001	2	rct
Noah, T. L. 2010	2	RCT, open-label
Proesmans, M. 2012	1	RCT, open-label
Ratjen, F. 2019	1	doppelblinde, randomisiert, placebokontrollierte Studie
Ratjen, F. 2010	1	offene, randomisierte, multizentrische Studie
Ronchetti, K. 2018	2	explorative Diagnostikstudie (prospektiv)
Taccetti, G. 2012	1	RCT, open-label
Treggiari, M. M. 2011	1	multizentrische Studie
Valerius, N. H. 1991	1	RCT
Wang, Xinting 2017	3	retrospektive Studie
Wiesemann, H. G. 1998	1	Placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie

Schlüsselfrage:**06a Suppressionstherapie und Therapie bei pulmonaler Exazerbation - inhalative Suppressionstherapie****Inhalt: 6 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chuchalin, A. 2007	1	randomisiert, kontrolliert, multinational, doppel-blind, multizentrisch
Clancy, J. P. 2013	1	RCT, doppelblind, Phase II
Geller, D. E. 2007	5	Phase 1, multizentrisch, offen, sequential-cohort, single-Dosis, Dosisescalation
Konstan, M. W. 2011	2	randomisiert, kontrolliert, open-label, multizentrisch
Littlewood, K. J. 2012	3	Meta-Analyse von 7 RCTs
Schuster, A. 2013	2	randomisiert, kontrolliert, Phase 3

Schlüsselfrage:

06b Suppressionstherapie und Therapie bei pulmonaler Exazerbation - orale Suppressionstherapie

Inhalt: 5 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bell, Scott C 2018	2	Review
Chmiel, James F 2014	5	Review aber nicht systematisch
Langan, Katherine M 2015	2	Review von aktuellen Leitlinien und klinischer Forschung
Remington, Tracey 2016	1	systematischer Review
VanDevanter, E. J. 2021	3	retrospektive Studie

Schlüsselfrage:**06c Suppressionstherapie und Therapie bei pulmonaler Exazerbation - intravenöse Suppressionstherapie****Inhalt: 28 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aaron, S. D. 2005	1	rct
Adeboyeke, D. 2011	3	randomisiert, kontrolliert, prospektiv, parallel-Gruppen-Design; Single-centre; Open-label
Blumer, J. L. 2005	3	prospektiv, ein Teil RCT und ein Teil open-Label, multizentrisch
Burrows, J. A. 2007	3	retrospektive Fall-Kontroll-Studie
Elphick, H. E. 2014	3	Systematischer Review von 8 RCTs x
Falagas, M. E. 2009	4	Systematischer Review von 23 mikrobiologische Studien zur Empfindlichkeit von gram-negativen in Bezug auf Fosfomycin plus 6 klinische Studien (3 Kohortenstudien und 3 Fallbeschreibungen) zur Behandlung von MDR (multiple drug resistant) Keimen mit Fosfomycin
Hubert, D. 2009	3	randomisiert, multizentrisch, crossover
Hurley, M. N. 2012	3	retrospektive single-center Studie
Keays, T. 2009	3	retrospektive Diagnostikstudie
Legere, H. J., 3rd 2009	3	retrospektiv, monozentrisch
Madsen, V. 2004	2	Diagnostikstudie, single-center
Mayer-Hamblett, N. 2012	2	Kohortenstudie

McCaughey, G. 2012	4	diagnostische Studie, in vitro
Mikuniya, T. 2005	4	Grundlagenforschung an PA-Biofilmkulturen
Moskowitz, S. M. 2011	3	RCT mit Diagnostikaspekt
Nick, J. A. 2014	1	Fallkontrollstudie, retrospektiv, Sekundäranalyse aus RCT
Parkins, M. D. 2012	2	monozentrische Kohortenstudie
Remington, Tracey 2016	1	systematischer Review
Riethmueller, J. 2009	2	randomisiert, kontrolliert, crossover, multizentrisch
Roehmel, J. F. 2014	2	retrospektiv, monozentrisch und Fragebogen
Sanders, D. B. 2010	3	retrospektiv, Pat. zw. 2003 und 2006 deren Daten der Cystic Fibrose Foundation vorlagen
Smyth, A. R. 2014	1	Meta-Analyse von RCTs (Riethmüller 2001, Smyth 2005, Vic 1989, Whitehead 2002)
Smyth, A. 2005	1	doppel-blind, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch
Southern, K. W. 2012	1	Systematischer Review von 6 RCTs (5 in Meta-Analyse: Equi 2002, Clement 2006, Saiman 2003, Saiman 2010, Walter 2002; McCormack untersuchte unterschiedliche Dosierungen und konnte deshalb nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden)
Tascini, C. 2004	4	Experimentell und Fallserie
Thornton, J. 2005	4	Retrospektive, monozentrische (UK CF-Zentrum für Erwachsene) Studie
VanDevanter, D. R. 2010	4	retrospektive Fallkontrollstudie einer RCT
Whitaker, P. 2011	3	retrospektive Analyse

Schlüsselfrage:**07b Supportive Therapien - Chronische Pseudomonas Infektion***Inhalt: 40 Literaturstellen*

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Akkerman-Nijland, A. M. 2021	3	retrospektive Kohortenstudie
Balfour-Lynn, I. M. 2006	1	randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch
Balfour-Lynn, I. M. 2019	2	Meta-Analyse von RCTs, aber sehr schlechte Qualität/hohes Bias-Risiko, deshalb Abwertung
Boulet, L. P. 1989	2	randomisierte Studie mit sehr kleiner Patientenzahl
Cai, Y. 2011	1	systematischer Review
Calverley, P. 2021	4	Systematischer Review verschiedener Studien ohne Meta-Analyse, explorative Darstellung der Ergebnisse
Cheng, Katharine 2013	1	systematischer Review
Ciofu, O. 2019	1	Meta-Analyse von RCTs
Conrad, C. 2015	1	RCT, multicenter über 24 Wochen, gute Qualität
del Campo, R. 2014	2	Therapiestudie, prospektiv, multizentrisch, doppel-blind, cross-over
Duijvestijn, Y. C. 1999	2	Meta-Analyse von u.a. RCTs, aber nur drei RCTs mit unklarer klinischer Relevanz, deshalb abgewertet
Elkins, M. R. 2006	1	Doppelblind- und Parallelgruppenstudie
Elkins, M. 2020	1	Meta-Analyse von RCTs (kleine Fallzahl)

Fuchs, H. J. 1994	1	RCT über 24 Wochen
Galeva, I. 2013	2	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch, multinational (17 Zentren in 8 Ländern)
Griese, M. 2010	4	retrospektiv
Gruber, W. 2008	2	Prospektive Kohortenstudie, monozentrisch, keine Kontrollpatienten
Halfhide, C. 2005	2	Systematischer Review von 18 randomisierten oder quasi-randomisierten kontrollierten Studien (ohne Meta-Analyse wegen zu wenig Daten)
Hebestreit, H. 2010	1	rct
Herrmann, G. 2010	4	offene Pilotstudie und in vitro-/Tiermodell-Studie
Hurley, M. N. 2013	4	Systematischer Review von 4 RCTs bzw. quasirandomisierten Studien
Kabra, S. K. 2010	3	randomisiert, monozentrisch, bedingt kontrolliert (zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosis, aber ohne Placebogruppe)
Kriemler, S. 2013	1	RCT
Lands, L. C. 2013	1	Systematischer Review von 5 RCTs (Sordelli 1994, Konstan 1991, Shmarina 2004; nur die Daten von 2 Ibuprofen-Studien wurden in der Master-Analyse ausgewertet: Lands 2007 und Konstan 1995)
Lands, L. C. 2019	1	Meta-Analyse von RCTs
McCoy, K. S. 2008	2	randomisiert, doppelblind, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch
Mogayzel, P. J., Jr. 2013	1	"Systematischer Review von RCTs und RCOTs (cross-over as control) "
Nichols, D. P. 2020	3	retrospektive Kohortenstudie
Nick, J. A. 2014	1	Fallkontrollstudie, retrospektiv, Sekundäranalyse aus RCT
Oermann, C. M. 2010	4	open-label Studie (extension von AIR-CF1 und AIR-CF2)
Radtke, T. 2017	1	systematischer Review
Ray, W. A. 2012	3	retrospektive Kohortenstudie
Renna, M. 2011	4	Zellkultur- und tierexperimentelle Studie
Rowbotham, Nicola Jane 2019	1	systematischer Review

Smith, S. 2017	1	systematischer Review
Southern, K. W. 2012	1	Systematischer Review von 6 RCTs (5 in Meta-Analyse: Equi 2002, Clement 2006, Saiman 2003, Saiman 2010, Walter 2002; McCormack untersuchte unterschiedliche Dosierungen und konnte deshalb nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden)
Stafanger, G. 1989	2	RCT (über 3 Monate), aber klein und als Cross-over Design, deshalb Abwertung
Steinkamp, G. 2008	3	randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppel-blind
Valverde-Molina, J. 2008	3	Fallkontrollstudie
Wozniak, D. J. 2004	4	Grundlagenforschung

Schlüsselfrage:**07 Supportive Therapien****Inhalt: 33 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Akkerman-Nijland, A. M. 2021	3	retrospektive Kohortenstudie
Balfour-Lynn, I. M. 2006	1	randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch
Balfour-Lynn, I. M. 2019	2	Meta-Analyse von RCTs, aber sehr schlechte Qualität/hohes Bias-Risiko, deshalb Abwertung
Boulet, L. P. 1989	2	randomisierte Studie mit sehr kleiner Patientenzahl
Bradley, J. 2008	1	systematischer Review
Calverley, P. 2021	4	Systematischer Review verschiedener Studien ohne Meta-Analyse, explorative Darstellung der Ergebnisse
Ciofu, O. 2019	1	Meta-Analyse von RCTs
Conrad, C. 2015	1	RCT, multicenter über 24 Wochen, gute Qualität
del Campo, R. 2014	2	Therapiestudie, prospektiv, multizentrisch, doppel-blind, cross-over
Dentice, R. 2021	2	systematischer Review
Duijvestijn, Y. C. 1999	2	Meta-Analyse von u.a. RCTs, aber nur drei RCTs mit unklarer klinischer Relevanz, deshalb abgewertet
Elkins, M. R. 2006	1	Doppelblind- und Parallelgruppenstudie
Elkins, M. 2020	1	Meta-Analyse von RCTs (kleine Fallzahl)
Fuchs, H. J. 1994	1	RCT über 24 Wochen
Griese, M. 2010	4	retrospektiv

Gruber, W. 2008	2	Prospektive Kohortenstudie, monozentrisch, keine Kontrollpatienten
Halfhide, C. 2005	2	Systematischer Review von 18 randomisierten oder quasi-randomisierten kontrollierten Studien (ohne Meta-Analyse wegen zu wenig Daten)
Hebestreit, H. 2010	1	rct
Hurley, M. N. 2013	4	Systematischer Review von 4 RCTs bzw. quasirandomisierten Studien
Kabra, S. K. 2010	3	randomisiert, monozentrisch, bedingt kontrolliert (zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosis, aber ohne Placebogruppe)
Kriemler, S. 2013	1	RCT
Lands, L. C. 2019	1	Meta-Analyse von RCTs
Mogayzel, P. J., Jr. 2013	1	"Systematischer Review von RCTs und RCOTs (cross-over as control) "
Nichols, D. P. 2020	3	retrospektive Kohortenstudie
Radtke, T. 2017	1	systematischer Review
Ray, W. A. 2012	3	retrospektive Kohortenstudie
Renna, M. 2011	4	Zellkultur- und tierexperimentelle Studie
Smith, S. 2017	1	systematischer Review
Stafanger, G. 1989	2	RCT (über 3 Monate), aber klein und als Cross-over Design, deshalb Abwertung
Steinkamp, G. 2008	3	randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppel-blind
Valverde-Molina, J. 2008	3	Fallkontrollstudie
Wark, Peter 2009	1	systematischer Review
Wozniak, D. J. 2004	4	Grundlagenforschung

Schlüsselfrage:**08 Obere Atemwege****Inhalt: 16 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aanaes, K. 2018	2	single-center Interventionstudie
Boutin, S. 2015	3	Querschnittsstudie
Doht, Franziska 2015	2	RCT
Hansen, S. K. 2012	2	prospektive, single-Center Studie
Hentschel, Julia 2014	3	diagnostische Kohorten Studie
Johansen, H. K. 2012	2	prospektive Studie
Koitschev, A., Wolff, A., Koitschev, C. et al. 2006	2	explorative Diagnostikstudie
Mainz, J G 2009	2	Evaluation von nasalen Lavagen als Methode zur Probennahme aus den OAW und explorativ- epidemiologische Studie zum Vergleich der Keime P.aeruginosa und Staph. aureus in den oberen (OAW) und unteren Atemwegen
Mainz, J. G. 2019	5	Fallbericht
Mainz, J. G. 2015	4	Fallserie, monozentrisch, 5 Patienten
Mainz, J. G. 2012	4	Fallstudie
Mainz, J. G. 2014	2	RCT
Mainz, Jochen G 2014	1	randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert
Moller, W. 2011	2	prospektive open-label Studie/Depositionsstudie

Moller, W. 2010	2	prospektive open-label-Studie/Depositionsstudie
Morlacchi, L. C. 2018	2	prospektive Observationsstudie

Schlüsselfrage:**09 Radiologie****Inhalt: 19 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Berkhout, M C 2016	3	multizentrische, prospektive, Querschnitt-Beobachtungsstudie
Berkhout, M. C. 2013	3	Querschnittsstudie
Cai, Y. 2011	1	systematischer Review
Davis, S. D. 2007	4	Prospektive Therapiestudie, Single-Centre
de Jong, P. A. 2006	3	retrospektiv
de Jong, P. A. 2004	4	Diagnostikstudie
Eggesbo, H. B. 2003	2	explorative Diagnostikstudie
Farrell, P. M. 2009	2	prospektive Kohortenstudie, multizentrisch
Kuo, W. 2016	2	explorative Diagnostikstudie
Larke, F. J. 2011	2	Diagnostikstudie, explorativ
Loeve, M. 2011	3	Retrospektive Studie an bestehender CF Kohorte
Mainz, J. G. 2009	2	Evaluation von nasalen Lavagen als Methode zur Probennahme aus den OAW und explorativ- epidemiologische Studie zum Vergleich der Keime P.aeruginosa und Staph. aureus in den oberen (OAW) und unteren Atemwegen
Nasr, S. Z. 2010	4	doppel-blind, Plazebo-kontrolliert, Pilotstudie
Peixoto, A. O. 2019	4	prospektive Fallstudie
Rosenfeld, M. 2012	1	RCT

Sly, P. D. 2013	2	Prospektive Kohortenstudie
Sommerburg, O. 2020	3	prospektive Querschnittstudie
Strzelczuk-Judka, L. 2019	2	diagnostische Kohortenstudie
Wielputz, M. O. 2014	3	Prospektiv, Single-Centre

Schlüsselfrage:**01 Stellenwert Pseudomonas Antikörper****Inhalt: 9 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Anstead, M. 2013	1	Kohortenstudie
Douglas, T. A. 2010	2	prospektive, kontrollierte, Multicenterstudie mit definierter Patientengruppe
Johansen, H. K. 2004	3	Diagnostikstudie, retrospektiv
Kappler, M. 2014	3	retrospektive Analyse
Kotnik Pirs, A. 2016	2	prospektive Kohortenstudie; Validierung Pseudomonas-CF-IgG test (Statens serum Institut, Denmark, Art. No. 64742)
Lee, V. T. 2005	4	experimentelle Studie
Mauch, Renan Marrichi 2014	1	systematischer Review ohne Metaanalyse
Pressler, T. 2009	2	Diagnostische Kohortenstudie
Ratjen, F. 2007	1	prospektive Diagnostikstudie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 1 Bewertung(en)

Mauch, Renan Marrichi et al. Serum antibodies to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis as a diagnostic tool: a systematic review. J. Cyst. Fibros. 13. 499-507. 2014			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1	Population: 3148	Primary: Diagnostischer und prognostischer Wert, frühe Entdeckung von P. aeruginosa	

<p>Study type: systematischer Review ohne Metaanalyse</p> <p>Databases: PubMed, Medline, LILACS und SciELO</p> <p>Search period: 1973-2013</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit Pseudomonas aeruginosa Infektion</p> <p>Exclusion Criteria: keinen CF Bezug</p>	<p>Patienten zwischen 0 und 65 Jahren</p> <p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Secondary: Antikörper Titer, klinischer Status, Antikörperantwort auf die Infektionsbehandlung</p> <p>Results: Die Isolierung von P. aeruginosa in Atemwegsproben weist nicht unbedingt auf eine Infektion hin, es sei denn, es liegt eine spezifische Antikörperreaktion vor; Die Reaktion auf kommerzielle Antigene zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität</p> <p>Author's Conclusion: guter Nutzen von ELISA-Technik für antipseudomonale Antikörper, P. aeruginosa-Serologie sollte in die Nachsorge-Routine von Mukoviszidose-Patienten aufgenommen werden,</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: keine Angaben</p> <p>COI: keine Angaben</p> <p>Study Quality: n.a.</p> <p>Heterogeneity: n.a.</p> <p>Publication Bias: n.a.</p> <p>Notes: systematischer Review (Übersichtsarbeit)</p>		

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 4 Bewertung(en)

<p>Anstead, M. et al. Pseudomonas aeruginosa serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. J Cyst Fibros. 12. 147-53. 2013</p>		
<p>Population</p>	<p>Intervention Comparison</p>	<p>Outcomes/Results</p>
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Kohortenstudie</p>	<p>Intervention: PA-Antikörper vs. Kultur aus oropharyngealen Abstrichen</p>	<p>Primary: Prädiktion von Therapieversagen, Zeit bis zu Exazerbation und Re-Infektion nach Eradikation über 70 Wochen</p> <p>Secondary:</p>

<p>Number of Patient: 303 CF-Patienten aus EPIC-Studie</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten 1-12 Jahre, Neu-Infektion mit PA innerhalb 6 Monate</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison:</p>	<p>Results: Höhe des basalen Antikörpertiters korreliert mit chronischer/intermittierender PA-Infektion und Wiederauftreten von PA nach initialer Eradikation, basaler Antikörpertiter korreliert nicht mit Therapieerfolg für nachfolgende PA Infektionen</p> <p>Author's Conclusion:</p>
---	---------------------------	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b

Douglas, T. A. et al. Value of serology in predicting Pseudomonas aeruginosa infection in young children with cystic fibrosis. Thorax. 65. 985-90. 2010

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: prospektive, kontrollierte, Multicenterstudie mit definierter Patientengruppe</p> <p>Number of Patient: 76 CF vs. 55 Kontrollen</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Kinder <7 Jahre, Studienpopulation aus AREST und ACFBAL</p>	<p>Intervention: Serologie (ELISA Standard Test und ExoA ELISA)</p> <p>Comparison: vs. BAL-Kultur</p>	<p>Primary: PA Antikörper vs. PA Infektion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die Messung von Serum-Antikörpern gegen PA hat nur einen bedingten Aussagewert für die Entdeckung einer frühen PA Infektion bei Kindern mit CF.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Studie		
Exclusion Criteria:		
Methodical Notes		
Funding Sources:		
COI:		
Randomization:		
Blinding:		
Dropout Rate/ITT-Analysis:		
Notes: 2b prospektive, kontrollierte, Multicenterstudie mit definierter Patientengruppe		

Kappler, M. et al. Predictive values of antibodies against Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. J Cyst Fibros. 13. 534-41. 2014		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: retrospektive Analyse Number of Patient: 53 Recruitment Phase: Inclusion Criteria: CF-Patienten nach akuter PA Infektion und Exazerbationstherapie Exclusion Criteria:	Intervention: Antikörpertiter gegen alkal. Protease, Elastase und Exotoxin als prognostische Marker für Langzeiterfolg der PA Eradikationstherapie Comparison:	Primary: Antikörpertiter ein Jahr nach Beginn der Eradikationstherapie Secondary: Results: positiver prädiktiver Wert von 75%, negativer prädiktiver Wert von 82% für intermittierende/chronische PA Infektion Author's Conclusion:
Methodical Notes		

Funding Sources:**COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**"3b
Fallkontrollstudie"

Lee, V. T. et al. Activities of Pseudomonas aeruginosa effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection. Infect Immun. 73. 1695-705. 2005

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 4**Study type:** experimentelle Studie**Number of Patient:****Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** Bakt.-
Stämme und
Zellkultur/Mausmodell**Exclusion Criteria:****Intervention:** Virulenz des Typ III-Sekretionssystems mit den Exotoxinen ExoS, ExoT, ExoU, ExoY in akuter und chronischer PA Infektion**Comparison:****Primary:** Zytotoxizität**Secondary:****Results:** Virulenz von PA wird durch Typ III-Exotoxine vermittelt, Zytotoxizität reduziert sich mit chronischer Infektion**Author's Conclusion:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:**

Blinding:**Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

4

Forschung, keine Studie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 4 Bewertung(en)

Johansen, H. K. et al. Antibody response to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success?--A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic P. aeruginosa lung infection. Pediatr Pulmonol. 37. 427-32. 2004

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Diagnostikstudie, retrospektiv</p>	<p>Number of patients / samples: 157 Patienten mit chronischer PA</p> <p>Reference standard:</p> <p>Validation: Vergleich der veränderten Behandlungsmethoden auf den Status der antipseudomonalen Antikörper und das Überleben in 5 verschiedenen Zeitperioden</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information: veränderte/ intensivierete Behandlung , veränderter Antikörperstatus</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: intensive Behandlung nach chronischer PA führt zu verringerter Antwort</p> <p>Author conclusions:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Notes:** 3b Diagnostikstudie, retrospektiv

Kotnik Pirs, A. et al. Assessment of serology and spirometry and the combination of both to complement microbiological isolation for earlier detection of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. BMC Pulm Med. 16. 161. 2016

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: prospektive Kohortenstudie; Validierung Pseudomonas-CF-IgG test (Statens serum Institut, Denmark, Art. No. 64742)</p>	<p>Number of patients / samples: n=67 (behandelte Patienten an einem CF-Zentrum in Slovenien); 1092 Visiten über 4 Jahre</p> <p>Reference standard: Der Pseudomonas-Status wurde mittels Kultur aus respiratorischen Proben erhoben und nach den Leedskriterien in Gruppen eingeteilt.</p> <p>Validation: Serologie: Sensitivität 80%, Spezifität 67%; PPV=0,39, NPV=0,93; durch Kombination von Serologie mit Spirometrie konnte man die Spezifität auf 90% steigern</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information: Auch Spirometrie (FEV1) wurde gemessen</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: s. Validierung</p> <p>Author conclusions: Der Antikörpertest (Anti-PA IgG aus Dänemark) ergänzend zu Kultur und Spirometrie geeignet, um frühe PA Infektionen zu entdecken.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: Keine. Die Studie wurde während der Routineversorgung am University Children's Hospital in Ljubljana durchgeführt.

COI: Angegeben: keine

Notes: Kleine Kohortenstudie (n=67) mit guten Referenzstandards (Kultur/Leedskriterien) zur Validierung eines diagnostischen Tests (Antikörper Serologie, auch in Kombination mit Lungenfunktion und Kultur); aus Slovenien (Übertragbarkeit?)

Pressler, T. et al. Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to Pseudomonas aeruginosa by three different serological methods. J Cyst Fibros. 8. 37-42. 2009

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type:</p>	<p>Number of patients / samples: 791 Skandinavische Patienten (Dänemark, Norwegen, Schweden)</p>	<p>Results: Erhöhte Antikörperlevel gegen PA waren ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen PA Infektion; die 3 verglichenen Methoden waren dabei ähnlich gut. CIE: Spezifität = 89%; Sensitivität = 96%; IgG: Spezifität = 83%; Sensitivität = 97%; ExoA: Spezifität = 89%; Sensitivität = 93%</p>

<p>Diagnostische Kohortenstudie</p>	<p>Reference standard: Infektionsstatus nach Leeds Kriterien mit Messung mindestens jeden 3. Monat</p> <p>Validation: Untersuchung von drei verschiedenen Tests auf PA-Antikörper im Serum: ExoA, CF-IgG, CIE (crossed immunoelectrophoresis; Präzipitine) und Abgleich mit den Mikrobiologischen Daten (i.d.R. Sputum; z.T. auch Nasopharynx-Proben oder laryngeale Aspirationen)</p> <p>Blinding: Ob eine Verblindung erfolgt ist, ist unklar. Es wurde nicht bei allen Patienten Sputum für die Kultur zur Bestimmung des mikrobiologischen Status genommen. Aus diesen Gründen kann ein BIAS nicht ganz ausgeschlossen werden.</p> <p>Inclusion of clinical information: 381 Patienten waren PA-negativ, 129 intermittierend PA-besiedelt und 281 Patienten hatten einen chronischen PA; das einzige Ausschlusskriterium war Lungentransplantation</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings: n.a.</p>	<p>Author conclusions: n.a.</p>
-------------------------------------	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: n.a.

COI: n.a.

Notes: 2b (JB, BSH, CS)diagnostische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards, keine Randomisierung, keine Fallzahlberechnung

Ratjen, F. et al. Diagnostic value of serum antibodies in early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 42. 249-55. 2007

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
1

Number of patients / samples: 375/ 56
1791 Serumproben von 375 europäischer CF- Patienten mit bekanntem mikrobiologischem Status (199 männlich, 176 weiblich), 1-52 Jahre alt; 56 CF-Patienten mit Antibiotikatherapie zur Eradikation

Results: Spezifität 97,5%; Sensitivität für AP 85,4%, für ELA 76,2% und für ExoA 72,0%; Empfindlichkeit durch Kombination der 3 Antigene besser als ein Test allein; Titerbestimmung gut, um die Reaktion auf Therapie zu beobachten, Behandlungsentscheidungen nicht alleine vom Antikörper-Level abhängig machen

prospektive Diagnostikstudie	Reference standard: Validation: Titer von PA-Antikörpern gegen AP, ELA, und ExoA mit 3 Elisa getestet Blinding: Inclusion of clinical information: Dealing with ambiguous clinical findings:	Author conclusions:
---------------------------------	---	----------------------------

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Notes:** 1b

Schlüsselfrage:**02 Mikrobiologische Diagnostik****Inhalt: 11 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Al-Saleh, S. 2010	2	Diagnostikstudie (induziertes Sputum vs. Sputum/Rachenabstrich)
Avital, A. 1995	1	Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (OPS) mit gutem Referenzstandard (BAL)
Gould, F. K. 1996	2	Diagnostikstudie explorativ
Ho, S. A. 2004	2	Diagnostikstudie
Hoppe, J. E. 2015	2	Diagnostikstudie
Nelson, A. 2010	4	Diagnostikstudie
Ordonez, C. L. 2001	3	prospektive Kohortenstudie/Diagnostikstudie (Pilot, nur 10 Teilnehmer)
Pye, A. 2008	2	Diagnostikstudie
Ramsey, B. W. 1991	1	Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (Rachenabstrich) mit gutem Referenzstandard (BAL)
Sagel, S. D. 2001	2	Diagnostikstudie, explorativ mit Evidenzstandard (spontanes Sputum vs. induziertes Sputum)
Wainwright, C. E. 2011	2	Diagnostikstudie (multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie)

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 1 Bewertung(en)

Wainwright, C. E. 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. 306. 163-71. 2011

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results**

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie (multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie)</p> <p>Number of Patient: "170 (ITT), davon 157 (PP) 50/50 männlich/weiblich"</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Neugeborene; Verlaufskontrolle über 5 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Therapiewahl nach BAL vs.</p> <p>Comparison: Therapiewahl nach oropharyngealer Kultur</p>	<p>Primary: "Nachweis von PAE in abschließender BAL in allen Patienten; einmaliges Lungen-Staging in abschließendem hr-CT"</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "nach 5 Jahren: 8/79 (10%) der BAL-Gruppe PAE-positiv vs. 9/76 (12%) in der Standardgruppe PAE-positiv; kein Unterschied im hr-CT --> kein Vorteil der BAL-geführten Therapiewahl"</p> <p>Author's Conclusion:</p>
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b prospektive Multizenter-Studie, randomisiert aufwendig konzipiert

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 10 Bewertung(en)

Al-Saleh, S. et al. Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis. J Pediatr. 157. 1006-1011 e1. 2010

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level: 2

Number of patients /

Results: Unterschiede in den Kulturergebnissen zwischen den Proben wurden bei 25 von 94 (27 %) Patienten

Study type: Diagnostikstudie (induziertes Sputum vs. Sputum/Rachenabstrich)	samples: 95 CF-Patienten Reference standard: Abhängig davon ob die Patienten expektorieren konnten, wurde Sputum oder Rachenabstrich verwendet. Validation: Blinding: Inclusion of clinical information: Dealing with ambiguous clinical findings:	festgestellt. IS wies eine signifikant höhere Ausbeute an Mukoviszidoseerregern auf, wobei 80 % der Unterschiede auf den Nachweis zusätzlicher Organismen in IS-Proben zurückzuführen waren. Insgesamt wurde die SI gut vertragen, allerdings kam es in 12 von 95 Fällen zu einem Rückgang des forcierten Expirationsvolumens in 1 Sekunde um mehr als 20 % nach der Induktion. Das gesamte SI-Verfahren nahm 30 bis 85 Minuten Zeit in der Klinik in Anspruch, und die geschätzten zusätzlichen Kosten beliefen sich auf 150 US-Dollar pro Patient. Author conclusions: Mit induziertem Sputum wurden mehr Keime entdeckt als in herkömmlichen Proben. Die Methode war sicher und verträglich, aber auch zeitaufwändig und kostenintensiv.
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: Diagnostikstudie

Avital, A. et al. Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection. *Pediatr Pulmonol.* 20. 40-3. 1995

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level: 1

Study type: Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (OPS) mit gutem Referenzstandard (BAL)

Number of patients / samples: 44 Kinder, davon 5 mit CF; die kleine Anzahl von CF-Patienten könnte Übertragbarkeit erschweren

Reference standard: Ja; BAL wurde verwendet

Validation: Sensitivität der oropharyngeal gewonnenen Proben (OPS) für die Detektion desselben Keims in der BAL

Results: s. Validierung

Author conclusions: Wir kommen zu dem Schluss, dass die OPS ein einfaches und effizientes nichtinvasives Verfahren ist, das bei der Diagnose und Behandlung von rezidivierenden oder chronischen Lungeninfektionen hilfreich sein kann.

war 89% (24/27 Proben), Spezifität war 94% (16/47 Proben), und der PPV 91% (40/44 Proben)

Blinding: unklar

Inclusion of clinical information: Kinder mit verschiedenen Diagnosen einer chronischen Lungenerkrankung wurden eingeschlossen

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (OPS) mit gutem Referenzstandard (BAL)

Gould, F. K. et al. Does storage of sputum specimens adversely affect culture results?. J Clin Pathol. 49. 684-6. 1996

Evidence Types	level/Study	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie explorativ</p>	<p>Number of patients / samples: 100 Proben</p> <p>Reference standard:</p> <p>Validation:</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: 2 Labore rekultivierten 100 Proben 48 Stunden nach ihrem Bericht und ein weiteres Labor rekultivierte 100 Proben 48 Stunden nach Erhalt. Nicht übereinstimmende Ergebnisse wurden nur bei 5-25 % der Proben erzielt, was darauf hindeutet, dass potenzielle Atemwegs Erreger die Lagerung überleben konnten.</p> <p>Author conclusions: Studienergebnisse deuten darauf hin, dass Atemwegserreger eine Lagerung über 48 Stunden überleben konnten.</p>	

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: explorative Diagnostikstudie

Ho, S. A. et al. Clinical value of obtaining sputum and cough swab samples following inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 38. 82-7. 2004

Evidence level/Study Types **Population** **Outcomes/Results**

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie</p>	<p>Number of patients samples: 43</p> <p>Reference standard: Prä-Kultur</p> <p>Validation: -</p> <p>Blinding: -</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Das Verfahren wurde von 41 von 43 Patienten toleriert. Aus den HS-induzierten Proben von 13 Patienten wurden Erreger isoliert, nicht aber aus den entsprechenden zuvor induzierten Proben, und in den zuvor induzierten Proben von 4 Patienten wurden Organismen kultiviert, die in den HS-induzierten Proben nicht identifiziert wurden.</p> <p>Author conclusions: HS-induzierte Sputumproben können zusätzliche Informationen zu Keimen liefern, die die Versorgung der Patienten verändern können.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: Diagnostikstudie

Hoppe, J. E. et al. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 50. 638-46. 2015

Evidence **Population** **Outcomes/Results**

level/Study Types		
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie</p>	<p>Number of patients / samples: 42 CF-Patienten, davon 17 Kinder</p> <p>Reference standard: Zwei Kohorten wurden in diese prospektive, longitudinale Vergleichsstudie einbezogen. In einer Kohorte wurden gleichzeitig OP-, ES- und IS-Proben von 17 Mukoviszidose-Kindern bei drei Besuchen über ein Jahr hinweg entnommen. In der zweiten Gruppe wurde bei 35 Mukoviszidosepatienten bei vier jährlichen Besuchen eine Sputuminduktion durchgeführt, und die Kulturergebnisse wurden mit der nächsten Atemwegskultur innerhalb von vier Monaten verglichen. Das antimikrobielle Behandlungsschema wurde retrospektiv erfasst.</p> <p>Validation:</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Die Sputuminduktion war bei 149 von 158 (94 %) Besuchen erfolgreich. Polymikrobielle Infektionen (kombiniert $p=0,005$) und gramnegative Organismen (kombiniert $p=0,003$) wurden in IS-Proben im Vergleich zu OP-Proben häufiger nachgewiesen, ebenso wie die einzelnen Erreger <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (kombiniert $p=0,04$) und <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (kombiniert $p=0,05$). Die mikrobiologische Ausbeute der über ein Jahr gesammelten IS-Serienproben war stabil. Die Ergebnisse der IS-Kulturen führten bei 6 % der Besuche zu einer Änderung der Antibiotikabehandlung. Auf der Grundlage der derzeitigen Praxis hätten jedoch 13 % der Besuche zu einer Änderung der Behandlung führen können.</p> <p>Author conclusions: Die Sputuminduktion ist ambulant durchführbar und scheint den Erregernachweis bei Kindern mit Mukoviszidose zu verbessern.</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes:

Nelson, A. et al. Assessment of sample handling practices on microbial activity in sputum samples from patients with cystic fibrosis. Lett Appl Microbiol. 51. 272-7. 2010

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level:	Number of patients / samples: 5 Sputumproben	Results: signifikante Veränderung der Qualität und Quantität der bakteriellen Flora,

4	CF-Patienten	nicht aber der Pilz-Flora; PA RNA Menge signifikant höher nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur
Study type: Diagnostikstudie	Reference standard: Aufbewahrung frischer Sputumproben bei Raumtemperatur vs. 4°C über 24 h in RNA-Konservierungsmedium	Author conclusions:
	Validation: Qualität und Quantität des Keimspektrums bei Kultur-unabhängiger Diagnostik	
	Blinding:	
	Inclusion of clinical information:	
	Dealing with ambiguous clinical findings:	

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Notes:** 4 kleine Probenzahl

Ordonez, C. L. et al. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 32. 29-37. 2001

Evidence level/Study Types**Population****Outcomes/Results**

Evidence level: 3	Number of patients / samples: n=10	Results: Die Inflammationsmarker (Neutrophile PMNs, IL-8, neutrophile Elastase, Myeloperoxidase) im induzierten Sputum waren reproduzierbar (weniger gut: TNF alpha) und die Methode war gut verträglich.
Study type: prospektive Kohortenstudie/Diagnostikstudie (Pilot, nur 10 Teilnehmer)	Reference standard: nein	Author conclusions:
	Validation:	
	Blinding:	
	Inclusion of clinical information:	
	Dealing with	

ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: explorative Diagnostikstudie (Pilotstudie mit 10 TN)

Pye, A. et al. Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples. J Clin Pathol. 61. 352-4. 2008

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
2

Number of patients / samples: 38 Sputumproben, Patienten mit Bronchiektasen

Results: nach Aufbewahrung über 24 h war der dominante Keim immer noch detektierbar, bei 4°C war die Anzahl lebender Keime häufiger reduziert als bei Aufbewahrung bei 20°C

Study type:
Diagnostikstudie

Reference standard: sofortige Verarbeitung, Aufbewahrung 24 h bei 4°C, Aufbewahrung 24 h bei 20°C

Author conclusions:

Validation: Bakterien Identifikation

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 2b

Ramsey, B. W. et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. Am Rev Respir Dis. 144. 331-7. 1991

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (Rachenabstrich) mit gutem Referenzstandard (BAL)</p>	<p>Number of patients / samples: 47 CF-Patienten</p> <p>Reference standard: Bronchialsekret, ja</p> <p>Validation: Der Vorhersagewert positiver oropharyngealer Kulturen bei nicht expektorierenden Patienten betrug 83 % (95 % Konfidenzintervall 36 bis 100 %) für Pseudomonas aeruginosa und 91 % (59 bis 100 %) für Staphylococcus aureus. Die Vorhersagekraft negativer oropharyngealer Kulturen war geringer: 70 % (48 bis 86 %) für R. aeruginosa und 80 % (52 bis 96 %) für S. aureus.</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: s. Validierung</p> <p>Author conclusions: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass oropharyngeale Kulturen, die R. aeruginosa oder S. aureus enthalten, eine hohe Vorhersagekraft haben, aber solche Kulturen ohne diese Organismen schließen das Vorhandensein dieser Erreger in den unteren Atemwegen von CF-Patienten nicht aus.</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes:

Sagel, S. D. et al. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. Am J Respir Crit Care Med. 164. 1425-31. 2001

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie, explorativ mit Evidenzstandard (spontanes Sputum vs. induziertes Sputum)</p>	<p>Number of patients / samples: n=20 CF-Patienten (6-12 Jahre) und 11 gesunde Kontrollen</p> <p>Reference standard: spontanes Sputum/Saliva</p> <p>Validation:</p>	<p>Results: Entzündungsparameter und Pathogene (Zellzahl und Arten) waren vergleichbar in den Proben aus induziertem Sputum (3% NaCl) und spontanem Sputum und im Vergleich zu Gesunden deutlich erhöht</p> <p>Author conclusions: Sputuminduktion scheint ein sicheres und gut verträgliches Verfahren zur Probengewinnung zu sein.</p>

Blinding:**Inclusion of clinical information:****Dealing with ambiguous clinical findings:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Notes:** Diagnostikstudie, explorativ mit Evidenzstandard (spontanes Sputum vs. induziertes Sputum)

Schlüsselfrage:**03 Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor****Inhalt: 10 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Ahmed, B. 2014	5	Diagnostikstudie, Expertenmeinung
Alby, K. 2013	2	Diagnostikstudie
Blanchard, A. C. 2018	2	Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (prospektive Sammlung der Proben; retrospektive Auswertung)
Boutin, S. 2018	2	Diagnostikstudie, explorativ
Com, G. 2014	3	Retrospektive Studie
Degand, N. 2015	3	retrospektive Beobachtungsstudie
Fernandez-Olmos, A. 2012	2	retrospektive (explorative) Diagnostikstudie, aber große Stichprobe und gute Referenzstandards
Kenna, D. T. D. 2017	2	epidemiologische Studie
Marko, D. C. 2012	2	Diagnostikstudie, explorativ mit guten Referenzstandards
Wong, K. S. K. 2020	2	explorative Diagnostikstudie mit guten Referenzstandards

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 3 Bewertung(en)

Com, G. et al. Predictors and outcome of low initial forced expiratory volume in 1 second measurement in children with cystic fibrosis. J Pediatr. 164. 832-8. 2014

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 3**Intervention:** 4 Gruppen : 1 x niedriger**Primary:** Tod, Anzahl Lungentransplantation, Häufigkeit

Study type: Retrospektive Studie	FEV1, 3 x hoher FEV1 bei erster Spirometrie und Korrelation mit späterer Symptomatik	Hospitalisationen, FEV1 Verlauf, PA-Infektionen, Co-Infektionen, Ernährungszustand, Gewicht u.a.
Number of Patient: 122	Comparison:	Secondary:
Recruitment Phase:		Results: Niedrige bei erster FEV1 ist Prediktor für fortgesetzt schlechte Lungenfunktion und niedrigeres Körpergewicht.
Inclusion Criteria: CF-Patienten, die vor dem dritten Lebensjahr diagnostiziert wurden (Betreuung im Zentrum 2 Jahre vor und 2 Jahre nach der ersten akzeptablen Spirometrie)		Author's Conclusion:
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

Retrospektive Studie

Degand, N. et al. Epidemic spread of Pandoraea pulmonicola in a cystic fibrosis center. BMC Infect Dis. 15. 583. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 3	Intervention:	Primary: Mikrobiologische Analyse von Sputa
Study type: retrospektive Beobachtungsstudie	Comparison:	Secondary: Results: Der Indexfall war seit 2000 chronisch kolonisiert. Die Haupthypothese für diese bakterielle Ausbreitung war eine Tröpfchenübertragung aufgrund nicht strikt befolgter Präventivmaßnahmen. Antibiotika-Empfindlichkeitstests ergaben eine Resistenz gegen Beta-Laktame, Ciprofloxacin und Colistin. Es bestand jedoch eine Empfindlichkeit gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol.
Number of Patient:		

<p>6</p> <p>Recruitment Phase: 2009</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patient mit Nachweis von <i>P. pulmonicola</i></p> <p>Exclusion Criteria: n.a.</p>	<p>Alle Patienten waren chronisch mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kolonisiert, und der Erwerb von <i>P. pulmonicola</i> führte bei allen Patienten zu einer chronischen Kolonisation. Drei Patienten starben, zwei Patienten blieben klinisch stabil, während sich bei einem Patienten die Lungenfunktion verschlechterte.</p> <p>Author's Conclusion: Diese Studie, die die erste ist, die eine epidemische Ausbreitung von <i>P. pulmonicola</i> beschreibt, weist auf die potenzielle Übertragbarkeit dieser Bakterienart und die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Infektionskontrolle hin.</p>
---	--

Methodical Notes

Funding Sources: FRM (Grant#FDM20150632804 to RL); CRCM of Giens General Hospital

COI: Nein

Randomization: n.a.

Blinding: n.a.

Dropout Rate/ITT-Analysis: n.a.

Notes:

3b

Kenna, D. T. D. et al. Prevalence of Burkholderia species, including members of Burkholderia cepacia complex, among UK cystic and non-cystic fibrosis patients. J Med Microbiol. 66. 490-501. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: epidemiologische Studie</p> <p>Number of Patient: 361 CF-</p>	<p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Prävalenz der Gattung Burkholderia bei CF- und Nicht-CF-Patienten</p> <p>Secondary: Antibiotika-Empfindlichkeit</p> <p>Results: Burkholderia multivorans war mit 56 % (192) die häufigste Spezies bei Mukoviszidose-Patienten, gefolgt von Burkholderia cenocepacia IIIA (15 %; 52 Patienten). Es wurden fünf neue recA-Cluster gefunden. Bei den Nicht-CF-Patienten war Burkholderia cepacia die häufigste Spezies (37/112; 34 %), wobei 18 von 40 Isolaten zu einem UK-weiten B. cepacia-'Cluster' gehörten. Dieser und drei weitere Cluster wurden mittels PFGE und MLST untersucht. Zu den kaspilzpositiven Isolaten gehörten zwei neue Sequenztypen und Vertreter von ET12. Die Antibiotika-Empfindlichkeit variierte zwischen und innerhalb von Spezies und CF/Nicht-CF-Isolaten. Die</p>
--	---	--

Patienten und 112 nicht CF-Patienten Recruitment Phase: Inclusion Criteria: n.a. Exclusion Criteria: n.a.	Daten des CF-Trust-Registers zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Lungenfunktion zwischen Patienten mit <i>B. cenocepacia</i> , <i>B. multivorans</i> und anderen Bcc-Spezies (P=0,81). Author's Conclusion: Die Dominanz von <i>B. multivorans</i> bei Mukoviszidose, das Vorhandensein eines <i>B. cepacia</i> -Clusters bei Patienten, die nicht an Mukoviszidose erkrankt sind, und das Vorhandensein mutmaßlich neuartiger Arten unterstreichen die anhaltende Rolle von Burkholderia-Arten als opportunistische Krankheitserreger.
---	---

Methodical Notes

Funding Sources: Accelerate Diagnostics, Achaogen Inc., Allegra Therapeutics, Amplex, AstraZeneca UK Ltd, Basilea Pharmaceutica, Becton Dickinson Diagnostics, BioMérieux, Bio-Rad Laboratories, The British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), Cepheid, Check-Points B.V., Cubist Pharmaceuticals, Department of Health, Enigma Diagnostics Ltd, Food Standards Agency, Glaxo Smithkline Services Ltd, Henry Stewart Talks, IHMA Ltd, Kalidex Pharmaceuticals, Melinta Therapeutics, Merck Sharpe and Dohme Corp., Meiji Seika Pharma Co., Ltd, Mobidiag, Momentum Biosciences Ltd, Nordic Pharma Ltd, Norgine Pharmaceuticals, Rempex Pharmaceuticals Ltd, Roche, Rokitan Ltd, Smith and Nephew UK Ltd, Trius Therapeutics, VenatoRx and Wockhardt Ltd.

COI: nein

Randomization: n.a.

Blinding: n.a.

Dropout Rate/ITT-Analysis: n.a.

Notes:

2b

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 7 Bewertung(en)

Ahmed, B. et al. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 99. 181-7. 2014

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

Evidence level: 5	Number of patients /	Results: Da die Sensitivität von Abstrichen der oberen Atemwege (zu denen auch Rachenabstriche gehören) variiert und bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zwischen 35,7 % und 71 %, bei <i>Staphylococcus aureus</i> zwischen 50 % und 86 % und bei <i>Haemophilus</i>
-----------------------------	-----------------------------	--

Study type: Diagnostikstudie, Expertenmeinung	samples:	influenza zwischen 11 % und 92 % liegt, kann es vorkommen, dass Proben der oberen Atemwege Infektionen der unteren Atemwege nicht erkennen. Daher sollte bei symptomatischen Kindern ein wiederholt negativer Abstrich der oberen Atemwege nicht als beruhigend angesehen werden, und es sollten alternative Probenahmeverfahren wie induziertes Sputum oder bronchoalveoläre Lavage in Betracht gezogen werden.
	Reference standard:	
	Validation:	Author conclusions:
	Blinding:	
	Inclusion of clinical information:	
	Dealing with ambiguous clinical findings:	

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:**

Notes: Zusammenstellung von Beispielen, Expertenmeinung/nicht-systematischer Review

Alby, K. et al. 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. 51. 3852-4. 2013

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: Diagnostikstudie	Number of patients / samples: 203 Isolate, archivierte Isolate von CF-Patienten, die phänotypisch nicht identifizierbar waren Reference standard: MALDI-TOF Bruker Microflex Biotyper vs. bioMerieux Vitek MS SARAMIS vs. bioMerieux Vitek MS IVD	Results: Übereinstimmung der Identifizierung Bruker Microflex Biotyper 89,2% vs. bioMerieux Vitek MS SARAMIS 84,2% vs. bioMerieux Vitek MS IVD 88,7% Author conclusions:

Validation: Keimidentifizierung im Vergleich zur 16S RNA Diagnostik

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 2b

Blanchard, A. C. et al. Early detection using qPCR of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis undergoing eradication treatment. J Cyst Fibros. 17. 723-728. 2018

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level: 2

Study type: Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests (prospektive Sammlung der Proben; retrospektive Auswertung)

Number of patients / samples: 312 Proben

Reference standard: Kultur

Validation: sensitivity compared to culture was 93.5%, with a specificity of 71.5%; the positive predictive value was 26.6% and the negative predictive value 99%

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Results: Vergleich qPCR-Assay mit Pa-positiven und negativen Sputumkulturen, die während des Studienzeitraums gesammelt wurden. Dann Vergleich von mittels PCR quantifizierten Pa-DNA-Konzentrationen mit Sputumproben von Patienten mit erfolgreicher Eradikation und nicht erfolgreicher Eradikation

Author conclusions: Diese Studie hat gezeigt, dass unser qPCR-Assay Pa bereits vor der Kulturpositivität nachweisen konnte, allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede in der Pa-DNA-Konzentration im Sputum zwischen Patienten, bei denen AET erfolgreich war, und denen bei denen er versagte. Eine anfängliche Kulturpositivität mit einem chronischen Pa Phänotyp ist daher möglicherweise nicht auf eine zuvor unentdeckte pulmonale Infektion zurückzuführen. Eine frühzeitige molekulare Erkennung und Behandlung von Pa führt also möglicherweise nicht zu besseren Eradikationsraten bei Kindern mit CF

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: Diagnostikstudie zur Validierung eines diagnostischen Tests mit Sensitivität etc.; aber retrospektiv, deshalb abgewertet

Boutin, S. et al. One time quantitative PCR detection of Pseudomonas aeruginosa to discriminate intermittent from chronic infection in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 17. 348-355. 2018

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
2

Study type:
Diagnostikstudie, explorativ

Number of patients / samples: 141 Rachenabstriche und 238 Sputa von CF-Patienten mit intermittierendem bzw. chronischem PA

Reference standard: Kultur

Validation: gute Sensitivität der qPCR (N95% in sputum and N90% in Rachenabstrichen) aber Spezifität niedrig (83.9% in sputum and 78.6% in Rachenabstrichen)

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Results: Wir beobachteten eine starke Zunahme der Häufigkeit von P. aeruginosa in Rachenabstrichen und Sputumproben von Patienten mit chronischen im Vergleich zu intermittierenden Infektionen mit P. aeruginosa. Die Daten zeigen, dass die mittels qPCR gemessene Abundanz von P. aeruginosa ein wertvolles Instrument zur Unterscheidung zwischen intermittierenden und chronischen Infektionen. Bemerkenswert ist, dass die Belastung durch P. aeruginosa sensitiver zwischen chronischen und intermittierender Infektion unterscheiden konnte als der Mukoide Phänotyp zur. Der molekulare Nachweis in Rachenabstrichen war verbunden mit einer lebensfähigen Kultur aus Sputum (wenn Sputum verfügbar war). Dieses Ergebnis ist von besonderem Interesse bei jungen Patienten mit zystischer Fibrose, die oft kein Sputum produzieren. Wir beobachteten auch, dass qPCR im Vergleich zur Kultur die Infektion früher entdeckt.

Author conclusions: qPCR-Nachweis und die Quantifizierung von P. aeruginosa sind sinnvolle Tools bei der CF-Diagnostik

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Notes:** Diagnostikstudie, explorativ**Fernandez-Olmos, A. et al. MALDI-TOF MS improves routine identification of non-fermenting Gram negative isolates from cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 11. 59-62. 2012**

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: retrospektive (explorative) Diagnostikstudie, aber große Stichprobe und gute Referenzstandards</p>	<p>Number of patients / samples: n= 182 Isolate (non-fermenting Gram-negative bacteria) von 70 CF-Patienten über 15 Jahre</p> <p>Reference standard: ja: Routine Identifikationsmethode: PASCO, WIDER, API20NE</p> <p>Validation: n.z.</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings: Bei Diskrepanzen bei der Bestimmung, wurde der Goldstandard (PCR of 16S rDNA) herangezogen</p>	<p>Results: Die Ergebnisse des MALDI-TOF MS Systems waren significant besser zur Identifikation als die konventionellen Routine-Methoden. 170 von 182 Isolaten (94%) wurden durch MALDI-TOF MS richtig identifiziert. 145 von 182 (80%) bei den konventionellen Routinemethoden (Genus Level); Auf Spezies Level sank der Wert sogar auf 68% für die konventionellen Methoden.</p> <p>Author conclusions: Wir haben gezeigt, dass MALDITOF MS ein zuverlässiges und vielseitiges Instrument zur Identifizierung von NFGNB-Bakterien ist, die von CF-Patienten stammen und normalerweise eine begrenzte biochemische Reaktivität aufweisen, was zu einer falschen Identifizierung bei der Verwendung klassischer phänotypischer Ansätze. Trotz seiner Genauigkeit, muss die MALDI-TOF MS-Datenbank aktualisiert und erweitert werden um ein breiteres Spektrum an mikrobiellen Spezies, einschließlich seltener oder seltene Organismen, die bei CF-Patienten gefunden wurden. Die Einführung des MALDI-TOF MS-Systems in die Routine-Identifizierungsverfahren von CF-Isolaten wird nicht nur die Zeit bis zur Meldung verkürzen, sondern auch wertvolle Informationen für die antimikrobielle Behandlung liefern.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: AF-O ist Empfänger eines Rio-Hortega-Vertrags (CM08/166) vom Instituto Carlos III, Ministerium für Gesundheit, Spanien. Ein Teil dieser Studie wurde von der Stiftung für mikrobielle Wissenschaften (Madrid, Spanien) finanziert.

COI:

Notes: retrospektiv, aber große Stichprobe

Marko, D. C. et al. Evaluation of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cultures from cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol. 50. 2034-9. 2012

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie, explorativ mit guten Referenzstandards</p>	<p>Number of patients / samples: 200 Proben</p> <p>Reference standard:</p> <p>Validation:</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results:</p> <p>Author conclusions:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: Diagnostikstudie, explorativ

Wong, K. S. K. et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight MS for the accurate identification of Burkholderia cepacia complex and Burkholderia gladioli in the clinical microbiology laboratory. J Med Microbiol. 69. 1105-1113. 2020

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: explorative Diagnostikstudie mit guten Referenzstandards</p>	<p>Number of patients / samples: 100 Isolate aus n= 22 Bcc Spezies</p> <p>Reference standard: MALDI-TOF unter Verwendung der Systeme Biotyper und VITEK MS bei der Identifizierung von Isolate aus 22 verschiedenen Bcc-Arten und B. gladioli im Vergleich zur recA-Gen-</p>	<p>Results: Auf Gattungsebene wurden 100 bzw. 97,0 % der Isolate mit dem Biotyper- und dem VITEK MS Systeme als Burkholderia identifiziert werden; darüber hinaus wurden 26,0 bzw. 67,0 % der Isolate korrekt auf Artniveau identifiziert. Unter vielen, aber nicht allen Fällen von falscher Identifizierung der Spezies oder fehlgeschlagener Identifizierung fehlte eine repräsentative Bibliothek für diese Spezies.</p>

Sequenzierung, dem derzeitigen Goldstandard für Bcc

Validation: n.z.

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Author conclusions: Mit den derzeit verfügbaren MALDI-TOF-Systemen lassen sich Bcc-Bakterien häufig nicht bis auf Artniveau identifizieren.

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: explorative Diagnostikstudie mit guten Referenzstandards

Schlüsselfrage:**04 Stellenwert der Resistenztestung****Inhalt: 19 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aaron, S. D. 2005	1	RCT
Balke, B. 2004	3	Diagnostikstudie zur Empfindlichkeitstestung (Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Tobramycin, Amikacin, Meropenem, Ciprofloxacin), prospektiv
Bradbury, R. S. 2011	2	diagnostische Kohortenstudie zum Vergleich von zwei Methoden der Empfindlichkeitsprüfung (E-Test=Gradient Diffusion; Disc-Diffusion) mit dem Referenzstandard (Agar Dilution)
Burns, J. L. 2001	2	Diagnostikstudie
Burns, J. L. 2000	1	Diagnostikstudie
Dales, L. 2009	2	"prospektive Kohortenstudie, multizentrisch (Patienten Teil einer RCT-Studie) "
Foweraker, J. E. 2005	2	monocenter, prospektiv, single-Center study
Foweraker, J. E. 2009	2	Interventionelle Studie
Hurley, M. N. 2012	3	retrospektive single-center Studie
Kirchner, S. 2012	3	Diagnostikstudie, explorativ ohne Referenzstandard
Macia, M. D. 2004	3	monozentrisch, prospektiv, Kohortenstudie (in vitro - Studie)
Mayer-Hamblett, Nicole 2014	2	
Morosini, M. I. 2005	1	Diagnostikstudie

Moskowitz, S. M. 2011	3	RCT mit Diagnostikaspekt
Moskowitz, S. M. 2005	4	prospektiv, experimentell
Mowat, E. 2011	4	Prospektive single-center Studie
Somayaji, Ranjani 2019	1	systematischer Review
Waters, Valerie 2017	2	Systematischer Review
Yau, Yvonne C W 2015	1	randomisiert, doppel-blind, multizentrisch

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 2 Bewertung(en)

Somayaji, Ranjani et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. J. Cyst. Fibros. . . 2019			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1 Study type: systematischer Review Databases: Search period: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: Comparison:	Primary: Secondary: Results: Es gibt nur wenige Belege dafür, dass AST das klinische Ergebnis der antimikrobiellen Behandlung von Mukoviszidose vorhersagt, was darauf hindeutet, dass der derzeitige Einsatz von AST in der Mukoviszidose-Gemeinschaft sorgfältig geprüft werden muss. Author's Conclusion:	
Methodical Notes			

Funding Sources:**COI:****Study Quality:****Heterogeneity:****Publication Bias:****Notes:**

systematischer Review

Waters, Valerie et al. Combination antimicrobial susceptibility testing for acute exacerbations in chronic infection of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 6. CD006961. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Systematischer Review</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Cystic Fibrosis Trials Register</p> <p>Search period: 19.12.2016 - 8.3.2017</p> <p>Inclusion Criteria: Randomisierte und quasi-randomisierte kontrollierte Studien zur Antibiotikatherapie auf der Grundlage konventioneller antimikrobieller Empfindlichkeitstests im Vergleich zur Antibiotikatherapie auf der Grundlage kombinierter antimikrobieller Empfindlichkeitstests bei der Behandlung akuter pulmonaler Exazerbationen bei zystischer Fibrose aufgrund einer chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa</p>	<p>Population: 132 CF-Patienten</p> <p>Intervention: Ziel war es, die Antibiotikatherapie auf der Grundlage konventioneller antimikrobieller Empfindlichkeitstests mit der Antibiotikatherapie auf der Grundlage kombinierter antimikrobieller Empfindlichkeitstests bei der Behandlung akuter Lungenexazerbationen bei Menschen mit Mukoviszidose und chronischer Infektion mit P aeruginosa zu vergleichen.</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Lungenfunktion</p> <p>Secondary: Qualität des Lebens</p> <p>Dauer des Krankenhausaufenthalts</p> <p>Bakteriendichte im Sputum, gemessen in koloniebildenden Einheiten/ml (CFU/ml)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Sterblichkeit</p> <p>Results:</p> <p>Author's Conclusion: Die derzeitigen Erkenntnisse, die sich auf eine Studie beschränken, zeigen, dass die Wirkung der Auswahl von Antibiotika auf der Grundlage von kombinierten antimikrobiellen Empfindlichkeitstests im Vergleich zur Auswahl von Antibiotika auf der Grundlage herkömmlicher antimikrobieller Empfindlichkeitstests bei der Behandlung akuter pulmonaler Exazerbationen bei Menschen mit zystischer Fibrose mit chronischer Pseudomonas aeruginosa-Infektion nicht ausreichend belegt ist. Eine große internationale und</p>	<p>Aaron S. Clinical evidence for combination antibiotic susceptibility testing (synergy testing) [abstract]. Pediatric Pulmonology 2008;43(Suppl 31):157. [CFGD Register: PI198c]</p>

Exclusion Criteria:	multizentrische Studie ist erforderlich, um diese Frage weiter zu untersuchen.
Methodical Notes	
Funding Sources: National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group.	
COI:	
Study Quality:	
Heterogeneity:	
Publication Bias:	
Notes: 2a Abwertung wegen zu geringer Studienzahl als Basis der Analyse	

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 9 Bewertung(en)

Aaron, S. D. et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Lancet. 366. 463-71. 2005		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: RCT Number of Patient: 251 Recruitment Phase: Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chron. gram-neg. Bakterien und akuter pulmonaler Exazerbation Exclusion Criteria:	Intervention: i.v. Antibiotikatherapie basierend auf Resistenzprofil mit MCBT (multiple combination bactericidal antibiotic test) vs. Comparison: Standard Resistenztest	Primary: Zeit bis zur nächsten pulmonalen Exazerbation, Secondary: Therapieversagen Results: kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur nächsten pulmonalen Exazerbation oder in der Häufigkeit des Therapieversagens Author's Conclusion:
Methodical Notes		

Funding Sources:**COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

1b

Dales, L. 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. 28. 1275-9. 2009

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 2

Study type: "prospektive Kohortenstudie, multizentrisch (Patienten Teil einer RCT-Studie) "

Number of Patient: 110 Sputum-Proben**Recruitment Phase:**

Inclusion Criteria: PA Isolate der Sputum-Proben als Biofilm, bzw als Einzelkolonie

Exclusion Criteria:

Intervention: Biofilm, Einzelkolonien mit doppel- oder dreifach Antibiotika getestet

Comparison:

Primary: Resistenz/ Wirksamkeit der AB-Therapie auf Biofilm, Einzelkolonie

Secondary:

Results: 29% aller PA-Biofilme resistent gegen alle Doppel-AB, 4% geg. Tripel-AB

Author's Conclusion:**Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:**

Blinding:**Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"2b

prospektive Kohortenstudie (keine Intervention), multizentrisch, Ausgangspopulation klar definiert "

Foweraker, J. E. 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. 55. 921-7. 2005

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 2**Study type:** monocenter, prospektiv, single-Center study**Number of Patient:** 24 Erwachsene; 40 Episoden einer PE (101 Sputumproben)**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** Erwachsene CF-Patienten mit chronischer PA und pulmonaler Exazerbation (PE)**Exclusion Criteria:****Intervention:** Vergleichbarkeit versch. Testverfahren (disc Diffusion gegen Routinemethoden) über Empfindlichkeit von PA (12 Antibiotik)**Comparison:****Primary:****Secondary:****Results:** Antibiotische Routinetests bei PA sind nicht reproduzierbar; sogar innerhalb eines Morphotypen unterschiedliche Resistenzprofile**Author's Conclusion:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:**

Notes:

"2b
prospektive Kohortenstudie, definierte Ausgangspopulation, Endpunkt geeignet gewählt"

Foweraker, J. E. et al. Comparison of methods to test antibiotic combinations against heterogeneous populations of multiresistant Pseudomonas aeruginosa from patients with acute infective exacerbations in cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 53. 4809-15. 2009

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Interventionelle Studie</p> <p>Number of Patient: 9</p> <p>Recruitment Phase: n.a.</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Erkrankung Chronische Infektion mit P. aeruginosa mit mehr als 10 hoch 5 Zellen in einem ml Sputum</p> <p>Exclusion Criteria: n.a.</p>	<p>Intervention: Behandlung mit zwei antipseudomonas Antibiotika entsprechend des lokalen Protokolls</p> <p>Comparison: n.a.</p>	<p>Primary: Veränderung der Lungenfunktion FEV1</p> <p>Secondary: Anzahl der Bakterien in einer Sputum Probe an Tag 14</p> <p>Results: Bakterien mit dem gleichen Morphotyp in einer Sputumprobe können unterschiedlich empfänglich für in Kombination angewandte Antibiotika sein.</p> <p>Author's Conclusion: Die Rolle von Kombinationstesten für die Behandlung von Antibiotikaresistenten P. aeruginosa bei einer akuten Exazerbation einer chronischen Infektion bei Patienten mit CF muss überprüft werden.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: United Kingdom Cystic Fibrosis Trust und von Chiron Corporation (jetzt Novartis)

COI: keine

Randomization: n.a.

Blinding: n.a.

Dropout Rate/ITT-Analysis: n.a.

Notes:

2b

Hurley, M. N. et al. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 11. 288-92. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive single-center Studie</p> <p>Number of Patient: Daten von 23 Patienten mit chronischem PA-Nachweis</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Pädiatrische Patienten ohne weitere Altersangabe. Alle Patienten waren chronisch mit PA besiedelt, z.T. mit akuter Exazerbation.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Die Daten der Patienten wurden bzgl. Konkordanz der Empfindlichkeit der PA-Isolate (voll empfindlich, teilweise empfindlich, voll resistent) und der verabreichten Antibiotikatherapie analysiert.</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: FEV1, BMI, Zeit bis zur nächsten Exazerbation</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Es zeigte sich bei der Auswertung von 103 Antibiotikazyklen bei 23 CF-Patienten innerhalb von 5 Jahren kein Unterschied im Einfluss der Antibiotikatherapie auf FEV1, BMI oder Zeit bis zur nächsten Exazerbation in Abhängigkeit von der Konkordanz der verabreichten Antibiotika und den Ergebnissen der Resistenztestung.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b retrospektive Kohortenstudie mit heterogener Gruppe
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse eines Zentrums mit einer kleinen Anzahl von Patienten.

Moskowitz, S. M. et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol.* 46. 184-92. 2011

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: RCT mit Diagnostikaspekt</p> <p>Number of Patient: 40 Patienten wurden randomisiert, 39 eingeschlossen</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Erwachsene und Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Antibiotika-Therapie wurde auch durchgeführt, wenn die Patienten keine Exazerbation aufwiesen.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Semiautomated Broth Mikrodilution (MIC) verglichen mit Biofilm Empfindlichkeitstestung (BIC): Im Labor wurden die Empfindlichkeiten ermittelt und eine Antibiotikakombination daraus empfohlen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Primärer Outcome: P.aeruginosa Dichte im Sputum (cfu/g), am Ende verglichen mit der Dichte beim Screening; Sekundärer Outcome: FEV1 Änderung</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: 49% der Patienten hätte dieselben Antibiotika bekommen, wären sie in die andere Gruppe randomisiert worden. Meropenem war häufiger das geeignetste Antibiotikum als erwartet. Hauptschlussfolgerung der Autoren ist, dass es ausreichend gepowerte Studien braucht, um die Biofilmtestung bei Patienten mit chronischer P.a.Infektion und Exazerbation oder in klinisch stabilen jüngeren Patienten untersuchen.</p> <p>Author's Conclusion:</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources:</p> <p>COI:</p> <p>Randomization:</p> <p>Blinding:</p> <p>Dropout Rate/ITT-Analysis:</p> <p>Notes: 3b Abstufung bei fraglicher Standardisierung</p> <p>Die Studie war als Pilotstudie angelegt und dementsprechend nicht gepowert Unterschiede beim primären Outcome signifikant zeigen zu können. Die eigentlich typische Kombination Ceftazidim/ Tobramycin kam auch in der konventionellen Gruppe nicht vor, was nahe legt, dass die konventionelle Vorgehensweise nicht die aktuelle Wirklichkeit abbildet. Es wird diskutiert, dass das Alter der Patienten eine entscheidende Rolle spielen könnte, da bei zunehmendem Alter und Resistenzentwicklung die Unterschiede nicht mehr so deutlich seien.</p>		

Moskowitz, S. M. et al. Use of Pseudomonas biofilm susceptibilities to assign simulated antibiotic regimens for cystic fibrosis airway infection. J Antimicrob Chemother. 56. 879-86. 2005

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: prospektiv, experimentell</p> <p>Number of Patient: 43</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Sputum von CF-Patienten mit chron. PA</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Antibiotika Empfindlichkeit von PA in Biofilm- oder konventionellem Empfindlichkeitstest</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Biofilm- oder konventioneller Empfindlichkeitstest von PA-Isolaten von CF-Patienten führen zu verschiedenen Antibiotika Behandlungen</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

4 experimentell, keine EBM

Mowat, E. et al. Pseudomonas aeruginosa population diversity and turnover in cystic fibrosis chronic infections. Am J Respir Crit Care Med. 183. 1674-9. 2011

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p>	<p>Intervention: Beobachtung der Diversität der P. aeruginosa-Population der Patienten</p>	<p>Primary: Kultur von jeweils 40 P. aeruginosa-Isolaten aus einem Sputum und Ermittlung der Diversität der Isolate (Haplotypen) bzgl. 15 phäno- und genotypischer Eigenschaften</p>

<p>Study type: Prospektive single-center Studie</p> <p>Number of Patient: 10</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Die Patienten (19-31 Jahre) waren chronisch mit einem besonderen P. aeruginosa-Klon (LES=Liverpool epidemic strain) infiziert. Bei 5 Patienten konnten Exazerbationen beobachtet werden.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>während eines Jahres bezüglich 15 verschiedener phäno- und genotypischer Eigenschaften. Dazu gehörten auch die Resistenz gegenüber 6 Antibiotika (Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Imipinem, Ciprofloxacin, Tobramycin und Solistin).</p> <p>Comparison:</p>	<p>während eines Jahres inklusive Routine- und Exazerbationssputen.</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Es wurden 43 Sputen von 10 Patienten untersucht, aus den 1720 Isolate bzgl. der oben genannten Parameter untersucht wurden. Es zeigte sich eine hohe Diversität der P. aeruginosa-Populationen, die 398 Haplotypen zugeordnet werden konnten. Die höchste Diversität zeigte sich innerhalb der Patienten. Die Diversität war sehr dynamisch mit einem turnover verschiedener Typen. Auch hinsichtlich der Resistenzen gegenüber den getesteten Antibiotika zeigten sich große Unterschiede. Es zeigte sich ein Zusammenhang bestimmter virulenter Haplotypen mit dem Auftreten von Exazerbationen.</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

"4
experimentelle Arbeit"
Eine exzellente experimentelle Studie mit interessanten Ergebnissen auch bzgl. der Auswahl der Anzahl der Isolate zur Resistenztestung.

Yau, Yvonne C W et al. Randomized controlled trial of biofilm antimicrobial susceptibility testing in cystic fibrosis patients. J. Cyst. Fibros. 14. 262-6. 2015

Population	Intervention Comparison	- Outcomes/Results
------------	-------------------------	--------------------

<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: randomisiert, doppel-blind, multizentrisch</p> <p>Number of Patient: 39</p> <p>Recruitment Phase: 01/2009 - 12/2013</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: konventionelle, planktonische Empfindlichkeitstests</p> <p>Comparison: Biofilm-Empfindlichkeitstests</p>	<p>Primary: Veränderung der P. aeruginosa-Dichte im Sputum von Tag 0 bis Tag 14 der Antibiotikabehandlung</p> <p>Secondary: umfassten Lungenfunktionstests, CFQ-R-Werte für Atemwegssymptome, Entzündungsmarker im Blut und Sputum</p> <p>Results: Insgesamt 46 % (12/26) der Exazerbationen in der konventionellen Gruppe im Vergleich zu 40 % (19/48) der Exazerbationen in der Biofilm-Gruppe erreichten einen Rückgang der P. aeruginosa-Sputumdichte um ≥ 3 log (Differenz -0,03, 95% CI -0,5 bis 0,4, p = 0,9). Die Verbesserungen der Lungenfunktion waren in beiden Gruppen ähnlich. Antimikrobielle Empfindlichkeitstests für Biofilme führten nicht zu verbesserten mikrobiologischen oder klinischen Ergebnissen im Vergleich zu konventionellen Methoden bei der Behandlung von Lungenexazerbationen bei Mukoviszidose-Patienten mit chronischen P. aeruginosa</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization: ja

Blinding: doppelblind

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b RCT guter Qualität

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 6 Bewertung(en)

Balke, B. 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. 23. 765-71. 2004

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Diagnostikstudie zur Empfindlichkeitstestung (Piperacillin, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Tobramycin, Amikacin, Meropenem, Ciprofloxacin), prospektiv</p>	<p>Number of patients / samples: 405 PA Stämme von 154 Patienten (109 mukoide, 296 nonmukoide Stämme = 405 Stämme) Patienten der MHH (Kohorte) - nicht näher charakterisiert</p> <p>Reference standard: Systematischer Methodenvergleich: automatisiertes Mikrodilutions System (Micronaut von Merlin) verglichen mit dem Goldstandard Agardilutionstest (MHK-Bestimmung) durchgeführt nach den Empfehlungen des National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; heute CLSI)</p> <p>Validation: Korrelation der MHK-Werte und der Resistenzbewertung (R/S/I) Micronaut vs. Agardilution</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Die MHK-Werte waren mit dem Micronaut-System niedriger als mit dem Standardverfahren, besonders bei mukoiden PA-Stämmen. Die Korrelationskoeffizienten lagen Substanz-abhängig zwischen 0,6 und 0,8; am besten waren die Werte für Meropenem (0.81) und Ciprofloxacin (0.83). Die Fehlerraten (sog. categorical agreement) lagen zwischen 0 und 9.4% (schlechteste Korrelation für Piperacilin/Tazobactam). Es wurden durch das Micronaut-System Stämme also eher/häufiger empfindlicher eingestuft als mit dem Goldstandard. Schlussfolgerung: Die Micronaut-Methode ist ein sehr einfaches und geeignetes Verfahren, das für die Routineanwendung besonders geeignet ist.</p> <p>Author conclusions:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 3b

Die Korrelation der Micronaut-Methode mit der Agardilution ist insgesamt nur mäßig. Insbesondere bei mukoiden PA-Stämmen waren die Korrelationskoeffizienten für einzelne AB sogar niedriger (bis 0.46). Die verlässliche/reproduzierbare Testung von PA CF-isolaten ist eine Problem. Außerdem kann es sein, dass die Biofilm-Bedingungen

in der Lunge durch die in vivo Labormethoden nicht richtig abgebildet werden. Für die Zukunft sollten Methoden in Hinblick auf das Biofilm-Wachstum entwickelt werden. Die Ergebnisse rechtfertigen insgesamt die Nutzung von Micronaut für PA bei CF, wenn man berücksichtigt, dass die MHK-Werte im Ergebnis niedriger liegen und die in vitro Test ohnehin die in vivo Situation (Biofilm-Wachstum) nicht richtig abgebildet kann.

Bradbury, R. S. et al. Antimicrobial susceptibility testing of cystic fibrosis and non-cystic fibrosis clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa: a comparison of three methods. Br J Biomed Sci. 68. 1-4. 2011

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: diagnostische Kohortenstudie zum Vergleich von zwei Methoden der Empfindlichkeitsprüfung (E-Test=Gradient Diffusion; Disc-Diffusion) mit dem Referenzstandard (Agar Dilution)</p>	<p>Number of patients / samples: 153 Pseudomonas aeruginosa Isolate von 71 CF-Patienten und 83 Nicht-CF-Patienten</p> <p>Reference standard: Die PA Isolate wurden einer Empfindlichkeitsprüfung mittels E-Test und Disc-Diffusion unterzogen und die Ergebnisse mit dem Referenzstandard Agar Dilution verglichen. Getestete Antibiotika: Timentin, Aztreonam, Ceftazidim, Cefepime, Ciprofloxacin, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin</p> <p>Validation: "Very Major Errors" (Isolat war resistent in der Referenzmethode, aber empfindlich in der Testmethode) größer 1% und "Major Errors" (Isolat war empfindlich in der Referenzmethode, aber resistent in der Testmethode) größer 5% wurden als nicht akzeptable für das Testergebnis gewertet</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: "E-Test: ergab eine inakzeptabel hohe Zahl an ""very major errors"" für alle getesteten Antibiotika bei den CF-Isolaten; inakzeptable Zahl an ""major errors"" für Cefepime Disk-Diffusion: ergab eine inakzeptabel hohe Zahl an ""very major errors"" für alle getesteten Antibiotika bei den CF-Isolaten; inakzeptable Zahl an ""major errors"" für Aztreonam Für nicht-CF Isolate waren die Ergebnisse nicht ganz so schlecht. "</p> <p>Author conclusions:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 2b

"Die Studie ist klar berichtet und scheint von guter Qualität zu sein. Vorausgesetzt, die Referenzmethode Agar Dilution wird allgemein als Referenzstandard akzeptiert. Die Studie wurde nur in einem Labor durchgeführt.
Ein Problem der Agardilution liegt auch in der Qualitätskontrolle der Platten, da diese in den jeweiligen Labors erstellt werden müssen. Leider wurden die Ergebnisse der Resistenztestung nicht im Vergleich zum klinischen outcome ermittelt."

Burns, J. L. et al. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 39. 257-60. 2001

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie</p>	<p>Number of patients / samples: 498 Pa-Isolate und 99 andere Stämme CF-Patienten</p> <p>Reference standard: Zwei kommerzielle Verfahren (Vitek, MicroScan-WalkAway) zur Bestimmung der Empfindlichkeit von PA-Isolaten gegen 10 verschiedene Antibiotika im Vergleich zum Broth-Mikrodilutions-Test als Referenz</p> <p>Validation: Korrelation mit Referenz (Broth Mikrodilution) und Bewertung der Fehlerhäufigkeit (MIC)</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Die Fehlerhäufigkeit der kommerziellen Systeme im Vergleich zur Referenz ist inakzeptabel hoch.</p> <p>Author conclusions:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 2b

Burns, J. L. et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol. 38. 1818-22. 2000

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p>	<p>Number of patients / samples: 597 PA-Isolate von CF-Patienten CF-Patienten; Einschluss der Isolate : Oxidase pos., Katalase pos., Wachstum bei 42°C, Pigmentproduktion</p>	<p>Results: Beide Agar-Diffusions-Methoden sind für die Anwendung in der klinischen Routine geeignet, um PA auf Empfindlichkeit gegen Antibiotika zu testen.</p>

Study type: Diagnostikstudie	Reference standard: Korrelation zw. Disk-Diffusions-Test und Etest (Ab BIODISK) im Vergleich zur Broth Mikrodilutionsmethode bei Anwendung von 12 gebräuchlichen antipseudomonalen Antibiotika Validation: Korrelation mit Broth Mikrodilution (MIC vs. MIC) Blinding: Inclusion of clinical information: Dealing with ambiguous clinical findings:	Author conclusions:
--	--	----------------------------

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 1b

Kirchner, S. et al. Use of artificial sputum medium to test antibiotic efficacy against Pseudomonas aeruginosa in conditions more relevant to the cystic fibrosis lung. J Vis Exp. . e3857. 2012

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: Diagnostikstudie, explorativ ohne Referenzstandard	Number of patients / samples: 14 PA aus Sputum Reference standard: Validation: Blinding: Inclusion of clinical information: Dealing with ambiguous clinical findings:	Results: Es geht um die Entwicklung eines artifiziellen Sputummediums mit Videoanleitung Author conclusions:

Methodical Notes

Funding Sources:**COI:****Notes:** Diagnostikstudie, explorativ ohne Referenzstandard**Morosini, M. I. et al. Breakpoints for predicting Pseudomonas aeruginosa susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. J Clin Microbiol. 43. 4480-5. 2005****Evidence level/Study Types****Population****Outcomes/Results****Evidence level:**
1**Number of patients / samples:** 206 CF-Proben von 56 Patienten**Results:** Unterschiedliche Ergebnisse in Bezug der Empfindlichkeit. Bei angezeigter Tobramycin-Inhalation: PA-Stamm des Pat. mit CLSI-Kriterien als resistent gegen Tobramycin bewertet, gegentesten durch high-range Etest und neukategorisieren mit Mensura-Kriterien**Study type:**
Diagnostikstudie**Reference standard:** Empfindlichkeitstests geg. Tobramycin (Agar dilution, Etest) und Bewertung nach CLSI und Mensura-Kriterien**Author conclusions:****Validation:** Vergleichbarkeit der Ergebnisse**Blinding:****Inclusion of clinical information:****Dealing with ambiguous clinical findings:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Notes:** 1b

Diagnostikstudie mit gutem Referenzstandard (Agar Dilution)

Macia, M. D. et al. Detection and susceptibility testing of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains with the Etest and disk diffusion. Antimicrob Agents Chemother. 48. 2665-72. 2004

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: monozentrisch, prospektiv, Kohortenstudie (in vitro - Studie)</p> <p>Number of Patient: 35 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Isolate von 21 CF-Patienten</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Alter 2-41, Mittel 18,8 Jahre, alle <i>Pseudomonaden</i> aus Sputumproben März-Okt 2003</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Vergleich Agardiffusion versus</p> <p>Comparison: E-Test</p>	<p>Primary: Empfindlichkeitsprüfung und Häufigkeit von Mutationsrate</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: in 5 von 21 CF_Patienten Hypermutationsstämme, diese Stämme waren resistenter; Ergebnisse der Agardiffusions zu E- Test ähnlich.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes: 3b

keine klinischen Daten

Mayer-Hamblett, Nicole et al. *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes associated with eradication failure in children with cystic fibrosis. Clin. Infect. Dis. 59. 624-31. 2014

Population	Intervention	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p>	<p>Intervention:</p>	<p>Primary:</p>

Study type:	Comparison:	Secondary:
Number of Patient:		Results:
Recruitment Phase:		Author's Conclusion:
Inclusion Criteria:		
Exclusion Criteria:		
Methodical Notes		
Funding Sources:		
COI:		
Randomization:		
Blinding:		
Dropout Rate/ITT-Analysis:		
Notes: 2c (outcomes research)		

Schlüsselfrage:**05 Eradikationstherapie****Inhalt: 26 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Blanchard, A. C. 2017	3	Retrospektive Studie
Bulitta, J. B. 2010	4	offen, Einmal-Dosis, monozentrisch, Parallelgruppe
De Sutter, P. J. 2020	1	systematischer Review
Douglas, T. A. 2009	2	prospektive unkontrollierte Studie
Emerson, J. 2002	n/a	Epidemiologische Studie
Frederiksen, B. 1997	2	Kohortenstudie
Gibson, R. L. 2003	1	doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte Studie
Hansen, C. R. 2008	3	retrospektive Auswertung über bis zu 15 Jahre
Hennig, S. 2013	n/a	Pharmakokinetikstudie
Hewer, S. C. L. 2020	1	multizentrische, parallel group, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
Jain, K. 2018	3	systematischer Review
Kenny, S. L. 2014	3	retrospektive Auswertung
Langton Hewer, S. C. 2017	1	systematischer Review
Langton Hewer, Simon C 2017	1	systematischer Review von RCTs
Latzin, P. 2008	1	prospektive multizentrische Interventionsstudie
Munck, A. 2001	2	rct

Noah, T. L. 2010	2	RCT, open-label
Proesmans, M. 2012	1	RCT, open-label
Ratjen, F. 2019	1	doppelblinde, randomisiert, placebokontrollierte Studie
Ratjen, F. 2010	1	offene, randomisierte, multizentrische Studie
Ronchetti, K. 2018	2	explorative Diagnostikstudie (prospektiv)
Taccetti, G. 2012	1	RCT, open-label
Treggiari, M. M. 2011	1	multizentrische Studie
Valerius, N. H. 1991	1	RCT
Wang, Xinting 2017	3	retrospektive Studie
Wiesemann, H. G. 1998	1	Placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 4 Bewertung(en)

De Sutter, P. J. et al. Pharmacokinetics in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review of Data Published Between 1999 and 2019. Clin Pharmacokinet. 59. 1551-1573. 2020

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: 32 klinische Studien</p> <p>Search period: 1999-2019</p> <p>Inclusion Criteria: Klinische Studien wurden berücksichtigt, wenn Patienten mit Mukoviszidose und</p>	<p>Intervention: Ziel dieser Studie war es, die Pharmakokinetik von Arzneimitteln zwischen Patienten mit Mukoviszidose und Kontrollpersonen zu vergleichen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Insgesamt wurden 32 klinische Studien einbezogen. Einundzwanzig Studien berichteten über Absorptionsparameter. Bei mehreren Arzneimitteln waren Geschwindigkeit und/oder Ausmaß der oralen Absorption bei Mukoviszidose geringer. Dieses Phänomen hängt möglicherweise mit den pathophysiologischen Veränderungen im Magen-Darm-Trakt zusammen, die mit der Mukoviszidose einhergehen. Ein großer Teil der Arzneimittel wies jedoch eine vergleichbare Absorptionskinetik auf. Einundzwanzig Studien befassten sich mit dem Verteilungsvolumen, das bei den meisten Arzneimitteln zwischen den Gruppen vergleichbar war. Die anfänglichen Unterschiede wurden geringer, wenn sie auf die Körperzusammensetzung umgelegt wurden. Bei einigen stark proteingebundenen Arzneimitteln trugen entzündungsbedingte Veränderungen der Plasmaproteine dazu bei, die verbleibende Variabilität zwischen Mukoviszidose und Kontrollen zu erklären. Vierundzwanzig Studien befassten sich mit der Clearance, wobei bei Mukoviszidose eine höhere Clearance beobachtet wurde. Im Gegensatz zu früher veröffentlichten Übersichten fanden sich keine Hinweise auf</p>	

<p>Patienten ohne Mukoviszidose/gesunde Freiwillige einbezogen wurden, ein Arzneimittel oral/intravenös verabreicht wurde und pharmakokinetische Parameter verglichen wurden.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>erhöhte Aktivitäten von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen oder auf eine Hochregulierung aktiver Transportprozesse, die an der Arzneimitteldisposition beteiligt sind. In den meisten Fällen war die Skalierung der Clearance-Parameter auf die Körperzusammensetzung und/oder die Berücksichtigung von Unterschieden in der Plasmaproteinkonzentration für diese größeren Clearances verantwortlich.</p> <p>Author's Conclusion: Es gibt keine Hinweise darauf, dass genetische Defekte, die Mukoviszidose verursachen, direkt zu einer veränderten Pharmakokinetik führen. Komorbiditäten können sich jedoch potenziell auf die Arzneimittelabsorption und -disposition auswirken. Wegen der gastrointestinalen Komplikationen ist es nicht ratsam, die Parameter der Arzneimittelabsorption von gesunden Freiwilligen auf Patienten mit Mukoviszidose zu extrapolieren. Die bei Patienten mit Mukoviszidose beobachteten Unterschiede im Verteilungsvolumen und in der Clearance lassen sich möglicherweise durch eine Korrektur für das geringe Körpergewicht erklären.</p>	
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

systematischer Review

Jain, K. et al. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 9. CD009530. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register, zusammengestellt aus elektronischen Datenbankrecherchen und Handrecherchen in Zeitschriften und Konferenzzusammenfassungen</p>	<p>Population: CF-Patienten</p> <p>Intervention: Es wurden Studien eingeschlossen, in denen die Ergebnisse von Therapien, die sich an den Ergebnissen der Bronchoskopie (mit BAL- oder PBB-Probenahme) orientieren, mit den Ergebnissen von Therapien verglichen wurden, die sich an</p>	<p>Primary: Lungenfunktion</p> <p>Secondary: HRCT, Ernährungsphysiologische Parameter, etc</p> <p>Results: Diese Überprüfung, die sich auf eine einzige, gut konzipierte, randomisierte, kontrollierte Studie beschränkt, zeigt keine eindeutigen Belege für die routinemäßige Anwendung der bronchoalveolären</p>	<p>Wainwright CE, Grimwood K, Carlin JB, Vidmar S, Cooper PJ, Francis PW, et al. Safety of bronchoalveolar lavage in young children with cystic fibrosis. Pediatric</p>

<p>Search period: 30.08.2018</p> <p>Inclusion Criteria: Es wurden randomisierte kontrollierte Studien ein, an denen Menschen jeden Alters mit Mukoviszidose teilnahmen und in denen die Ergebnisse von Therapien, die sich an den Ergebnissen der Bronchoskopie (und verwandter Verfahren) orientieren, mit den Ergebnissen von Therapien verglichen wurden, die sich an den Ergebnissen anderer Probenahmen orientieren (einschließlich Kulturen aus Sputum, Rachenabstrich und Hustenabstrich) eingeschlossen.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>den Ergebnissen anderer Probenahmen orientieren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kulturen aus Sputum, Rachenabstrich und Hustenabstrich).</p> <p>Comparison:</p>	<p>Lavage zur Diagnose und Behandlung von Lungeninfektionen bei Vorschulkindern mit Mukoviszidose im Vergleich zur Standardpraxis der Behandlung auf der Grundlage der Ergebnisse einer oropharyngealen Kultur und klinischer Symptome. Für die Population der Erwachsenen und Jugendlichen lagen keine Erkenntnisse vor.</p> <p>Author's Conclusion:</p>	<p>Pulmonology 2008;43(10):965-72. [CFGD Register: PE167b]</p>
--	--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: the National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group

COI: Kamini Jain erklärt, dass ihr keine potenziellen Interessenkonflikte bekannt sind.

Claire Wainwright erhielt Forschungszuschüsse von der NHMRC, GlaxoSmithKline und Novo Nordisk Pharmaceuticals P/L. Ihre Einrichtung hat Einnahmen auf Patientenbasis aus pharmazeutischen Studien (Vertex Pharmaceuticals Inc., Boehringer-Ingelheim & Ablynx NV) erhalten. Dr. Wainwright war Beraterin im Vertex Physician Pediatric CF Advisory Board und im Vertex Innovation Awards (VIA) Grants Committee und ist derzeit im Vorstand des International Advisory Board Vertex Pharmaceuticals P/L. Sie hat Reise- und Unterkunftskosten von Vertex Pharmaceuticals Inc und Novartis Pharmaceuticals erhalten. Die Zahlungen für alle oben aufgeführten Posten erfolgten auf ein institutionelles Beraterkonto.

Alan R. Smyth gibt an, dass er als Mitglied von Beratungsunternehmen für Vertex und PTC tätig ist und Vorträge von PTC, Vertex, Teva und Novartis bezahlt werden.

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

3a

Abwertung wegen zu geringer Studienzahl als Basis der Analyse

Langton Hewer, S. C. et al. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 4. CD004197. 2017

Evidence

P - I - C

Outcomes/Results

Literature

level/Study Types		References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register</p> <p>Search period: bis 10. Oktober 2016</p> <p>Inclusion Criteria: RCTs mit CF-Patienten bei denen Pseudomonas aeruginosa kürzlich aus respiratorischem Material isoliert wurde. Es wurden Kombinationen aus inhalierten, oralen und intravenösen Antibiotika gesucht</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: CF-Patienten mit PA Erstinfektion, alle Altersgruppen</p> <p>Intervention: Verschiedene Antibiotikatherapien und -kombinationen (oral, inhalativ, intravenös)</p> <p>Comparison: Placebo, Standardtherapie oder eine Antibiotikatherapie</p>	<p>Primary: Eradikationserfolg</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: 7 Studien mit 744 Patienten wurden gefunden.</p> <p>Zwei kleine Studien (38 Personen) zur Behandlung einer frühen Infektion zeigten, dass inhalative Antibiotika nach zwei Monaten besser waren als keine Behandlung und Pseudomonas aeruginosa bei den meisten Menschen eliminierten. Eine dieser Studien berichtete über einen längeren Zeitraum und deutete darauf hin, dass diese Wirkung bis zu 12 Monate anhalten könnte. Eine weitere kleine Studie (26 Personen), die sich über zwei Jahre erstreckte, zeigte, dass die Behandlung einer frühen Infektion mit einer Kombination aus inhalativen und oralen Antibiotika besser zur Beseitigung von Pseudomonas aeruginosa beitrug als keine Behandlung. Eine Studie, in der eine 28-tägige Behandlung mit vernebelter Tobramycin-Inhalationslösung (88 Personen) mit einer 56-tägigen Behandlung verglichen wurde, zeigte, dass beide gleich gut vertragen wurden und bei der Beseitigung von Pseudomonas aeruginosa erfolgreich waren. Vier direkte Vergleiche von oralen oder inhalativen Antibiotika (oder Kombinationen aus beiden), darunter einer mit 223 Personen, ergaben keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Antibiotika-Kombinationen. In einer kürzlich durchgeführten Studie an 306 Kindern (im Alter bis zu 12 Jahren) wurde ein regelmäßiger Zyklus von inhaliertem Tobramycin (entweder mit oralem Ciprofloxacin oder Placebo) mit einer Behandlung nur dann, wenn nachgewiesen wurde, dass ein Kind mit Pseudomonas aeruginosa infiziert war, und zeigte, dass bei Kindern, die einen regelmäßigen Zyklus von inhaliertem Tobramycin (entweder mit oralem Ciprofloxacin oder Placebo) erhielten, seltener Pseudomonas aeruginosa im Sputum hatten. Im Studienbericht wurde das Alter bereinigt und es wurde kein Unterschied in der Anzahl der Anzuchten von Pseudomonas aeruginosa aus den Proben zwischen den Gruppen gefunden, noch gab es einen Unterschied in der Zeitspanne, bis die Kinder ihre nächste Lungeninfektion hatten.</p> <p>Author's Conclusion: Die Qualität der Studien war moderat bis sehr niedrig, da es viele sehr kleine Studien gab und einige auch bereits sehr alt sind. Die Therapien sind sehr unterschiedlich, so dass eine Metaanalyse nur für wenige Optionen möglich war</p>
Methodical Notes		
Funding Sources:		

COI:**Study Quality:****Heterogeneity:****Publication Bias:****Notes:**

Systematischer Review

Langton Hewer, Simon C et al. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 4. CD004197. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review von RCTs</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register</p> <p>Search period: bis 10 October 2016</p> <p>Inclusion Criteria: RCTs mit CF-Patienten und PA-Nachweis</p>	<p>Population: CF-Patienten jeden Alters mit PA Nachweis</p> <p>Intervention: Wir verglichen Kombinationen von inhalativen, oralen oder intravenösen Antibiotika mit Placebo, der üblichen Behandlung oder anderen Kombinationen von inhalativen, oralen oder intravenösen Antibiotika</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results:</p> <p>Author's Conclusion: Wir haben festgestellt, dass vernebelte Antibiotika, allein oder in Kombination mit oralen Antibiotika, bei frühen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa besser sind als keine Behandlung. Die Eradikation kann bis zu zwei Jahre andauern. Es gibt keine ausreichenden Belege dafür, ob antibiotische Strategien zur Eradikation von Pseudomonas aeruginosa im Frühstadium die Mortalität oder Morbidität verringern, die Lebensqualität verbessern oder im Vergleich zu Placebo oder der Standardbehandlung mit unerwünschten Wirkungen verbunden sind. Insgesamt kann man noch nicht sagen, welche Antibiotikastrategie für die Eradikation einer frühen Pseudomonas aeruginosa-Infektion bei Mukoviszidose verwendet werden sollte.</p>	

Exclusion Criteria: Cross-over-Studien; quasi-randomisierte Studien und Studien mit historischen Kontrollen			
Methodical Notes			
Funding Sources:			
COI:			
Study Quality: Wurde von den Autoren nach GRADE mit moderate bis sehr niedrig bewertet			
Heterogeneity:			
Publication Bias:			
Notes: systematischer Review			

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 21 Bewertung(en)

Blanchard, A. C. et al. Effectiveness of a stepwise Pseudomonas aeruginosa eradication protocol in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 16. 395-400. 2017		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: Retrospektive Studie Number of Patient: 128	Intervention: 3-Schritte-Protokoll: 28 Tage Tobramycin Inhalation, bei nicht erfolgreicher Eradikation ein zweiter Zyklus Tobramycin und bei immer noch nicht erfolgreicher Eradikation i.v. Therapie über 14 Tage Comparison:	Primary: Pseudomonas aeruginosa Kultur aus respiratorischem Material Secondary: Results: Der erste Schritt des AET-Protokolls führte zu den größten Ausrottungserfolgen. Nachfolgende Eradikationsversuche haben eine Erfolgsquote von unter 50 %. Prospektive Studien zu Eradikationsprotokollen für diese Population sind erforderlich, um die wirksamste Behandlungsstrategie zu ermitteln.

Recruitment Phase: 01/2010-12/2015 Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Author's Conclusion:
--	-----------------------------

Methodical Notes

Funding Sources:

COI: Angegeben: keine

Randomization: keine

Blinding: keine

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

retrospektive Studie

Bulitta, J. B. et al. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 54. 1275-82. 2010

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: offen, Einmal-Dosis, monozentrisch, Parallelgruppe Number of Patient: 8 CF-Patienten und 7 gesunde Probanden	Intervention: Ceftazidim Einmaldosis 1-3 g Comparison:	Primary: Unterschied Ceftazidim mg/L im Blut nach 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min und 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12 h bei CF-Patienten versus gesunde Probanden; Vergleich anhand verschiedener Body Size Modelle Secondary: Results: "In CF-Patienten Peak Konzentration 2x höher, Gesamt-Clearance 19% niedriger, Halbwertszeit 24% kürzer vs. gesunde Probanden; Die Unterschiede bilden sich besser ab durch die Unterschiede in der fettfreien Körpermasse der Patienten als im gesamten Körpergewicht." "

Recruitment Phase:		Author's Conclusion:
Inclusion Criteria: Plasmaproben von CF-Patienten aus dem Jahr 1986		
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"4

Abwertung wegen veraltetem Studienmaterial von 1986, Ernährungszustand nicht vergleichbar, Patientenkollektive nicht klar charakterisiert"

Limitierung: kein Matching der demografischen Daten von CF-Patienten und gesunden Probanden, Plasmaproben sind von 1986 und Ergebnisse damaliger CF-Patienten sind nicht unbedingt übertragbar auf heutige CF-Patienten, die einen besseren Ernährungszustand haben, Nierenfunktion wurde nicht mit einbezogen

Douglas, T. A. et al. Acquisition and eradication of P. aeruginosa in young children with cystic fibrosis. Eur Respir J. 33. 305-11. 2009

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: prospektive unkontrollierte Studie Number of Patient: 26 Recruitment Phase: Inclusion Criteria:	Intervention: Pseudomonas-Eradikationstherapie: intravenös über 2 Wochen (Ticarcillin/Clavulansäure mit Tobramycin oder Ceftazidim mit Tobramycin) zusammen mit einer anschließenden Tobramycin-Inhalation (2 x 80 mg) in Kombination mit Ciprofloxacin über 1 Monat Comparison:	Primary: Pseudomonas Kultur aus BAL nach 3 Monaten Secondary: Results: 77% und 88% Eradikationserfolg nach erstem und zweitem Zyklus Author's Conclusion: Eine Eradikation der Pseudomonas aeruginosa-Infektion ist bei Kleinkindern mit Mukoviszidose bis zu 5 Jahre lang mit einer kombinierten i.v., oralen und vernebelten Antibiotikatherapie möglich und geht 12 Monate nach der Eradikation mit einem Rückgang der Lungenentzündung einher.

Patienten unter 6 Jahren, bei denen PA primär in der BAL nachweisbar war

Exclusion Criteria:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

prospektive Interventionsstudie

Emerson, J. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 34. 91-100. 2002

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: n/a

Study type: Epidemiologische Studie

Number of Patient:

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria:

Exclusion Criteria:

Intervention:

Comparison:

Primary:

Secondary:

Results:

Author's Conclusion:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:**Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

Frederiksen, B. et al. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 23. 330-5. 1997

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention:	Primary:
Study type: Kohortenstudie	Comparison:	Secondary:
Number of Patient: 48		Results: Nur 16 % der behandelten Patienten entwickelten nach 3 1/2 Jahren eine chronische PA-Infektion, verglichen mit 72 % der Kontrollpatienten (Kaplan-Meier-Schätzung, $P < 0,005$, Log-Rank-Test). Dies bedeutet, dass eine aggressive Behandlung eine chronische PA-Infektion bei 78 % der Patienten über 3 1/2 Jahre verhinderte oder verzögerte. Darüber hinaus hielt die aggressive Behandlung die Lungenfunktion (forcierte Vitalkapazität und forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde in Prozent der vorhergesagten Werte) während des Jahres nach der Aufnahme aufrecht oder erhöhte sie im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der die Lungenfunktion abnahm ($P < 0,01$, Mann-Whitney-Test).
Recruitment Phase:		Author's Conclusion: Obwohl einige der behandelten Patienten schließlich eine chronische PA-Infektion entwickelten, hatten diese Patienten zu Beginn der chronischen PA-Infektion eine deutlich bessere Lungenfunktion als die Kontrollpatienten ($P < 0,001$, Mann-Whitney-Test). Bei der Analyse der verschiedenen Schritte des intensiven Drei-Stufen-Protokolls zeigte sich ein Trend, der darauf hindeutet, dass eine dreimonatige hochdosierte Behandlung mit Colistin-Inhalation und oralem Ciprofloxacin die besten Ergebnisse in Bezug auf den Aufschub oder die Verhinderung einer chronischen PA-Infektion erbrachte ($P < 0,05$).
Inclusion Criteria:		
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:**

Dropout Rate/ITT-Analysis:**Notes:**

Kohortenstudie

Gibson, R. L. et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 167. 841-9. 2003

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie</p> <p>Number of Patient: 98</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Alter, 6 Monate oder mehr und weniger als 6 Jahre; Diagnose von Mukoviszidose; und eine historische oropharyngeale (OP) Kultur, die innerhalb von 2 Wochen bis 12 Monaten vor dem Screening positiv auf Pa ist</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Pa-Dichte in der BAL vom Ausgangswert bis zum Tag 28. Die Häufigkeit der Pa-Eradikation in den unteren Atemwegen, definiert als Pa-negative lobäre BAL-Kultur am Tag 28, wurde ebenfalls untersucht (Nachweisgrenze: 20 koloniebildende Einheiten [KBE]/ml).</p> <p>Secondary: Zu den Sicherheitsendpunkten gehörten unerwünschte Ereignisse, Veränderungen der Nierenfunktion und der Hörschärfe, Tobramycin-Serumkonzentrationen, das Auftreten von Bronchospasmen oder akuter Atemnot sowie die Isolierung von Tobramycin-resistenten Pa aus den unteren Atemwegen.</p> <p>Results: Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand in der Verringerung der Pa-Dichte; bei 8 von 8 Patienten der aktiven Gruppe wurde am Tag 28 kein Pa mehr festgestellt, bei 1 von 13 Patienten der Placebogruppe dagegen schon. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich klinischer Indizes, Entzündungsmarkern oder dem Auftreten unerwünschter Ereignisse festgestellt. Im Zusammenhang mit der aktiven Behandlung wurden keine Anomalien des Serumkreatinins oder der Audiometrie und keine Episoden eines signifikanten Bronchospasmus beobachtet.</p> <p>Author's Conclusion: Wir kommen zu dem Schluss, dass eine 28-tägige Inhalationslösung von Tobramycin in einer Dosierung von 300 mg zweimal täglich sicher und wirksam ist, um die Pa-Dichte in den unteren Atemwegen bei Kleinkindern mit zystischer Fibrose deutlich zu verringern.</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:**

Notes:

doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, randomisierte Studie

Hansen, C. R. et al. Early aggressive eradication therapy for intermittent Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. J Cyst Fibros. 7. 523-30. 2008

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Auswertung über bis zu 15 Jahre</p> <p>Number of Patient: 146 (Kopenhagen)</p> <p>Recruitment Phase: 1989-2003</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit Erstinfektion/intermittierender Infektion mit Pseudomonas aeruginosa</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Copenhagen Model, also inhalatives Colistin mit Ciprofloxacin (oral) über 3 Wochen bzw. 3 Monate</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Pseudomonas Kultur</p> <p>Secondary: Resistenzentwicklung</p> <p>Results: Bei 80% der behandelten Patienten konnte durch die Behandlung eine chronische PA-Infektion über 15 Jahre verhindert werden. Es wurden keine Colistin Resistenzen festgestellt, aber 4% Resistenzen gegen Ciprofloxacin; sowohl 3 Wochen als auch 3 Monate waren effektiv hinsichtlich PA-freien Intervallen</p> <p>Author's Conclusion: Die Behandlung einer intermittierenden P. aeruginosa-Besiedlung bei CF-Patienten mit Colistin und Ciprofloxacin kann bis zu 80 % der Patienten vor einer chronischen Infektion schützen. vor der Entwicklung einer chronischen Infektion für bis zu 15 Jahre schützen. Eine positive Kultur unmittelbar nach der Behandlung des allerersten Isolats ist ein starker Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Infektion. Wir fanden keine Colistin-Resistenz und nur eine minimale Ciprofloxacin-Resistenz</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

retrospektive Auswertung über bis zu 15 Jahre

Hennig, S. et al. Population pharmacokinetics of tobramycin in patients with and without cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet. 52. 289-301. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: n/a Study type: Pharmakokinetikstudie Number of Patient: Recruitment Phase: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: Comparison:	Primary: Secondary: Results: Author's Conclusion:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

Hewer, S. C. L. et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 8. 975-986. 2020

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: multizentrische, parallel group, offene, randomisierte, kontrollierte Studie Number of Patient:	Intervention: 14 Tage lang intravenöses Ceftazidim in einer Dosierung von 50 mg/kg dreimal täglich (maximal 3 g pro Dosis) und intravenöses Tobramycin in einer Dosierung von 10 mg/kg einmal täglich	Primary: Eradikation von P aeruginosa aus Atemwegsproben Secondary: FEV1, Sauerstoffsättigung, BMI, Anzahl Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte Results: Zwischen dem 5. Oktober 2010 und dem 27. Januar 2017 wurden 286 Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung zugewiesen: 137 auf intravenöse Antibiotika und 149 auf orale Antibiotika. 55 (44 %) von 125 Teilnehmern in der intravenösen Gruppe und 68 (52 %) von 130 Teilnehmern in der oralen Gruppe erreichten das primäre Ergebnis. Bei den Teilnehmern, die nach dem Zufallsprinzip der intravenösen Gruppe zugeteilt wurden, war die Wahrscheinlichkeit, dass das primäre Ergebnis erreicht wurde, geringer, obwohl der Unterschied zwischen den

<p>286</p> <p>Recruitment Phase: 10/2010 - 01/2017</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit einer kürzlich erfolgte Isolierung von <i>P. aeruginosa</i> aus einem Hustenabstrich, Sputum (spontan oder induziert) oder einer bronchoalveolären Lavage</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>(maximal 660 mg/Tag)</p> <p>Comparison: 12 Wochen Behandlung mit oralem Ciprofloxacin in einer Dosierung von 20 mg/kg (maximal 750 mg) zweimal täglich</p>	<p>Gruppen statistisch nicht signifikant war (relatives Risiko 0-84, 95% CI 0-65-1-09; p=0-18). 11 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei zehn (8 %) von 126 Teilnehmern in der Gruppe mit intravenösen Antibiotika auf, 17 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 12 (8 %) von 146 Teilnehmern in der Gruppe mit oralen Antibiotika.</p> <p>Author's Conclusion: Im Vergleich zur oralen Therapie führte die intravenöse Antibiotikatherapie bei einem größeren Anteil der Patienten mit zystischer Fibrose nicht zu einer nachhaltigen Eradikation von <i>P. aeruginosa</i> und war teurer. Obwohl in der intravenösen Gruppe während der Nachbeobachtung weniger Krankenhausaufenthalte zu verzeichnen waren als in der oralen Gruppe, ergibt sich daraus kein Vorteil gegenüber der oralen Behandlung, da die intravenöse Eradikation häufig einen Krankenhausaufenthalt erfordert. Diese Ergebnisse sprechen nicht für den Einsatz intravenöser Antibiotika zur Eradikation von <i>P. aeruginosa</i> bei Mukoviszidose.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme.

COI:

Randomization: ja

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b RCT guter Qualität

Kenny, S. L. et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 1. e000021. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Auswertung</p>	<p>Intervention: Colistin-Inhalation mit Ciprofloxacin (oral) oder intravenöse Antibiotikatherapie oder diverse Kombinationen aus inhalativen Antibiotika mit oralem Antibiotikum, einmal keine Therapie</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Zeit bis zur Reinfektion</p> <p>Secondary: FEV1</p> <p>Results: 79% Eradikationserfolg bei den behandelten Patienten; Zeit bis zur Reinfektion 43 Monate; kein signifikanter Unterschied in der FEV1 nach 12 Monaten</p>

<p>Number of Patient: 20 erwachsene CF-Patienten</p> <p>Recruitment Phase: 1999-2012</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Author's Conclusion: Eine aggressive AET bei Neuinfektionen mit <i>P. aeruginosa</i> bei Erwachsenen ist bei der Mehrzahl der Patienten erfolgreich und hat eine ähnliche Wirksamkeit wie die in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe berichtete Wirksamkeit.</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

retrospektive Auswertung

Latzin, P. et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 7. 142-6. 2008

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: prospektive multizentrische Interventionsstudie</p> <p>Number of</p>	<p>Intervention: Antibiotika-Kombinationen Meropenem/Tobramycin (MER) versus</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: FEV1</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Einhundertachtzehn Patienten (59/59) wurden mit folgenden Indikationen in die Studie aufgenommen: Erstinfektion mit <i>P. aeruginosa</i> (n=6), akute Lungenexazerbation (n=34) und Suppressionstherapie bei chronischer <i>P. aeruginosa</i>-Besiedlung (n=78). Beide Behandlungen verbesserten die Lungenfunktionswerte, die bakterielle Sputumbelastung und die CRP-Werte, wobei keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurden.</p>

Patient: 118 Recruitment Phase: Juni 1997 bis September 1999 Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Ceftazidim/Tobramycin (CEF) Author's Conclusion: Die intravenöse Antibiotikatherapie bei Mukoviszidose-Patienten mit Meropenem/Tobramycin ist hinsichtlich der Lungenfunktion, der mikrobiologischen Sputumbelastung und des systemischen Entzündungsstatus ebenso wirksam wie Ceftazidim/Tobramycin. Die hepatobiliäre Funktion sollte während der IV-Behandlung sorgfältig überwacht werden, was bei CF-Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung wichtig sein kann.	Bei Patienten in der Meropenem/Tobramycin-Gruppe wurde ein signifikant höherer Anstieg der alkalischen Phosphatase ($p < 0,0001$) beobachtet.
---	---	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI: nein

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

prospektive multizentrische Interventionsstudie

Munck, A. et al. Genotypic characterization of Pseudomonas aeruginosa strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol.* 32. 288-92. 2001

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: rct Number of Patient: 19 Recruitment Phase:	Intervention: Behandlung mit einer Kombination aus intravenösem Beta-Lactam Tobramycin, gefolgt von vernebeltem Colistin, als PA erstmals bei Patienten mit Mukoviszidose isoliert wurde. Comparison:	Primary: Secondary: Results: Alle Patienten erkrankten innerhalb von 3-25 Monaten während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit erneut an PA. Vierzehn Patienten erwarben einen neuen PA-Stamm mit einem anderen genotypischen Profil, was auf eine neue Kontaminationsquelle schließen lässt. Fünf Patienten wiesen zwei PA-Isolate mit identischem Genotyp auf, was entweder auf eine frühere unentdeckte Atemwegskolonisation oder eine anhaltende Kontaminationsquelle in der Umwelt schließen lässt. Author's Conclusion:

**Inclusion
Criteria:**

**Exclusion
Criteria:**

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

Noah, T. L. et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and Pseudomonas. *Pediatr Pulmonol.* 45. 281-90. 2010

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

**Evidence
level: 2**

Study type:
RCT, open-
label

**Number of
Patient: 15**

**Recruiting
Phase:**

**Inclusion
Criteria:**
Kinder mit
CF und
kürzlichem

Intervention: 4 Wochen
Tobramycin inhalativ

Comparison: 2 Wochen
Ceftazidime und Tobramycin
intravenös (oder Ciprofloxacin
oral, wenn kein Zugang gelegt
werden konnte)

Primary: Neutrophile in BAL

Secondary: Bakterienzahl und andere Inflammationsmarker

Results: die Bakterienzahl nahm bei beiden Gruppen ab; die Inflammationsparameter sanken in der systemisch behandelten Gruppe stärker ab: -7% Neutrophile in der systemisch behandelten Gruppe vs. + 5,4% in der Gruppe mit inhalativem Tobramycin (aber nicht statistisch signifikant). Gesamtzellen waren in der systemisch behandelten Gruppe signifikant niedriger. Bakteriendichte war in beiden Gruppen zurückgegangen, aber es gab keinen sign. Unterschied zwischen den Gruppen.

Author's Conclusion: Bei klinisch stabilen Kindern mit Mukoviszidose führen systemische Antibiotika kurzfristig zu einem stärkeren Rückgang der Entzündung der unteren Atemwege als inhalative Antibiotika.

PA-Nachweis

**Exclusion
Criteria:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

RCT, open-label; sehr kleine Studie (n=15) - deshalb abgewertet zu 2

Proesmans, M. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. . . 2012**Population****Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 1**Study type:** RCT, open-label**Number of Patient:****Recruitment Phase:** August
2004–August 2010**Inclusion Criteria:** 0-18 Jahre;
Erst-/Neuinfektion mit PA**Exclusion Criteria:** chronische
Pseudomonas Infektion**Intervention:** Tobramycin Inhalation 28 Tage (TIS) vs. Colistin
Inhalation plus Ciprofloxacin oral 3 Monate (CC)**Comparison:****Primary:** PA Eradikation (Kultur aus respiratorischen Proben)**Secondary:** FEV1, IgG, BMI z-score**Results:** 79,3% Eradikation in der TIS-Gruppe; 89,7% in der CC-
Gruppe**Author's Conclusion:** Wir können schlussfolgern, dass CC und
TIS beide wirksam für die
sofortige Eradikation einer neuen Pa-Lungeninfektion sind, aber mit
hohen Rückfallraten innerhalb von 6 Monaten**Methodical Notes****Funding Sources:**

COI:**Randomization:** Blockrandomisierung**Blinding:** open-label**Dropout Rate/ITT-Analysis:** ITT und praktisch keine Drop-outs (1 in der TIS-Gruppe wechselte zur CC Gruppe)**Notes:**

single center open label prospective randomized trial.

Ratjen, F. et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros.* 18. 78-85.
 2019 Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7years of age with cystic fibrosis: The early study (2019)-->

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: doppelblinde, randomisiert, placebokontrollierte Studie Number of Patient: Recruiting Phase: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: Comparison:	Primary: Secondary: Results: Am 29. Tag waren 84,6 % der Patienten in der TOBI-Gruppe gegenüber 24,0 % in der Placebo-Gruppe Pa-frei ($p < 0,001$). Am Ende der Crossover-Periode waren 76,0 % der Patienten, die in den ersten 28 Tagen TOBI erhalten hatten, frei von Pa, verglichen mit 47,8 %, die zunächst Placebo erhalten hatten. Die unerwünschten Ereignisse entsprachen dem Sicherheitsprofil von TOBI, wobei es keine Unterschiede zwischen TOBI und Placebo gab. Author's Conclusion: Eine frühe Pa-Infektion kann bei jungen pädiatrischen Mukoviszidose-Patienten mit einer 28-tägigen TOBI-Behandlung durch Inhalationstherapie beseitigt werden, ohne dass eine systemische Antibiotikabehandlung erforderlich ist. Die Erfolgsquote war mit derjenigen bei älteren Kindern vergleichbar. Die Pa-Infektion muss frühzeitig erkannt und so schnell wie möglich behandelt werden, da eine kurze Verzögerung (ca. 1 Monat) bei der Einleitung der Behandlung zu einer erheblichen Verringerung der Erfolgsquote führt.

Methodical Notes**Funding Sources:** Die Studie wurde von der Novartis Pharma AG finanziert.**COI:** FR war als Berater für Novartis tätig.

MLM hat Forschungsgelder von Novartis erhalten und war in Beiräten für Novartis tätig.
 RM ist ein ehemaliger Mitarbeiter von Novartis.
 GA und NA sind Vollzeitmitarbeiter der Novartis Pharma A

Randomization:**Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

doppelblinde, randomisiert, placebokontrollierte Studie

Ratjen, F. et al. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 65. 286-91. 2010
Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 1

Study type: offene, randomisierte, multizentrische Studie

Number of Patient:**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:**

Patienten im Alter von 6 Monate oder älter mit bestätigter CF (klinische Anzeichen die auf Mukoviszidose hindeuten und ein Schweißchlorid >60 mEq/l durch quantitative Pilocarpin-lontophorese oder Genotyp mit zwei identifizierbaren Mutationen, die auf Mutationen, die auf

Intervention: Patienten mit Mukoviszidose (im Alter von ≥ 6 Monaten) mit einer frühen P aeruginosa-Infektion wurden 28 Tage lang mit TIS behandelt, die zweimal täglich mit dem PARI LC PLUS (PARI GmbH, Starnberg, Deutschland) Jet-Vernebler verabreicht wurde. Nach 28 Tagen wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder TIS abzusetzen (n=45) oder weitere 28 Tage TIS zu erhalten (n=43).

Comparison:

Primary: Der primäre Endpunkt war die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von P aeruginosa (beliebiger Stamm).

Secondary: Zu den sekundären Endpunkten gehörten der Anteil der Patienten, die 1 Monat nach Beendigung der Therapie frei von P aeruginosa-Infektionen waren, sowie Sicherheitsbewertungen.

Results: Die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von P aeruginosa (jeglicher Stamm) war in beiden Gruppen ähnlich. Insgesamt waren 93 % bzw. 92 % der Patienten einen Monat nach Ende der Behandlung frei von P aeruginosa-Infektionen, und 66 % bzw. 69 % waren bei der Abschlussuntersuchung in der 28-Tage- bzw. 56-Tage-Gruppe frei davon. Die TIS wurde gut vertragen.

Author's Conclusion: Die 28-tägige Behandlung mit TIS ist eine wirksame und gut verträgliche Therapie für frühe P aeruginosa-Infektionen bei Patienten mit Mukoviszidose.

Mukoviszidose hindeuten) und einer ersten oder frühen Infektion mit *P. aeruginosa* waren teilnahmeberechtigt.

Exclusion Criteria:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding: nein

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

offene, randomisierte, multizentrische Studie

Taccetti, G. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 67. 853-9. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: RCT, open-label</p> <p>Number of Patient: 105 Patienten in Gruppe A: inhaliertes Colistin/orales ciprofloxacin (arm A) und 118 in Gruppe B: Tobramycin inhalativ/oral ciprofloxacin (arm B)</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten über 1 Jahr mit Erst- oder Neuinfektion mit PA</p>	<p>Intervention: Colistin inhalativ plus Ciprofloxacin (oral)</p> <p>Comparison: Tobramycin inhalativ plus Ciprofloxacin (oral)</p>	<p>Primary: <i>P. aeruginosa</i> Eradikation, definiert als drei aufeinanderfolgende negative Kulturen innerhalb von 6 Monaten</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Es wurde keine Überlegenheit eines Regimes festgestellt: 62,8% Eradikation in der Colistin-Gruppe, 65,2% in der Tobramycin-Gruppe; in beiden Gruppen mehr <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>: OR 3.97, 95% CI 2.27 to 6.94, p=0.001) aber ohne Unterschied zwischen den Gruppen: OR 0.89, 95% CI 0.44 to 1.78, p=0.88</p> <p>Author's Conclusion: Keines der untersuchten Regimes war überlegen; die Behandlung war mit einer Erhöhung von <i>S. maltophilia</i> assoziiert.</p>

Exclusion Criteria:**Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

RCT, allerdings open-label

Treggiari, M. M. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 165. 847-56. 2011

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level: 1**

Study type:
multizentrische Studie

Number of Patient: 304

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria:

Kinder mit Mukoviszidose im Alter von 1-12 Jahren

Intervention: Die Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten (sechs 12-Wochen-Quartale) zwischen Dezember 2004 und Juni 2009 einem von vier Antibiotikaregimen zugewiesen. Die Teilnehmer, die nach dem Zufallsprinzip einer zyklischen Therapie zugewiesen wurden, erhielten 28 Tage lang Tobramycin-Inhalationslösung (300 mg BID) mit oralem Ciprofloxacin (15-20 mg/kg BID) oder oralem Placebo für 14 Tage in jedem Quartal.

Comparison:

Primary: Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation, die intravenöse Antibiotika erfordert, und der Anteil der Pa-positiven Kulturen.

Secondary:

Results: Die Intention-to-Treat-Analyse umfasste 304 Teilnehmer. Es gab keine Wechselwirkung zwischen den Behandlungen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Exazerbationsraten zwischen den Gruppen mit zyklischer und kulturbasierter Behandlung (Hazard Ratio [HR], 0,95, 95%CI, 0,54-1,66) oder Ciprofloxacin und Placebo (HR 1,45, 95%CI, 0,82-2,54). Die ORs für Pa-positive Kulturen im Vergleich zwischen der zyklischen und der kulturbasierten Gruppe waren 0,78 (95%CI, 0,49-1,23) und OR 1,10; 95%CI, 0,71-1,71) im Vergleich zwischen Ciprofloxacin und Placebo. Die unerwünschten Ereignisse waren in allen Gruppen ähnlich.

Author's Conclusion: Es wurde kein Unterschied in der Exazerbationsrate oder der Prävalenz der Pa-Positivität zwischen zyklischen und kulturbasierten Therapien festgestellt. Die Zugabe von Ciprofloxacin brachte keine Vorteile.

**Exclusion
Criteria:**

Methodical Notes

Funding Sources: Die Forschungsarbeiten für diesen Artikel wurden zum Teil von der Cystic Fibrosis Foundation unter der Zuschussnummer EPIC0K0, dem National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) und dem National Institute for Digestive Disorders and Kidney (NIDDK) unter der Zuschussnummer U01-HL080310 unterstützt, und das National Center for Research Resources (NCRR) Zuschussnummern ULI-RR025014-03, 1UL1-RR025744, 1UL1-RR025780, UL1-RR025005, UL1-RR0024979, UL1RR025747, UL1-RR025011, 1UL-RR024975, M01-RR02172. Studienmedikamente und -geräte wurden kostenlos von Novartis Pharmaceutical Corp. (Tobramycin-Inhalationslösung) und Bayer Healthcare AG (orales Ciprofloxacin und orales Placebo) zur Verfügung gestellt, Kompressoren und Vernebler von PARI Respiratory Equipment Inc.

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

multizentrische Studie

Valerius, N. H. et al. Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet. 338. 725-6. 1991

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 1

Study type: RCT

Number of Patient: 26

Recruiting Phase:

Inclusion Criteria:
Patienten, die noch nie eine Anti-Pseudomonas-Chemotherapie erhalten hatten

Exclusion Criteria:

Intervention: entweder keine Anti-Pseudomonas-Chemotherapie oder

Comparison: orales Ciprofloxacin und Inhalation von Colistin als Aerosol zweimal täglich über 3 Wochen

Primary:

Secondary:

Results: Während der 27 Monate der Studie wurde die Infektion mit Ps aeruginosa bei signifikant weniger behandelten als unbehandelten Probanden chronisch (2 [14%] vs. 7 [58%]; p kleiner als 0,05), und es gab signifikant weniger Ps aeruginosa-Isolate in Routine-Sputumkulturen in der behandelten Gruppe (49/214 [23%] vs. 64/158 [41%]; p = 0,0006).

Author's Conclusion: So kann eine chronische Besiedlung mit Ps aeruginosa bei Mukoviszidose durch frühzeitige Einleitung einer Anti-Pseudomonas-Chemotherapie verhindert werden.

Methodical Notes

Funding Sources:**COI:****Randomization:** ja**Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

RCT

Wang, Xinting et al. Population Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Solution in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. J Pharm Sci. 106. 3402-3409. 2017

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Studie</p> <p>Number of Patient: 145</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Diagnose Alter ab 6 Monaten</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Tobramycin Gabe</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: BMI Effekt</p> <p>Secondary: Sensitivitätsanalyse Populationsmodell für PK</p> <p>Results: Die relative Bioverfügbarkeit bei Patienten zwischen 6 Monaten und 7 Jahren stieg mit dem Alter durch eine lineare Beziehung an und wurde als Verhältnis zu derjenigen von Patienten über 7 Jahren modelliert. Die Simulation zeigte, dass die Steady-State-Konzentrationen von Tobramycin bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 Monaten und 6 Jahren niedriger sind als bei Patienten über 6 Jahren. Die systemische Exposition ist jedoch aufgrund der direkten Verabreichung am Ort der Infektion nicht aussagekräftig für die klinische Wirksamkeit. Die Eradikationsrate von <i>P. aeruginosa</i> und das Sicherheitsprofil bei Patienten unter 7 Jahren waren ähnlich wie bei Patienten, die älter als 6 Jahre sind.</p> <p>Author's Conclusion: Abschließend wurde ein Populations-PK-Modell für Tobramycin bei Mukoviszidose-Patienten im Alter von 6 Monaten bis 44 Jahren entwickelt und Kovariaten, die die PK von Tobramycin beeinflussen, identifiziert. Das Modell führte zu angemessenen Parameterschätzungen und hatte eine genaue Vorhersageleistung. Bei Patienten unter 7 Jahren nimmt die relative Bioverfügbarkeit mit dem Alter zu und stagniert danach.</p> <p>In Übereinstimmung mit der zunehmenden relativen Bioverfügbarkeit unter 7 Jahren zeigten Simulationen mit dem endgültigen Modell, dass die Tobramycinkonzentrationen nach der Inhalation von TOBI bei CF-Patienten im Alter von 6 Monaten bis 6 Jahren etwas niedriger sind als bei älteren Patienten und deutlich unter den zuvor festgelegten Sicherheitsschwellenwerten liegen. Die Eradikationsrate von <i>P. aeruginosa</i> und das Sicherheitsprofil bei Patienten unter 7 Jahren waren ähnlich wie bei Patienten, die älter als 6 Jahre sind, daher ist bei der</p>
--	---	--

Patientenpopulation unter 7 Jahren keine Dosisanpassung gerechtfertigt.

Methodical Notes

Funding Sources: Novartis Pharmaceuticals Corporation

COI: Alle Autoren sind derzeit Mitarbeiter der Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b retrospektive Studie

Wiesemann, H. G. et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 25. 88-92. 1998

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie</p> <p>Number of Patient: 22</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: entweder 80 mg b.i.d. von aerosolisiertem Tobramycin oder</p> <p>Comparison: Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten kurz nach Beginn der P. aeruginosa-Lungenkolonisation</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Zwei Patienten in der Tobramycin-Gruppe und sechs Patienten in der Placebo-Gruppe beendeten die Inhalation vor Ablauf der 12-monatigen Behandlungszeit. Anhand einer Lebenszeitanalyse war die Zeit bis zur Umwandlung von einer P. aeruginosa-positiven in eine P. aeruginosa-negative Atemwegskultur in der mit Tobramycin behandelten Gruppe signifikant kürzer als in der Placebogruppe ($P < 0,05$, Log-Rank-Test). Die Lungenfunktionsparameter und Entzündungsmarker veränderten sich in beiden Gruppen während der Behandlung nicht.</p> <p>Author's Conclusion: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Tobramycin-Inhalation eine Lungeninfektion durch P. aeruginosa bei Mukoviszidose-Patienten verhindern und/oder verzögern kann.</p>

Methodical Notes

Funding Sources:**COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

Placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 1 Bewertung(en)

Ronchetti, K. et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med.* 6. 461-471. 2018

Evidence level/Study Types**Population****Outcomes/Results****Evidence level:**

2

Number of patients / samples:124
Patienten, 200**Results:**

Author conclusions: Die Sputuminduktion ist im Hinblick auf den Erregernachweis dem Hustenabstrich überlegen, ermöglicht eine effektive Entnahme von Proben aus den unteren Atemwegen und ist ein glaubwürdiger Ersatz für die bronchoalveoläre Lavage bei symptomatischen Kindern. Eine beträchtliche Anzahl von Bronchoskopien könnte vermieden werden, wenn zuerst eine Sputuminduktion durchgeführt wird und die Erreger entsprechend behandelt werden.

Study type:
explorative
Diagnostikstudie
(prospektiv)**Reference standard:**BAL (Goldstandard);
Vergleich mit
Sputuminduktion und
Rachenabstrich**Validation:****Blinding:****Inclusion of clinical information:****Dealing with**

	ambiguous findings:	clinical
--	--------------------------------	-----------------

Methodical Notes**Funding Sources:** Health and Care Research Wales—Academic Health Science Collaboration and Wellcome Trust Institutional Strategic Support Fund**COI:****Notes:** explorative Diagnostikstudie

Schlüsselfrage:**06a Suppressionstherapie und Therapie bei pulmonaler Exazerbation - inhalative Suppressionstherapie****Inhalt: 6 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Chuchalin, A. 2007	1	randomisiert, kontrolliert, multinational, doppel-blind, multizentrisch
Clancy, J. P. 2013	1	RCT, doppelblind, Phase II
Geller, D. E. 2007	5	Phase 1, multizentrisch, offen, sequential-cohort, single-Dosis, Dosisescalation
Konstan, M. W. 2011	2	randomisiert, kontrolliert, open-label, multizentrisch
Littlewood, K. J. 2012	3	Meta-Analyse von 7 RCTs
Schuster, A. 2013	2	randomisiert, kontrolliert, Phase 3

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 6 Bewertung(en)

Chuchalin, A. 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. 9 Suppl 1. 21-31. 2007

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: randomisiert, kontrolliert, multinational, doppel-blind, multizentrisch Number of Patient: 247	Intervention: Tobramycinlösung (Bramitob; 300mg/4ml) inhaliert versus Comparison: Placebo (physiolog. Kochsalzlösung mit Chinin zur Maskierung des Geschmacks) über 24 Wochen in on-off-Modus mit je 4 Wochen Behandlung (on) und Aussetzen der Behandlung (off); Inhalation 2x täglich	Primary: FEV1 Secondary: Results: FEV1 war signifikant verbessert in der Tobramycingruppe; PA Dichte im Sputum verringert; In der Tobramycin-Gruppe war eine signifikante Gewichtszunahme zu verzeichnen. Keine signifikanten

<p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chron. PA älter als 6 Jahre; FEV1 zwischen 40 und 80% predicted; Tobramycin naiv</p> <p>Exclusion Criteria:</p>		<p>Unterschiede beim Hörtest (Ototoxizität) und in der Nephrotoxizität</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b randomisiert, kontrolliert, multinational, doppel-blind, multizentrisch

"RCT hoher Qualität mit hoher Teilnehmerzahl und klarem Ergebnis;

FEV1 ist der übliche Surrogatparameter, der ein Prädiktor für die Morbidität (und Mortalität) ist;

es wurde mit Placebo verglichen; die Patienten hatten nie zuvor Tobramycin inhaliert; die Compliance war überdurchschnittlich hoch; die Studie wurde in Osteuropa durchgeführt - möglicherweise sind deshalb die Unterschiede zwischen den Gruppen deutlicher als sie in Mitteleuropa gewesen wären.

"

Clancy, J. P. et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with Pseudomonas aeruginosa infection. Thorax. 68. 818-25. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: RCT, doppelblind, Phase II</p>	<p>Intervention: Einmal täglich 280mg Arikace, 560mg Arikace oder Placebo über 28 Tage (in den USA musste vorher eine Dose-escalation gemacht werden, da die FDA das gefordert hatte)</p>	<p>Primary: Safety-Parameter; Lungenfunktion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "kein signifikanter Unterschied in der generellen Häufigkeit von AEs zwischen Placebo- und Verumgruppen; kein Unterschied in der Audiologie und in Nieren-outcome; in der ""high-dose"" Arikace Gruppe traten mehr Fälle von</p>

<p>Number of Patient: 105</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chron. PA Infektion über 6 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison:</p> <p>Dysphonie auf. 5 Patienten brachen die Studie ab wegen AEs (nur 1 Placebo-Patient); AEs in der high-dose Gruppe, die als ""related to study drug"" eingestuft wurden: Husten, Übelkeit, Juckreiz (Pruritus), Tinnitus, Kopfschmerzen, pulm. Exazerbation, Müdigkeit (Fatigue), Laryngitis, Dysphonie, pharyngolaryngeale Schmerzen, verlangsamte Expiration, Rhonchus (rasselnde Atmung)</p> <p>FEV1: signifikante Steigerung der Lungenfunktion nach 28 Tagen Behandlung in der high-dose Gruppe im Vergleich zu Placebo; auch nach der off-Phase an Tag 56 blieb die signifikant bessere Lungenfunktion erhalten;</p> <p>PA-Dichte im Sputum war nach 28/56 Tagen in der high-dose Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe;</p> <p>CFQ-R: an Tag 28 berichteten 66,7% der Patienten der high-dose Gruppe Verbesserungen versus 36,1% in der Placebo-Gruppe (signifikanter Unterschied)</p> <p>Auch in der folgenden open-label extension wurden die Lungenfunktionsverbesserungen beibehalten "</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b RCT, doppelblind, Phase II

Es handelt sich um zwei Studien, eine in den USA und eine in Europa durchgeführt und gepoolt. Die Studie ist für die Safety Parameter ausreichend gepowert (20 Patienten pro Kohorte waren dafür berechnet); Auch für die Wirksamkeitsdaten ergaben sich signifikante Ergebnisse. Limitierend sind die Unterschiede in den europäischen und amerikanischen Patientenkollektiven. In zukünftigen Studien müssen auch Resistenzentwicklungen gegen Amikacin mit untersucht werden. Insgesamt gute Studienqualität.

Geller, D. E. et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol.* 42. 307-13. 2007

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

<p>Evidence level: 5</p> <p>Study type: Phase 1, multizentrisch, offen, sequential-cohort, single-Dosis, Dosisescalation</p> <p>Number of Patient: CF-Patienten ?6 Jahre, FEV1? 40%</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: 28-112 mg Tobramycin Inhalationspulver (TIP) vs. 300 mg Tobramycin Inhalationslösung (TIS)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Tobramycin Konzentration in Serum und Sputum nach 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 Stunden, Anwendungszeit, Serumchemie, akute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1), Nebenwirkungen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "Pharmakokinetik im Serum Dosis-abhängig und beide Gruppen vergleichbar, Pharmakokinetik im Sputum bei TIP stark variabel, Anwendungszeit TIP vs. TIS signifikant geringer, Serumchemie gleich unauffällig, FEV1-Abfall akut >10% in beiden Gruppen gleich (10-11%), Nebenwirkungen häufiger bei TIP"</p> <p>Author's Conclusion:</p>
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

Pharmakokinetikstudie, keine Bewertung

Konstan, M. W. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. J Cyst Fibros. 10. 54-61. 2011

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 2	Intervention: "112 mg TIP vs.	Primary: FEV1, P.a. im Sputum,
-----------------------------	---	---------------------------------------

<p>Study type: randomisiert, kontrolliert, open-label, multizentrisch</p> <p>Number of Patient: 553</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: ?6 Jahre, FEV1 25-75%, P.a. positiv innerhalb 6 Monate vor Studienbeginn</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison: 300 mg TIS 2x täglich über 3 x 28-Tage-Zyklen 3:2 Randimisierung (TIP versus TOBI Püber Pari LC Plus) "</p>	<p>Secondary: MIC, Antibiotika Bedarf, Hospitalisierungsrate, Inhalationsdauer, Patientenzufriedenheit</p> <p>Results: FEV1 Verbesserung vergleichbar in beiden Gruppen; P.a. Dichte im Sputum reduziert in beiden Gruppen, aber größere Reduktion in TIP-Gruppe und zum Studienende mehr P.a. negativ unter TIP vs. TIS; MIC vergleichbar erhöht im Verlauf; Anteil Patienten, die andere P.a. Antibiotika brauchten, war unter TIP signifikant höher, aber die Anzahl an Tagen der Antibiotika-Anwendung war vergleichbar in beiden Gruppen; Hospitalisierungsrate vergleichbar; signifikant mehr Patienten mit Nebenwirkungen unter TIP vs. TIS; Inhalationsdauer signifikant geringer mit TIP vs. TIS; Patientenzufriedenheit signifikant höher mit TIP, außer hinsichtlich der Nebenwirkungen (gleich); drop out höher mit TIP als mit TIS</p> <p>Author's Conclusion: hohe drop out Rate wegen Nebenwirkungen (hat mit Qualität wenig zu tun CS) aber kein Placebo, große Fallzahl.</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b

RCT; Placebogruppe nicht nötig, Vergleich mit Standardtherapie, Verblindung nicht möglich, deshalb dafür keine Abwertung, Drop-out>10% jedoch hohe Fallzahl, ansonsten gute Qualität

Littlewood, K. J. et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. J Cyst

Fibros. 11. 419-26. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Meta-Analyse von 7 RCTs</p> <p>Number of Patient: >2.000</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten (relativ heterogene Populationen, z.B. hinsichtlich des Alters, des FEV1, etc.)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: TIS (300 mg Tobramycin Lösung als TOBI und Bramitob), TIP (112 mg Tobramycin als Pulver), AZLI (75 mg Aztreonam Lösung) , Colistin (Colistimethat 80mg) vs.</p> <p>Comparison: Placebo bzw. Vergleichspräparat</p>	<p>Primary: FEV1 pred. nach 4 Wochen Behandlung</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die Network Meta-Analyse ergibt ähnliche Wirksamkeiten für alle verglichenen Antibiotika. Die AZLI-Studie wurde nicht mit in die Meta-Analyse einbezogen, da die beiden Arme einen unterschiedlichen "exposure" Status haben: die Patienten waren nicht Tobramycin-naiv, aber AZLI-naiv. Die Meta-Analyse berücksichtigt den Exposure-Status und wertet nur gleiche Studien zusammen aus.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources: Die Meta-Analyse wurde von Novartis finanziert. Vergleiche auch Cochrane-Review Ryan et al 2011: Der Cochrane-Review hatte aufgrund der großen Heterogenität keine Meta-Analyse durchgeführt.

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

"3a
Meta-Analyse, Abwertung bei Heterogenität der Studien und schlechter Vergleichbarkeit, unterschiedliche Therapien und Patientenkollektive"

Schuster, A. et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax. 68. 344-50. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: randomisiert, kontrolliert, Phase 3</p> <p>Number of Patient: 380</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chron. PA., ≥6 Jahre,</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: 24 Wochen Colobreathe Trockeninhalation (CDPI) vs.</p> <p>Comparison: 3 x 4-Wochenzyklen Tobramycin Inhalation Lösung (TIS)</p>	<p>Primary: Veränderung der FEV1, Empfindlichkeit der P.a. Isolate ggü. den Wirkstoffen, FVC, Nebenwirkungen, Compliance, Patientenzufriedenheit, QoL</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "Wirksamkeit vergleichbar (FEV1, FVC), Resistenzbildung höher unter TIS, Nebenwirkungen vergleichbar, aber mehr Husten, Rachenirritationen und abnormer Geschmack unter CDPI, QoL vergleichbar, aber Therapielast unter Colobreathe geringer und Anwendung leichter "</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b

RCT, Abwertung wegen open Label, keine Fallzahlberechnung, hohe drop out Rate
Vorbehandlung mit TIS (mind. 2 x 4 Wochenzyklen)

Schlüsselfrage:

06b Suppressionstherapie und Therapie bei pulmonaler Exazerbation - orale Suppressionstherapie

Inhalt: 5 Literaturstellen

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Bell, Scott C 2018	2	Review
Chmiel, James F 2014	5	Review aber nicht systematisch
Langan, Katherine M 2015	2	Review von aktuellen Leitlinien und klinischer Forschung
Remington, Tracey 2016	1	systematischer Review
VanDevanter, E. J. 2021	3	retrospektive Studie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 4 Bewertung(en)

Bell, Scott C et al. Bronchiectasis: Treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention. <i>Respirology</i>. 23. 1006-1022. 2018			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 2 Study type: Review Databases: PubMed Search period: 2003-2018 Inclusion Criteria: Definitionen und Management von	Population: Erwachsene und Kinder mit Bronchiektasen Intervention: Sollte bei klinisch stabilen Patienten mit Bronchiektasen eine Eradikation von Pseudomonas bei der ersten Isolierung erwogen	Primary: Exacerbation Secondary: Krankenhausaufenthalte Results: Author's Conclusion: In dieser Übersichtsarbeit wurde hervorgehoben, dass speziell für Patienten mit Bronchiektasen mehr Evidenz zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung erforderlich ist. Trotz einer wachsenden Zahl von Studienberichten, einschließlich neuer und neu entwickelter Antibiotika, mukolytischer Therapien und	

Lungenverschlechterungen; Ansätze zur Ausrottung der Infektion; Langfristige Behandlung zur Verringerung von Lungenexazerbationen.	werden? Wie ist das beste Vorgehen bei Pseudomonas Eradikation?	physikalischer Therapien, haben nicht alle neueren Studien die Einführung der spezifischen Therapie in der Klinik unterstützt. Ermutigend ist, dass das Ereignis der Bronchiektasen-Register zu einem besseren Verständnis der Prävalenz und des natürlichen Verlaufs der Bronchiektasen führt. Mehrere therapeutische Ansätze haben sich als sehr vielversprechend erwiesen.
Exclusion Criteria:	Comparison: Sollten Langzeit-Rotationsantibiotika eingesetzt werden?	

Methodical Notes

Funding Sources: S.C.B. wird durch ein Queensland Health Research Fellowship und seine Arbeit über Bronchiektasen durch einen NHMRC Project Grant (633235) und einen Medical Research Futures Fund Grant (APP1152249) unterstützt. J.S.E. erhält Zuschüsse von Novartis im Rahmen der Innovative Medicines Initiative (IMI 1, Framework 7), von den National Institutes of Health Research (UK) und dem Medical Research Council (UK) für Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Bronchiektasie, von der European Commission Innovative Medicines Initiative für inhalative Antibiotika bei Bronchiektasie und Mukoviszidose (IABC) und vom National Institute for Health Research (NIHR) für klinische Studien bei Bronchiektasie (I C LEAR).

COI: Hauptprüfer für klinische Studien, die von Aradigm und Rempex gesponsert werden, und erhielt Reisekostenerstattung, um auf konferenzbezogenen Symposien zu sprechen (Novartis und Gilead)

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

2b

Chmiel, James F et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections. Ann Am Thorac Soc. 11. 1120-9. 2014

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 5 Study type: Review aber nicht systematisch Databases: n.a.	Population: n.a. Intervention: Antibiotikabehandlung der Infektion Untersuchung des Lungenbioms	Primary: Mikrobiom der Lunge bei CF-Patienten Secondary: Lungenfunktion FEV1 Results: Mikrobiom der Lunge bei CF-Patienten: Diversität des Bioms steigt mit dem Alter der Patienten, es besteht aus vielen verschiedenen Dutzenden Spezies, Antibiotikaeinnahme reduziert die Diversität	n.a.

Search period: n.a.	Behandlung einer MRSA-Infektion	Author's Conclusion: Durch die häufige Einnahme von Antibiotika bei CF-Patienten wird das Lungenbiom mit bisher unbekanntem Konsequenzen beeinflusst. Die Mechanismen müssen weiter erforscht werden, da die Behandlung von Infektionen der Lunge weiterhin ein Eckpfeiler der Behandlung von CF-Patienten bleiben wird.
Inclusion Criteria: CF-Patienten mit verschiedenen Infektionen der Lunge	Behandlung von Infektionen mit gram-negativen Bakterien mithilfe von inhalierten Antibiotika	
Exclusion Criteria: n.a.	Comparison: n.a.	

Methodical Notes

Funding Sources: National Institutes of Health grant P30-DK27651
U.S. Cystic Fibrosis Foundation.

COI: n.a.

Study Quality: n.a.

Heterogeneity: n.a.

Publication Bias: n.a.

Notes:

a, nicht systematischer Review

Langan, Katherine M et al. Managing Pseudomonas aeruginosa respiratory infections in cystic fibrosis. Curr. Opin. Infect. Dis. 28. 547-56. 2015

Evidence

level/Study P - I - C Types

Outcomes/Results

Literature References

Evidence level: 2	Population: CF-Patienten	Primary: Eradikationstherapie	
Study type: Review von aktuellen Leitlinien und klinischer Forschung	Intervention:	Secondary: Behandlung einer chronischen PA Infektion Behandlung einer akuten pulmonaren Exazerbation	
Databases: keine Angaben	Comparison:	Results: Author's Conclusion: PA ist ein respiratorisches Schlüsselpathogen bei CF. Die Antibiotikatherapie fokussiert sich auf Eradikation, Behandlung einer chronischen Infektion und einer akuten pulmonaren Exazerbation. Es gibt gute Hinweise darauf, dass eine frühe Eradikationstherapie die Entwicklung einer chronischen Infektion verhindert, und dass inhalative Antibiotika zum Management einer chronischen Infektion nützlich sind. Trotzdem ist die Rolle von neuen inhalativen Antibiotika und den optimalen Behandlungsstrategien immernoch genauer zu bestimmen. Die Behandlung einer akuten pulmonaren	

<p>Search period: keine Angaben</p> <p>Inclusion Criteria: aktuelle Leitlinien und klinische Forschung zu PA Infektion</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Exazerbation, besonders das Auftreten von Multidrogenresistenz, bleibt weiterhin herausfordernd. Neue Therapeutika sind dringeng erforderlich.</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources: Australian National Health and Medical research council

COI: ein Autor nahm an einem Advisory Board Meeting von AstraZeneca, Pfizer, Merk-Sharp, Dohme teil

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

2b Review aber nicht systematisch

Remington, Tracey et al. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 7. CD005405. 2016

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.</p>	<p>Population: 256 Patienten, Erwachsene und Kinder mit CF</p> <p>Intervention:</p>	<p>Primary: Behandlung einer pulmonaren Exazerbation und Langzeitbehandlung von chronischen Infekten: jeweils CFQ-R und Lungenfunktion</p> <p>Secondary: Behandlung einer pulmonaren Exazerbation und</p>	<p>Hodson ME, Roberts CM, Butland RJA, Smith MJ. Lancet 1987;1(8527):235-7</p> <p>Richard DA, Nousia-</p>

<p>Search period: 08.07.2016</p> <p>Inclusion Criteria: Randomisierte oder quasirandomisierte kontrollierte Trials, die Dosen von oralen Antipseudomonas Antibiotika in Kombination mit inhalierten, oralen oder intravenösen Antibiotika, oder Placebo oder der gewöhnlichen Behandlung von pulmonaren Exazerbationen und Langzeitbehandlungen vergleichen</p> <p>Exclusion Criteria: n.a.</p>	<p>Behandlung einer pulmonaren Exazerbation mit einem oralen Antipseudomonas Antibiotikum für einen Monat oder kürzer</p> <p>Langzeitbehandlung einer chronischen Infektion, mit einem oralen Antipseudomonas Antibiotikum für mehr als einen Monat</p> <p>Comparison: n.a.</p>	<p>Langzeitbehandlung von chronischen Infekten: jeweils Gewicht, Zeit bis zur nächsten Exazerbation</p> <p>Results: Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen oralen Antipseudomonas Antibiotika und anderen Behandlungen im Bezug pulmonare Exazerbation oder Langzeitbehandlung gefunden werden.</p> <p>Die gilt für die Outcomeparameter FEV1, Quality of Life, adverse events und der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen.</p> <p>Author's Conclusion: Da die Behandlung einer chronischen Pseudomonas aeruginosa Infektion mit einer oralen Antibiotikagabe weder effektiver noch ineffektiver als eine alternative Behandlung ist, sollte die Entscheidung darüber nach klinischen Umständen des Individuums, der bekannten Effektivität von Medikamenten auf lokale Stämme und nach der individuellen Präferenz getroffen werden.</p>	<p>Arvanitakis S, Sollich V, Hampel BJ, Sommerauer B, Schaad UB. Pediatric Infectious Disease Journal 1997;16(6):572-8</p> <p>Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, Kraemer R, Hampel B. Pediatric Infectious Disease Journal 1997;16(6):106-11.</p> <p>Sheldon CD, Assoufi BK, Hodson ME. Respiratory Medicine 1993;87:587-93</p> <p>Wang CI, Inderlied CB, Armer C, Roldan MA, Osher AB. Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series 1988;74:R(c)19.</p>
<p>Methodical Notes</p>			
<p>Funding Sources: National Institute for Health Research, UK</p> <p>COI: keine</p> <p>Study Quality: n.a.</p> <p>Heterogeneity: n.a.</p> <p>Publication Bias: n.a.</p> <p>Notes: 1 a systematischer Cochrane Review</p>			

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 1 Bewertung(en)

VanDevanter, E. J. et al. The effect of oral and intravenous antimicrobials on pulmonary exacerbation recovery in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 20. 932-936. 2021		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: retrospektive Studie Number of Patient: 56 Recruiting Phase: Inclusion Criteria: CF-Erkrankung Teilnahme eICE-Studie Exclusion Criteria:	Intervention: Behandlung einer pulmonalen Exazerbation mit oralem Antibiotikum Comparison: Behandlung einer pulmonalen Exazerbation mit intravenösem Antibiotikum	Primary: Größe des ppFEV1-Abfalls Secondary: Results: Von 87 in Frage kommenden PEx von 56 Teilnehmern wurden 62 mit oralem Antibiotikum und 25 mit intravenösem Antibiotikum behandelt. Der durchschnittliche Abfall vom besten ppFEV1 bis zum Beginn der PEx-Behandlung betrug 11,0 [95%CI: 8,5, 13,5] mit ähnlichen Mittelwerten der Behandlungsgruppen (p=0,72). Teilnehmer, die mit intravenösem PEx behandelt wurden, sprachen im Durchschnitt um 0,72 [0,24, 1,20] ppFEV1/Tag besser an als Teilnehmer, die mit oralem Antibiotikum behandelt wurden und deren ppFEV1-Erholung minimal war. Viele Teilnehmer mit oralem Antibiotikum, die einen Rückgang von <10 ppFEV1 gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, neigten zu einer Verschlechterung oder zeigten keine Verbesserung des ppFEV1. Author's Conclusion: Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in dieser Kohorte die antimikrobielle Behandlung von Mukoviszidose-PEx durch orale Verabreichung weniger wirksam war als die intravenöse Verabreichung zur Verbesserung des ppFEV1 während der Behandlung.
Methodical Notes		
Funding Sources: COI: Randomization: Blinding: Dropout Rate/ITT-Analysis:		

Notes:

3a retrospektive Kohorten Studie

Schlüsselfrage:**06c Suppressionstherapie und Therapie bei pulmonaler Exazerbation - intravenöse Suppressionstherapie****Inhalt: 28 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aaron, S. D. 2005	1	rct
Adeboyeke, D. 2011	3	randomisiert, kontrolliert, prospektiv, parallel-Gruppen-Design; Single-centre; Open-label
Blumer, J. L. 2005	3	prospektiv, ein Teil RCT und ein Teil open-Label, multizentrisch
Burrows, J. A. 2007	3	retrospektive Fall-Kontroll-Studie
Elphick, H. E. 2014	3	Systematischer Review von 8 RCTs x
Falagas, M. E. 2009	4	Systematischer Review von 23 mikrobiologische Studien zur Empfindlichkeit von gram-negativen in Bezug auf Fosfomycin plus 6 klinische Studien (3 Kohortenstudien und 3 Fallbeschreibungen) zur Behandlung von MDR (multiple drug resistant) Keimen mit Fosfomycin
Hubert, D. 2009	3	randomisiert, multizentrisch, crossover
Hurley, M. N. 2012	3	retrospektive single-center Studie
Keays, T. 2009	3	retrospektive Diagnostikstudie
Legere, H. J., 3rd 2009	3	retrospektiv, monozentrisch
Madsen, V. 2004	2	Diagnostikstudie, single-center

Mayer-Hamblett, N. 2012	2	Kohortenstudie
McCaughey, G. 2012	4	diagnostische Studie, in vitro
Mikuniya, T. 2005	4	Grundlagenforschung an PA-Biofilmkulturen
Moskowitz, S. M. 2011	3	RCT mit Diagnostikaspekt
Nick, J. A. 2014	1	Fallkontrollstudie, retrospektiv, Sekundäranalyse aus RCT
Parkins, M. D. 2012	2	monozentrische Kohortenstudie
Remington, Tracey 2016	1	systematischer Review
Riethmueller, J. 2009	2	randomisiert, kontrolliert, crossover, multizentrisch
Roehmel, J. F. 2014	2	retrospektiv, monozentrisch und Fragebogen
Sanders, D. B. 2010	3	retrospektiv, Pat. zw. 2003 und 2006 deren Daten der Cystic Fibrose Foundation vorlagen
Smyth, A. R. 2014	1	Meta-Analyse von RCTs (Riethmüller 2001, Smyth 2005, Vic 1989, Whitehead 2002)
Smyth, A. 2005	1	doppel-blind, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch
Southern, K. W. 2012	1	Systematischer Review von 6 RCTs (5 in Meta-Analyse: Equi 2002, Clement 2006, Saiman 2003, Saiman 2010, Walter 2002; McCormack untersuchte unterschiedliche Dosierungen und konnte deshalb nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden)
Tascini, C. 2004	4	Experimentell und Fallserie
Thornton, J. 2005	4	Retrospektive, monozentrische (UK CF-Zentrum für Erwachsene) Studie
VanDevanter, D. R. 2010	4	retrospektive Fallkontrollstudie einer RCT
Whitaker, P. 2011	3	retrospektive Analyse

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 5 Bewertung(en)

Elphick, H. E. et al. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. . CD002007. 2014			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 3 Study type: Systematischer Review von 8 RCTs x Databases: Search period: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Population: Kinder und Erwachsene mit CF Intervention: Vergleich von IV-Therapie mit einem Antibiotikum Comparison: versus Kombinationstherapie mit diesem Antibiotikum und einem weiteren	Primary: primär: FEV1, Secondary: Keimdichte im Sputum, Nebenwirkungen Results: Es wurden in der Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie in Bezug auf Lungenfunktion oder Keimdichte gefunden. Author's Conclusion:	Costantini 1982; Huang 1982; Master 1997; McCarty 1988; McLaughlin 1983; Pedersen 1986; Smith 1999, Parry 1977
Methodical Notes			
Funding Sources: COI: Study Quality: Heterogeneity: Publication Bias: Notes:			

3a

systematischer Review von RCTs, Abwertung wegen einzelne RCTs schlechter Qualität, kleine Fallzahlen, nicht aktuelle Durchführung
Die zugrunde liegenden Studien sind von der Qualität her nicht gut; die Fallzahlen klein. Die meisten der Studien wurden in den 70er und 80er Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführt und sind von der Methodik her nicht mit heutigen Standards zu vergleichen.

Falagas, M. E. 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. 34. 111-20. 2009

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Systematischer Review von 23 mikrobiologische Studien zur Empfindlichkeit von gram-negativen in Bezug auf Fosfomycin plus 6 klinische Studien (3 Kohortenstudien und 3 Fallbeschreibungen) zur Behandlung von MDR (multiple drug resistant) Keimen mit Fosfomycin</p> <p>Databases:</p> <p>Search period:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: 33 Patienten in klinischen Studien (31 davon CF-Patienten) Sehr große Bandbreite an verschiedenen Patienten bei mikrobiologischen Studien; sehr wenige CF-Patienten darunter; bei klinischen Studien 4 der 6 Studien mit CF Patienten; diese hatten alle eine Infektion mit einem MDR Pseudomonas aeruginosa</p> <p>Intervention: 25 Patienten erhielten Fosfomycin in Kombination mit einem anderen Antibiotikum; 8 Patienten erhielten Fosfomycin als Monotherapie; i.v. oder p.o.</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: FEV1 und Verbesserung der Symptomatik</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "30 der 33 Patienten hatten einen guten klinischen Verlauf; von den drei übrigen (alle CF-Patienten) starben 2 nach der Fosfomycin-Behandlung und ein Patient musste die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen; aus dem Review ist nicht klar, ob das AE und die Todesfälle mit der Medikation in Zusammenhang stehen; die Autoren des Review schließen jedenfalls, dass Fosfomycin zur erfolgreichen Behandlung von Exazerbationen durch MDR-Pseudomonas in CF-Patienten geeignet ist ohne signifikante Nebenwirkungen zu produzieren.</p> <p>Die mikrobiologischen Studien zeigten dass weniger als ein Drittel der PA-Isolate empfindlich gegen Fosfomycin war. Die Autoren empfehlen Synergietestung für den Einsatz von Antibiotikakombinationen mit Fosfomycin. Die Autoren schreiben, dass bei Fosfomycin Monotherapie Resistenzbildung häufig ist, dies aber in den vorliegenden Studien nicht adressiert wurde."</p> <p>Author's Conclusion:</p>	

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:**Notes:**

"4

systematischer Review von Kohortenstudien und Fallbeschreibungen, Abwertung wegen niedriger Fallzahlen, keine Fallzahlberechnung für CF, nur wenig CF Patienten ohne Vergleich, keine Metaanalyse. Deshalb nach Diskussion Bewertung als Fallserie. "

Viele Studien mit dem Antibiotikum Fosfomycin wurden offenbar in Japan durchgeführt und in Japanisch veröffentlicht. Diese Studien wurden in den vorliegenden Review nicht einbezogen. Die Fallzahlen sind sehr gering. Die verschiedenen Publikationen geben sehr unterschiedliche MIC Werte für Fosfomycin an. Die Nebenwirkungen sind unklar berichtet. Es wurde lediglich eine Datenextraktion vorgenommen; eine Meta-Analyse erfolgte nicht.

Remington, Tracey et al. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 7. CD005405. 2016

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.</p> <p>Search period: 08.07.2016</p> <p>Inclusion Criteria: Randomisierte oder quasirandomisierte kontrollierte Trials, die Dosen von oralen Antipseudomonas Antibiotika in Kombination mit inhalierten, oralen oder intravenösen Antibiotika, oder Placebo oder der gewöhnlichen Behandlung von pulmonaren Exazerbationen und Langzeitbehandlungen vergleichen</p> <p>Exclusion Criteria: n.a.</p>	<p>Population: 256 Patienten, Erwachsene und Kinder mit CF</p> <p>Intervention: Behandlung einer pulmonaren Exazerbation mit einem oralen Antipseudomonas Antibiotikum für einen Monat oder kürzer Langzeitbehandlung einer chronischen Infektion, mit einem oralen Antipseudomonas Antibiotikum für mehr als einen Monat</p> <p>Comparison: n.a.</p>	<p>Primary: Behandlung einer pulmonaren Exazerbation und Langzeitbehandlung von chronischen Infekten: jeweils CFQ-R und Lungenfunktion</p> <p>Secondary: Behandlung einer pulmonaren Exazerbation und Langzeitbehandlung von chronischen Infekten: jeweils Gewicht, Zeit bis zur nächsten Exazerbation</p> <p>Results: Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen oralen Antipseudomonas Antibiotika und anderen Behandlungen im Bezug pulmonare Exazerbation oder Langzeitbehandlung gefunden werden.</p> <p>Die gilt für die Outcomeparameter FEV1, Quality of Life, adverse events und der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen.</p> <p>Author's Conclusion: Da die Behandlung einer chronischen Pseudomonas aeruginosa Infektion mit einer oralen Antibiotikagabe weder effektiver noch ineffektiver als eine alternative Behandlung ist, sollte die Entscheidung darüber nach klinischen Umständen des Individuums, der bekannten Effektivität von Medikamenten auf lokale Stämme und nach der individuellen Präferenz getroffen werden.</p>	<p>Hodson ME, Roberts CM, Butland RJA, Smith MJ. Lancet 1987;1(8527):235-7</p> <p>Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel BJ, Sommerauer B, Schaad UB. Pediatric Infectious Disease Journal 1997;16(6):572-8</p> <p>Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, Kraemer R, Hampel B. Pediatric Infectious Disease Journal 1997;16(6):106-11.</p> <p>Sheldon CD, Assoufi BK, Hodson ME. Respiratory Medicine 1993;87:587-93</p> <p>Wang CI, Inderlied</p>

CB, Armer C, Roldan MA, Osher AB. Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series 1988;74:R(c)19.

Methodical Notes

Funding Sources: National Institute for Health Research, UK

COI: keine

Study Quality: n.a.

Heterogeneity: n.a.

Publication Bias: n.a.

Notes:

1 a systematischer Cochrane Review

Smyth, A. R. et al. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. . Cd002009. 2014

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Meta-Analyse von RCTs (Riethmüller 2001, Smyth 2005, Vic 1989, Whitehead 2002)</p> <p>Databases:</p> <p>Search period:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten (Erwachsene und Kinder)</p>	<p>Population: 328 Patienten aus 4 Studien</p> <p>Intervention: einmal versus dreimal tägliche Gabe intravenöser Aminoglykoside bei pulmonaler Exazerbation (Def. nach Fuchs) bei CF-Patienten</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: FEV1 und Nebenwirkungen/ Toxizität</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die einmal tägliche Gabe von intravenösen Aminoglycosiden war bei ausreichender Power mit gleicher Wirksamkeit verknüpft wie die dreimal tägliche Gabe; die Toxizitätsdaten (Creatinin) sprachen zumindest bei Kindern eher für die einmal tägliche Gabe; in diesem Punkt müssen laut Autoren aber noch weitere Studien durchgeführt werden.</p> <p>Author's Conclusion:</p>	<p>Riethmüller 2001, Smyth 2005, Vic 1989, Whitehead 2002</p>

Exclusion Criteria:
Methodical Notes
Funding Sources:
COI:
Study Quality:
Heterogeneity:
Publication Bias:
Notes: 1a Meta-Analyse; wenig Heterogenität der Studien; die Studien sind nicht von schlechter Qualität Drei der vier RCTs waren nicht verblindet; allerdings ist dies bei dem Vergleich von einmal gegen dreimal täglich auch diskutabel. Die Studien haben nicht alle eine ITT Analyse veröffentlicht. Ein BIAS-Risiko kann insgesamt also nicht ganz ausgeschlossen werden; die Fallzahlen der Studien sind hoch - die Power reicht aus.

Southern, K. W. et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 11. CD002203. 2012			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1 Study type: Systematischer Review von 6 RCTs (5 in Meta-Analyse: Equi 2002, Clement 2006, Saiman 2003, Saiman 2010, Walter 2002; McCormack untersuchte unterschiedliche Dosierungen und konnte deshalb nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden) Databases: Search period: Inclusion Criteria: CF-Patienten (Kinder und Erwachsene, mit und ohne PA)	Population: 836 in den 6 eingeschlossenen Studien, 628 in den 5 Studien der Meta-Analyse Intervention: Azithromycin versus Placebo; 2-12 Monate Comparison:	Primary: primär: FEV1; verschiedene sekundäre Endpunkte und Sicherheits-Parameter Secondary: Results: Nach 6 Monaten war die FEV1 in der Azithromycin-Gruppe signifikant besser als in der Placebo-Gruppe. Der Einfluss einer chronischen Pa Infektion konnte nicht bestimmt werden, war aber im Vergleich zu anderen Publikationen nicht offensichtlich. Es gab ein reduziertes Risiko für S. aureus und ein reduziertes Risiko für zusätzliche orale Antibiotika. Bei iv Antibiotika-Therapien gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die McCormack-Arbeit untersuchte verschiedene Dosierungs-Regimes und zeigte "Equivalence" für tägliche/wöchentliche Gabe. Author's Conclusion:	

Exclusion Criteria:			
Methodical Notes			
Funding Sources:			
COI:			
Study Quality:			
Heterogeneity:			
Publication Bias:			
Notes:			
"1a syst. Review von RCT mit Meta-Analyse (5), homogene Gruppe" Die 6 eingeschlossenen Studien haben laut Einschätzung der Autoren ein geringes BIAS-Risiko bis gar kein BIAS-Risiko. Es wurden ursprünglich 10 Studien gefunden; bei 4 davon bestanden aber Bedenken wegen des BIAS-Risikos und deshalb wurden sie nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen. Die letztlich eingeschlossenen Studien waren dann auch sehr homogen und von hoher Qualität. Eine frühere Meta-Analyse von Florescu 2009 kommt zu einem anderen Ergebnis in Bezug auf den Einfluss der chron. PA-Infektion.			

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 19 Bewertung(en)

Aaron, S. D. et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Lancet. 366. 463-71. 2005		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: rct Number of Patient: 251 Recruitment Phase: Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chron. gram-neg. Bakterien und akuter pulmonaler Exazerbation	Intervention: i.v. Antibiotikatherapie basierend auf Resistenzprofil mit MCBT (multiple combination bactericidal antibiotic test) Comparison: vs. Standard Resistenztest	Primary: Zeit bis zur nächsten pulmonalen Exazerbation, Secondary: Therapieversagen Results: kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur nächsten pulmonalen Exazerbation oder in der Häufigkeit des Therapieversagens Author's Conclusion:

Exclusion Criteria:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b

Adeboyeke, D. et al. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 10. 25-30. 2011

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 3

Study type: randomisiert, kontrolliert, prospektiv, parallel-Gruppen-Design; Single-centre; Open-label

Number of Patient: 146

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: >16 Jahre; CF Patienten mit akuter Infekt-Exazerbation und chron. PA. PA = sensitiv gegenüber Ceftazidim und Tobramycin

Exclusion Criteria:

Intervention: Tobramycin (7 mg/kg Tagesdosis) und Ceftazidim (6 g Tagesdosis) 2x täglich versus 3x täglich über 10 Tage intravenös

Comparison: 3x täglich über 10 Tage intravenös

Primary: FEV1

Secondary: sekundär: Rate Therapieversager, Toxizität, Zeit bis zur nächsten Exazerbation

Results: Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich FEV1, Therapieversagen, Nephrotoxizität, Ototoxizität und Zeit bis zur nächsten Exazerbation; Patientenfragebogen ergab Präferenz des 2xtäglichen Regimes; Verträglichkeit: 8

Author's Conclusion:

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

3b

Kohortenstudie, Abwertung wegen unterpowerter Studie, open label, hohes Biasrisiko, Fragebogen retrospektive Erhebung

Es gibt einige Limitierungen: Die Studie ist für Equivalenz unterpower (dafür wären über 300 Patienten nötig gewesen), Tobramycin wurde in verhältnismäßig geringer Dosierung eingesetzt, da Zentrumsroutine, Behandlungsdauer ist mit 10 Tagen verhältnismäßig kurz, die Audiometrie wurde nur von 31 Patienten durchgeführt; der Patientenfragebogen wurde nur von 26 Patienten ausgefüllt. Auch, da das 3x tägliche Regime bei allen Patienten zeitlich zurücklag, ist ein Bias hier möglich. 89 Patienten standen für das follow-up zur Verfügung – für diese gibt es Daten zur Zeit bis zur nächsten Exazerbation, die aber retrospektiv erhoben wurden

Argument für das 2x-tägliche Regime ist die kürzere Dauer gegenüber 3x oder 1x Infusion pro Tag.

Blumer, J. L. 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. 128. 2336-46. 2005

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 3**Study type:** prospektiv, ein Teil RCT und ein Teil open-Label, multizentrisch**Number of Patient:** RCT n=102, open-Label n=19**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** CF-Patienten >5 Jahre mit chron. P.a. und akuter pulmonärer Exazerbation; open-Label: Ceftazidim-resistenter P.a.**Intervention:** Meropenem 40 mg - 2g/kg oder Ceftazidim 50 mg - 2 g/kg, beides in Kombination mit i.v. Tobramycin über 14 Tage oder früher/bis zum Ende der Behandlung**Comparison:****Primary:** FEV1 Responder (relative Verbesserung um mind. 15%),**Secondary:** Acute Change Score, Exazerbationsfreies Intervall im Vergleich zu den 3 Jahren vor der Studie, bakteriologischer Erfolg (mind. 2 log₁₀ Reduktion der Bakterienlast in colony-forming Units pro g Sputum)**Results:** "FEV1: signifikanter Therapieerfolg in allen Behandlungsgruppen, signifikanter Unterschied zugunsten Meropenem/Tobramycin im Vergleich zu Ceftazidim/Tobramycin; Acute Change Score: signifikante Verbesserung in allen Behandlungsgruppen; Exazerbationsfreies Intervall: kein signifikanter Unterschied zwischen den RCT-Gruppen; Bakterienlast: signifikante Reduktion in allen Gruppen, kein signifikanter Unterschied zwischen den RCT-Gruppen; Nebenwirkungen in allen Gruppen vergleichbar
"**Author's Conclusion:**

und/oder Burkholderia cepacia
Infektion

Exclusion Criteria:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b Abwertung bei teilweise open-label durchgeführter Studie und Unterschieden in der Aufteilung bei Kindern und Erwachsenen (Metro/Tobra= mehr Kinder und weniger Erwachsene, schwerer Bias)

Burrows, J. A. et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 6. 297-303. 2007

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 3

Study type: retrospektive Fall-Kontroll-Studie

Number of Patient: 150

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: Erwachsene CF-Patienten mit und ohne Beta-Laktam-Allergie

Exclusion Criteria:

Intervention: Korrelation von Beta-Laktam-Antibiotika-Allergien und Risikofaktoren

Comparison:

Primary: Fragebogen zu möglichen Risikofaktoren

Secondary:

Results: Patienten mit Allergie gegen Beta-Laktam-Antibiotika waren älter, die FEV1 war niedriger; es gab keinen Unterschied bei Geschlecht, CFTR-Status, IgE, Eosinophil Count; Patienten mit Allergie hatten signifikant mehr Antibiotika-Zyklen

Author's Conclusion:

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"3b
retrospektive Fall-Kontrollstudie"

Hubert, D. et al. Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother. 53. 3650-6. 2009

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 3

Study type:
randomisiert,
multizentrisch,
crossover

Number of Patient:
70

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria:
>8 Jahre, chron. P.a.
mit akuter
Exazerbation

Exclusion Criteria:

Intervention: Ceftazidim 200 mg/kg Gesamttagesdosis intermittierend (3x täglich 30 min) (SI) vs.

Comparison: kontinuierlich (23h Infusion) (CI), zusätzlich zu Tobramycin 10 mg/kg 1x täglich

Primary: FEV1,**Secondary:** Intervall bis nächste Antibiotika-Gabe nötig, QoL, CRP, Leukozyten, Leberenzyme, Kreatinin

Results: Bei Patienten mit resistenten P.a. FEV1 signifikant besser unter CI; FEV1 Verbesserung in ITT Population gleich, in PP-Population unter CI besser; Intervall bis zur nächsten Antibiotika-Gabe signifikant länger unter CI, kein signifikanter Unterschied in allen anderen Endpunkten, Patienten bevorzugten CI

Author's Conclusion:**Methodical Notes**

Funding Sources:**COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"3b

Abwertung bei zu geringer Fallzahl, nicht Placebo-kontrolliert "

es konnten nicht so viele Patienten eingeschlossen werden wie erwartet

Hurley, M. N. et al. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 11. 288-92. 2012

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 3**Study type:** retrospektive single-center Studie**Number of Patient:** Daten von 23 Patienten mit chronischem PA-Nachweis**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** Pädiatrische Patienten ohne weitere Altersangabe. Alle Patienten waren chronisch mit PA besiedelt, z.T. mit akuter Exazerbation.**Exclusion Criteria:****Intervention:** Die Daten der Patienten wurden bzgl. Konkordanz der Empfindlichkeit der PA-Isolate (voll empfindlich, teilweise empfindlich, voll resistent) und der verabreichten Antibiotikatherapie analysiert.**Comparison:****Primary:** FEV1, BMI, Zeit bis zur nächsten Exazerbation**Secondary:****Results:** Es zeigte sich bei der Auswertung von 103 Antibiotikazyklen bei 23 CF-Patienten innerhalb von 5 Jahren kein Unterschied im Einfluss der Antibiotikatherapie auf FEV1, BMI oder Zeit bis zur nächsten Exazerbation in Abhängigkeit von der Konkordanz der verabreichten Antibiotika und den Ergebnissen der Resistenztestung.**Author's Conclusion:****Methodical Notes**

Funding Sources:**COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

3b retrospektive Kohortenstudie mit heterogener Gruppe

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse eines Zentrums mit einer kleinen Anzahl von Patienten.

Legere, H. J., 3rd et al. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. J Cyst Fibros. 8. 418-24. 2009

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results**

Evidence level: 3

Study type: retrospektiv, monozentrisch

Number of Patient: 15

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: Patienten mit Hypersensibilisierung auf Antibiotika nach wiederholter Anwendung

Exclusion Criteria:

Intervention: schnelle i.v. Desensibilisierung

Comparison:

Primary: erfolgreiche Durchführbarkeit bei 52 Desensibilisierungen

Secondary:

Results: 100% Durchführbarkeit der Desensibilisierung

Author's Conclusion:

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:**

Dropout Rate/ITT-Analysis:**Notes:**

"3b
Fallkontrollstudie"

Mayer-Hamblett, N. et al. Initial Pseudomonas aeruginosa treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 47. 125-34. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Kohortenstudie</p> <p>Number of Patient: 282</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: 1-12 Jahre alt mit neu diagnostiziertem PA</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Gabe von initialen Antibiotika, dann 15 Monate intermittierende Erhaltungstherapie, vierteljährliche Kulturen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Eradikation,</p> <p>Secondary: PA-Auftreten</p> <p>Results: Fehlschlagen bei initialer Eradikation von PA ist verbunden mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko (HR:4.13; 95% Konfidenzintervall 1.28-13.32)</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

2b Kohortenstudie

Moskowitz, S. M. et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol.* 46. 184-92. 2011

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: RCT mit Diagnostikaspekt</p> <p>Number of Patient: 40 Patienten wurden randomisiert, 39 eingeschlossen</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Erwachsene und Kinder wurden in die Studie eingeschlossen. Eine Antibiotika-Therapie wurde auch durchgeführt, wenn die Patienten keine Exazerbation aufwiesen.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Semiautomated Broth Mikrodilution (MIC) verglichen mit Biofilm Empfindlichkeitstestung (BIC): Im Labor wurden die Empfindlichkeiten ermittelt und eine Antibiotikakombination daraus empfohlen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Primärer Outcome: P.aeruginosa Dichte im Sputum (cfu/g), am Ende verglichen mit der Dichte beim Screening; Sekundärer Outcome: FEV1 Änderung</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: 49% der Patienten hätte dieselben Antibiotika bekommen, wären sie in die andere Gruppe randomisiert worden. Meropenem war häufiger das geeignetste Antibiotikum als erwartet. Hauptschlussfolgerung der Autoren ist, dass es ausreichend gepowerte Studien braucht, um die Biofilmtestung bei Patienten mit chronischer P.a.Infektion und Exazerbation oder in klinisch stabilen jüngeren Patienten untersuchen.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b Abstufung bei fraglicher Standardisierung

Die Studie war als Pilotstudie angelegt und dementsprechend nicht gepowert Unterschiede beim primären Outcome signifikant zeigen zu können. Die eigentlich typische Kombination Ceftazidim/ Tobramycin kam auch in der konventionellen Gruppe nicht vor, was nahe legt, dass die konventionelle Vorgehensweise nicht die aktuelle Wirklichkeit abbildet. Es wird diskutiert, dass das Alter der Patienten eine entscheidende Rolle spielen könnte, da bei zunehmendem Alter und Resistenzentwicklung die Unterschiede nicht mehr so deutlich seien.

Nick, J. A. et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 11. 342-50. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Fallkontrollstudie, retrospektiv, Sekundäranalyse aus RCT</p> <p>Number of Patient: 263</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Ursprungsstudie: Cross-over Studie: 28 Tage: inhalieren von Tobramycin / Tobramycin +Azitromycin / Aztreonam /Aztreonam+Azitromycin</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Ursprungsstudie: Cross-over Studie: klinische Relevanz von inhaliertem Aztreonam gegenüber Tobramycin/ Azitromycin FEV1, Lungenfunktion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: gleichzeitige Einnahme von Azithromycin reduziert die Wirksamkeit von Tobramycin gegen PA; nicht jedoch die Wirksamkeit von Aztreonamlysin gegen PA</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b

Parkins, M. D. et al. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa. Chest. 141. 485-93. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type:</p>	<p>Intervention: Fehlgeschlagene Behandlung (definiert als Wechsel des Antibiotikums, Therapie-Verlängerung >20 Tage, Frühes Wiederauftreten der</p>	<p>Primary: Inzidenz von fehlgeschlagenen Exazerbationsbehandlungen sowie Risikofaktoren</p>

<p>monozentrische Kohortenstudie</p> <p>Number of Patient: 101</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF Patienten mit Exazerbation, behandelt mit parenteralen Antibiotika</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Symptome, FEV1 erreicht nicht wieder > 90% des Basiswertes)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Secondary:</p> <p>Results: Insgesamt bei 1/4 war die Behandlung initial nicht erfolgreich; Wechsel des AB: 6%; Therapieverlängerung: 6%; frühes Wiederkehren der Symptome 14%; Nicht-Wiedererreichen des Lungenfunktionsbasiswertes 15%; Risikofaktoren waren fortgeschrittene Lungenerkrankung, enterale Ernährung, CF related Diabetes und CF Lebererkrankung</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b

RIETHMUELLER, J. ET AL. Continuous vs thrice-daily ceftazidime for elective intravenous antipseudomonal therapy in cystic fibrosis. Infection. 37. 418-23. 2009

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 2

Study type: randomisiert, kontrolliert, crossover, multizentrisch

Intervention: Ceftazidim 200 mg/kg in 3 Dosen plus Tobramycin 10 mg/kg i.v. Infusionspumpe 30 min vs. Ceftazidim 100 mg/kg über 24 h Infusion plus Tobramycin 10 mg/kg i.v. Infusionspumpe 30 min

Primary: Ansprechen hinsichtlich Blutwerte und P.a. Dichte ,

Number of Patient: 56	Comparison:	Secondary: FEV1, Körpergewicht
Recruitment Phase:		Results: kein signifikanter Unterschied mit den beiden Therapieregimes
Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chron. PA ohne Exazerbationen, 5-37 Jahre		Author's Conclusion:
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

2b

Abwertung wegen hohem drop out, fehlende Fallzahlberechnung

Roehmel, J. F. et al. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 13. 205-11. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: retrospektiv, monozentrisch und Fragebogen Number of Patient: 100 Recruitment Phase: Inclusion Criteria: IV- Gabe von	Intervention: 3 Gruppen:1. Alle Pat., welche am Zentrum in Behandlung; 2. 5 Jahre kontinuierlich am Zentrum in Behandlung; schon lebenslang am Zentrum in Behandlung, Comparison:	Primary: HRPAs=Hypersensitive reactions to parenterally administered antibiotics Secondary: Results: 3205 Antibiotika- Gaben mit 185 HRPAs, bei 65% Therapiewechsel. HRPAs tritt in 84% der Fälle an Tag 1-4 auf. Dauer der PA- Besiedelung ist ein signifikantes Risiko für HRPAs.

Antibiotika mit hypersensitiver Reaktion auf parenteral verabreichte Antibiotika	Author's Conclusion:
Exclusion Criteria:	

Methodical Notes
Funding Sources:
COI:
Randomization:
Blinding:
Dropout Rate/ITT-Analysis:
Notes: 3b EBM

Sanders, D. B. et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. Am J Respir Crit Care Med. 182. 627-32. 2010		
Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type: retrospektiv, Pat. zw. 2003 und 2006 deren Daten der Cystic Fibrose Foundation vorlagen Number of Patient: 8479 Recruitment Phase: Inclusion Criteria: >6 Jahre, , Pat. zw. 2003 und 2006 deren Daten der Cystic Fibrose Foundation vorlagen und welche mit intravenöser antibiotika Therapie bei mindestens einer Exacerbation behandelt wurden Exclusion Criteria:	Intervention: FEV1 6 Monate vor der intravenösen Antibiotika -Therapie bei Exacerbation und 3 Monate später Comparison:	Primary: FEV1 3 Monate später erreicht 90% des Wertes von 6 Monate vor der intravenösen Antibiotika -Therapie bei Exacerbation? Secondary: Results: 25% erreichen die vorherige Baseline (mindestens 90%) nicht innerhalb von 3 Monaten Author's Conclusion:

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

3b retrospektive Kohortenstudie

Smyth, A. 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. 365. 573-8. 2005

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: doppel-blind, randomisiert, kontrolliert, multizentrisch</p> <p>Number of Patient: 244</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit pulmonaler Exazerbation, Tobramycin- und/oder Ceftazidim-sensitive Keime</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: 1x vs. 3x täglich Tobramycin i.v. über 14 Tage</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Änderung der FEV1,</p> <p>Secondary: Änderung des Serum Kreatinin</p> <p>Results: Wirksamkeit in beiden Gruppen vergleichbar, Nephrotoxizität bei Kindern (n=125) unter 3x täglicher Gabe signifikant höher als bei 1x täglicher Gabe</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:**

Randomization:**Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**1b
RCT guter Qualität**Tascini, C. et al. Microbiological activity and clinical efficacy of a colistin and rifampin combination in multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections. J Chemother. 16. 282-7. 2004**

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Experimentell und Fallserie</p> <p>Number of Patient: 4 Patienten (Sepsis/Pneumonie)</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: "Patienten mit multiresistenten PA-Infektionen (Sepsis/Pneumonie - keine CF), erfolglos vorbehandelt mit verschiedenen Antibiotika-Kombinationen (Alter:40, 45, 40, 61 Jahre)"</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: mikrobiologische (Synergietestung; MIC) und klinische Aktivität einer Colistin-Rifampin-Kombination gegen multiresistente PA</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Keimfreiheit</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Verträglichkeit der Therapie ist gut, alle 4 Patienten waren keimfrei nach Behandlung (bei individuell unterschiedlicher Dosierung und Therapiedauer); => bei multiresistenten PA könnte der Zusatz von Rifampin zu Colistin einen synergistischen Effekt bewirken</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:**

Blinding:**Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

Thornton, J. et al. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: comparing hospital and home care. J Cyst Fibros. 4. 239-47. 2005

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Retrospektive, monozentrische (UK CF-Zentrum für Erwachsene) Studie</p> <p>Number of Patient: 116</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: >16 Jahre mit akuter Infekt-Exazerbation innerhalb des Studienzeitraums (1 Jahr)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Outcome- und Kostenvergleich von iv-Antibiotika Therapie stationär und beim Heim-iv</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: primär: FEV1 (Definition effektive Therapie: Aufrechterhalten des durchschnittlichen Baseline FEV1-Wertes über ein Jahr)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die Patienten mit Heim-iv hatten nach einem Jahr einen Verlust an FEV1 wohingegen sich die Patienten mit stationärer iv-Therapie verbessert hatten. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant. Die stationäre iv-Therapie war häufiger effektiv (58,8% vs. 42,6%) als die Heim-iv; die Kosten der stationären iv-Therapie waren um durchschnittlich 9005 Pfund signifikant höher als die Heim-iv</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:**

Dropout Rate/ITT-Analysis:**Notes:**

4, Fallkontrollstudie, aber monozentrisch in UK, so dass Übertragbarkeit insbesondere der Kosten auf das deutsche Gesundheitssystem offen ist; deshalb Abwertung von 3b Da keine Randomisierung erfolgte, ist unklar ob die Gruppen ähnlich zusammengesetzt sind. Die Entscheidung ob eine Therapie als Heim-iv durchgeführt wurde, wurde in jedem Einzelfall von Arzt und Patient getroffen, wobei u.a. die Fähigkeit des Patienten die Therapie durchzuführen, aber auch die Schwere der Symptomatik eine Rolle spielten. Die Studienergebnisse geben ein Bild der Ist-Situation an dem Zentrum. Die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ist nicht klar

VanDevanter, D. R. et al. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. Respir Res. 11. 137. 2010
Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 4**Study type:** retrospektive Fallkontrollstudie einer RCT**Number of Patient:** 95**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** CF-Patienten mit chron. PA und akuter Exazerbation**Exclusion Criteria:****Intervention:**

Ceftazidim/Tobramycin vs. Meropenem/Tobramycin täglich

Comparison:**Primary:** Zeitintervall bis zur FEV1 Verbesserung**Secondary:****Results:** Zeitintervall in beiden Therapiearmen vergleichbar; 93,7% der Patienten erreichten FEV1-Maximum am/vor Tag 13 der Behandlung; bessere FEV1 = kürzere Therapie nötig**Author's Conclusion:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

4

Abwertung bei keiner gut definierten Ausgangspopulation, Vergleichsgruppen sehr unterschiedlich (z.B. Dauer der Antibiotikagabe)

Whitaker, P. et al. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 10. 282-5. 2011

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 3

Study type: retrospektive Analyse

Number of Patient: 42

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: CF-Patienten mit Desensibilisierung nach nicht unmittelbarer Reaktion auf Antibiotikatherapie

Exclusion Criteria:

Intervention: Desensibilisierung nach Protokoll

Comparison:

Primary:

Secondary:

Results: Desensibilisierung 91% erfolgreich

Author's Conclusion:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b (UD, BSH) Fallkontrollstudie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 4 Bewertung(en)

Keays, T. et al. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: a better predictor of clinical response in cystic fibrosis

exacerbations. J Cyst Fibros. 8. 122-7. 2009

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

Evidence level: 3 Study type: retrospektive Diagnostikstudie	Number of patients / samples: 110 Reference standard: Validation: Blinding: Inclusion of clinical information: Dealing with ambiguous clinical findings:	Results: 66 von 110 Patienten (60 %) wurden mit Antibiotika-Kombinationen behandelt, die alle auf dem Plankton gewachsenen Bakterienisolate hemmten. Wurden dieselben Isolate jedoch als Biofilme gezüchtet, blieben nur bei 24 Patienten (22 %) alle auf dem Biofilm gewachsenen Isolate für die Antibiotika empfänglich ($P < 0,001$). Beim Vergleich von Patienten mit mindestens einem Biofilm-bewachsenen anfälligen Isolat ($n=61$) mit denen ohne Biofilm ($n=49$) kam es zu einem signifikanten Rückgang der Sputum-Bakteriendichte ($P=0,02$) und der Aufenthaltsdauer ($P=0,04$) sowie zu einem nicht signifikanten Rückgang der Behandlungsfehler. Überlebensanalysen zur Zeit bis zur nächsten Exazerbation zeigten einen nicht signifikanten Trend zugunsten der mit biofilmwirksamen Antibiotika behandelten Patienten. Author conclusions: Die meisten Patienten mit Mukoviszidose-Exazerbationen erhalten keine Antibiotika, die alle Biofilm-Bakterien aus ihrem Sputum bei einer Exazerbation abtöten. Patienten, die mit einer biofilmwirksamen Therapie behandelt werden, scheinen bessere klinische Ergebnisse zu erzielen.
---	--	---

Methodical Notes**Funding Sources:**

COI:

Notes:

Madsen, V. et al. Determination of tobramycin in saliva is not suitable for therapeutic drug monitoring of patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 3. 249-51. 2004

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
----------------------------	------------	------------------

<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Diagnostikstudie, single-center</p>	<p>Number of patients / samples: 14 CF-Patienten, 11-17 Jahre</p> <p>Reference standard:</p> <p>Validation: Tobramycinkonzentration im Plasma und im Speichel, Bestimmungszeitpunkt: 1 und 6 Stunden nach Infusionsstart</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Die Tobramycin-Konzentrationen im Speichel lagen alle unterhalb der Nachweisgrenze, obwohl Plasmaspiegel zu detektieren waren. Entsprechend ist Speichel nicht geeignet für das Drug-Monitoring.</p> <p>Author conclusions:</p>
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 2b

Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; keine Validierung eines Tests

sehr kleine single-center Studie. Das Ergebnis ist jedoch so eindeutig, dass man ein Drug-Monitoring im Speichel nicht durchführen kann.

McCaughey, G. et al. Antimicrobial activity of fosfomycin and tobramycin in combination against cystic fibrosis pathogens under aerobic and anaerobic conditions. J Cyst Fibros. 11. 163-72. 2012

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: diagnostische Studie, in vitro</p>	<p>Number of patients / samples: 100 P.a.-, 25 MRSA-, 37 Bcc-, 25 Anaerobier-Isolate aus CF-Patienten, 13 Bcc Isolate</p> <p>Reference standard: 4:1 Fosfomycin:Tobramycin Kombination vs. Monotherapie unter aeroben und</p>	<p>Results: Tobramycin unter aeroben Bedingungen gegen PA am wirksamsten, aber starker Wirksamkeitsverlust unter anaeroben Bedingungen. Kombination Tobramycin+Fosfomycin wirksamer unter anaeroben als unter aeroben Bedingungen. Im Biofilm Tobramycin allein nicht PA bakterizid, Fosfomycin nur unter anaeroben Bedingungen, Kombination PA bakterizid unter aeroben und anaeroben Bedingungen.</p> <p>Author conclusions:</p>
--	---	--

anaeroben Kulturbedingungen und im Biofilm

Validation: MIC, Time to Kill

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 4 deskriptive Studie

Mikuniya, T. et al. Synergistic effect of fosfomycin and fluoroquinolones against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm. Acta Med Okayama. 59. 209-16. 2005

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level: 4

Number of patients / samples: PA-Isolat von 1 Pat

Results: kein Unterschied in der synergistischen Wirkung zwischen den 3 Kombinationen mit Fosfomycin

Study type:
Grundlagenforschung an PA-Biofilmkulturen

Reference standard: MIC (Minimale Hemmkonzentration) durch Makrodilutionsverfahren (Tube Broth)

Author conclusions:

Validation: Kombinations-Effekte von Fosfomycin und Ulifloxacin gegen PA-Biofilm-Kulturen auf speziellem Agar im Vergleich zur Kombination Fosfomycin/Ciprofloxacin bzw. Fosfomycin/Levofloxacin

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes:

Schlüsselfrage:**07 Supportive Therapien****Inhalt: 33 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Akkerman-Nijland, A. M. 2021	3	retrospektive Kohortenstudie
Balfour-Lynn, I. M. 2006	1	randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch
Balfour-Lynn, I. M. 2019	2	Meta-Analyse von RCTs, aber sehr schlechte Qualität/hohes Bias-Risiko, deshalb Abwertung
Boulet, L. P. 1989	2	randomisierte Studie mit sehr kleiner Patientenzahl
Bradley, J. 2008	1	systematischer Review
Calverley, P. 2021	4	Systematischer Review verschiedener Studien ohne Meta-Analyse, explorative Darstellung der Ergebnisse
Ciofu, O. 2019	1	Meta-Analyse von RCTs
Conrad, C. 2015	1	RCT, multicenter über 24 Wochen, gute Qualität
del Campo, R. 2014	2	Therapiestudie, prospektiv, multizentrisch, doppel-blind, cross-over
Dentice, R. 2021	2	systematischer Review
Duijvestijn, Y. C. 1999	2	Meta-Analyse von u.a. RCTs, aber nur drei RCTs mit unklarer klinischer Relevanz, deshalb abgewertet
Elkins, M. R. 2006	1	Doppelblind- und Parallelgruppenstudie
Elkins, M. 2020	1	Meta-Analyse von RCTs (kleine Fallzahl)
Fuchs, H. J. 1994	1	RCT über 24 Wochen
Griese, M. 2010	4	retrospektiv
Gruber, W. 2008	2	Prospektive Kohortenstudie, monozentrisch, keine Kontrollpatienten

Halfhide, C. 2005	2	Systematischer Review von 18 randomisierten oder quasi-randomisierten kontrollierten Studien (ohne Meta-Analyse wegen zu wenig Daten)
Hebestreit, H. 2010	1	rct
Hurley, M. N. 2013	4	Systematischer Review von 4 RCTs bzw. quasirandomisierten Studien
Kabra, S. K. 2010	3	randomisiert, monozentrisch, bedingt kontrolliert (zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosis, aber ohne Placebogruppe)
Kriemler, S. 2013	1	RCT
Lands, L. C. 2019	1	Meta-Analyse von RCTs
Mogayzel, P. J., Jr. 2013	1	"Systematischer Review von RCTs und RCOTs (cross-over as control) "
Nichols, D. P. 2020	3	retrospektive Kohortenstudie
Radtke, T. 2017	1	systematischer Review
Ray, W. A. 2012	3	retrospektive Kohortenstudie
Renna, M. 2011	4	Zellkultur- und tierexperimentelle Studie
Smith, S. 2017	1	systematischer Review
Stafanger, G. 1989	2	RCT (über 3 Monate), aber klein und als Cross-over Design, deshalb Abwertung
Steinkamp, G. 2008	3	randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppel-blind
Valverde-Molina, J. 2008	3	Fallkontrollstudie
Wark, Peter 2009	1	systematischer Review
Wozniak, D. J. 2004	4	Grundlagenforschung

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 14 Bewertung(en)

Balfour-Lynn, I. M. et al. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 7. CD001915. 2019				
Evidence Types	level/Study	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 2	Population:	Primary: Lungenfunktion (FEV1, FVC)		

<p>Study type: Meta-Analyse von RCTs, aber sehr schlechte Qualität/hohes Bias-Risiko, deshalb Abwertung</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register, Handsuche in relevanten Journalen und in Abstraktbänden von Konferenzen</p> <p>Search period: bis 19 November 2018</p> <p>Inclusion Criteria: Veröffentlichte und unveröffentlichte randomisierte oder quasi-randomisierte Studien, in denen inhalative Kortikosteroide mit Placebo oder einer Standardbehandlung bei Personen mit zystischer Fibrose verglichen wurden.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Kinder und Erwachsene mit CF</p> <p>Intervention: inhalative Kortikosteroide</p> <p>Comparison: Placebo oder Standardtherapie</p>	<p>Secondary: Hyperreaktivität der Bronchien, verbesserte körperliche Belastbarkeit, Exazerbationen, Ernährungsstatus, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Results: Bei den Recherchen wurden 35 Referenzen gefunden, von denen 27 (entsprechend 13 Studien) für eine Aufnahme in Betracht kamen. Diese 13 Studien berichteten über die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden bei 525 Personen mit Mukoviszidose im Alter zwischen 6 und 55 Jahren. Eine davon war eine Absetzstudie mit 171 Personen, die bereits inhalative Kortikosteroide einnahmen.</p> <p>Objektive Messungen der Lungenfunktion wurden in den meisten Studien durchgeführt, waren aber oft unvollständig und wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten berichtet. Wir fanden in keiner der Studien einen Unterschied beim forcierten Ausatemungsvolumen in einer Sekunde (FEV1) oder bei der forcierten Vitalkapazität (FVC) in % vorhergesagt, obwohl die Qualität der Evidenz aufgrund des Risikos der Verzerrung innerhalb der eingeschlossenen Studien und der geringen Teilnehmerzahl gering war. Wir sind uns nicht sicher, ob inhalative Kortikosteroide zu einer Verbesserung der Belastungstoleranz, der bronchialen Hyperreaktivität oder von Exazerbationen führen, da die Qualität der Evidenz sehr gering war. Die Daten aus einer Studie deuten darauf hin, dass inhalative Kortikosteroide die Lebensqualität nur geringfügig oder gar nicht beeinflussen (geringe Qualität der Nachweise).</p> <p>Drei Studien berichteten über unerwünschte Wirkungen, aber die Qualität der Nachweise ist gering, so dass wir uns nicht sicher sind, ob inhalative Kortikosteroide das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöhen. Eine Studie zeigte jedoch, dass das Wachstum durch hohe Dosen von inhalativen Kortikosteroiden beeinträchtigt wurde.</p> <p>Author's Conclusion: Die Erkenntnisse aus diesen Studien sind von geringer bis sehr geringer Qualität und reichen nicht aus, um festzustellen, ob inhalative Kortikosteroide bei Mukoviszidose von Nutzen sind, aber es hat sich gezeigt, dass ein Absetzen bei denjenigen, die sie bereits einnehmen, sicher ist. Es gibt einige Hinweise darauf, dass sie das Wachstum beeinträchtigen können. Es ist nicht erwiesen, ob die langfristige Einnahme zur Verringerung der Lungenentzündung beiträgt, was die Überlebenschancen verbessern dürfte, aber es ist unwahrscheinlich, dass dies in einer randomisierten kontrollierten Studie schlüssig nachgewiesen werden kann.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources: Dieses Projekt wurde vom National Institute for Health Research (Nationales Institut für Gesundheitsforschung) über eine Cochrane-Infrastrukturfinanzierung für die Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group unterstützt. Die darin geäußerten Ansichten und Meinungen sind die der Autoren und spiegeln nicht notwendigerweise die des Systematic Reviews Programme, NIHR, NHS oder des Gesundheitsministeriums wider</p> <p>COI:</p> <p>Study Quality:</p> <p>Heterogeneity:</p> <p>Publication Bias:</p>		

Notes:

Meta-Analyse von RCTs, aber sehr schlechte Qualität/hohes Bias-Risiko, deshalb Abwertung

Bradley, J. et al. Physical training for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. . CD002768. 2008

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1 Study type: systematischer Review Databases: Search period: 09/2007 Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: Comparison:	Primary: Secondary: Results: Von den 26 identifizierten Studien erfüllten sieben Studien mit 231 Teilnehmern die Einschlusskriterien. Diese Überprüfung liefert einige begrenzte Beweise aus Kurz- und Langzeitstudien, dass aerobes oder anaerobes körperliches Training einen positiven Effekt auf die primären Ergebnisse (körperliche Leistungsfähigkeit, Kraft und Lungenfunktion) hat, aber die Verbesserungen sind zwischen den Studien nicht konsistent. Author's Conclusion: schlussfolgerungen über die Wirksamkeit von körperlichem Training bei Mukoviszidose sind aufgrund der geringen Größe, der kurzen Dauer und der unvollständigen Berichterstattung der meisten in diese Überprüfung einbezogenen Studien begrenzt. Körperliches Training ist für die meisten Mukoviszidose-Patienten bereits Teil des Betreuungspakets, und es gibt keine Belege dafür, dass davon aktiv abgeraten wird. Die Vorteile, die sich aus der Aufnahme von körperlichem Training in ein Betreuungspaket ergeben, können durch die Art des Trainingsprogramms beeinflusst werden. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um den Nutzen von Bewegungsprogrammen für Menschen mit Mukoviszidose und den relativen Nutzen einer Ergänzung der Versorgung von Menschen mit Mukoviszidose durch aerobes bzw. anaerobes Training oder durch eine Kombination beider Arten von körperlichem Training umfassend zu bewerten.	

Methodical Notes
Funding Sources:
COI:
Study Quality:
Heterogeneity:

Publication Bias:**Notes:****Calverley, P. et al. Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. Drug Saf. 44. 273-290. 2021**

Evidence Types	level/Study	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 4 Study type: Systematischer Review verschiedener Studien ohne Meta-Analyse, explorative Darstellung der Ergebnisse Databases: PubMed database Search period: bis January 2020 Inclusion Criteria: Studien mit NAC in einer Dosis von mind. 600 mg/Tag Exclusion Criteria: Studien ohne Nebenwirkungsdaten/Daten zur Sicherheit		Population: Patienten mit Atemwegserkrankungen (z.B. COPD) Intervention: Comparison:	Primary: Nebenwirkungen Secondary: Results: Author's Conclusion: Studien mit hohen NAC-Dosen (bis zu 3000 mg/Tag) bei Atemwegserkrankungen, in denen ausdrücklich über die Sicherheit berichtet wurde, ergaben, dass NAC sicher und gut verträglich ist. Im Allgemeinen ist das Sicherheitsprofil sowohl bei hohen als auch bei Standarddosen ähnlich Bei der oralen Verabreichung von NAC wurden gastrointestinale Symptome berichtet, die jedoch in den meisten Studien nicht häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe. Auch Husten trat bei inhalierter NAC häufig auf, hielt die Patienten jedoch nicht davon ab, die Behandlung fortzusetzen. Es hat sich gezeigt, dass NAC allein oder in einer Kombinationstherapie bei chronischer Bronchitis, COPD und Mukoviszidose gut verträglich ist. Bei IPF ist jedoch Vorsicht geboten; eine Dreifachbehandlung (Prednison, Azathioprin und NAC) erhöhte bei diesen Patienten in einer Dosis von 1800 mg/Tag möglicherweise die Sterblichkeitsrate [37] und die Zahl der Herzstörungen [38]. Warum dies der Fall sein sollte, bleibt unklar. Weniger Studien haben sich mit inhalativen Formulierungen befasst, doch wurden ähnliche Sicherheitsprofile berichtet. Dies ist nach wie vor ein vielversprechender Weg für die Verabreichung höherer Dosen dieses vielseitigen Arzneimittels direkt in die Lunge. Künftige klinische Studien können bei Krankheiten wie COPD und Mukoviszidose mit der Gewissheit durchgeführt werden, dass eine Reihe von oralen NAC-Dosen sowohl gut verträglich als auch sicher für die chronische Anwendung bei diesen Krankheiten sind.	

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Study Quality:****Heterogeneity:**

Publication Bias:**Notes:**

Systematischer Review verschiedener Studien ohne Meta-Analyse, explorative Darstellung der Ergebnisse

Ciofu, O. et al. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 10. CD007020. 2019

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Cystic Fibrosis Trials Register und PubMed</p> <p>Search period: bis 8. Januar 2019</p> <p>Inclusion Criteria: Randomisierte und quasi-randomisierte kontrollierte Studien, in denen die Antioxidantien (einzeln oder in Kombination) in mehr als einer Verabreichung mit Placebo oder Standardbehandlung bei Menschen mit Mukoviszidose verglichen werden.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: CF-Patienten</p> <p>Intervention: Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotin, Selen und Glutathion (oder NAC als Vorstufe von Glutathion)</p> <p>Comparison: Placebo</p>	<p>Primary: Lungenfunktion (durch inflammatorische Marker bzw. Marker von oxidativem Stress)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Es wurden eine quasi-randomisierte und 19 randomisierte kontrollierte Studien (924 Kinder und Erwachsene) eingeschlossen; 16 Studien (n = 639) analysierten die orale antioxidative Supplementierung und vier die inhalative Supplementierung (n = 285). Nur eine der 20 eingeschlossenen Studien wurde als frei von Verzerrungen beurteilt.</p> <p>Orale Nahrungsergänzungsmittel versus Kontrolle</p> <p>Die Veränderung des forcierten Ausatemungsvolumens in einer Sekunde (FEV1) in % vorhergesagt nach drei und sechs Monaten wurde nur für den Vergleich von NAC mit der Kontrollgruppe angegeben. Vier Studien (125 Teilnehmer) berichteten über einen Zeitraum von drei Monaten; wir sind uns nicht sicher, ob NAC das FEV1 % vorhergesagt verbessert hat, da die Qualität der Nachweise sehr gering war, mittlere Differenz (MD) 2,83% (95% Konfidenzintervall (CI) -2,16 bis 7,83). Zwei Studien (109 Teilnehmer) zeigten jedoch, dass NAC nach sechs Monaten wahrscheinlich den FEV1-Wert in % der Vorhersage gegenüber dem Ausgangswert erhöhte (mäßige Qualität der Nachweise), MD 4,38 % (95 % CI 0,89 bis 7,87). Eine Studie über eine kombinierte Vitamin- und Selenergänzung (46 Teilnehmer) berichtete über eine größere Veränderung des FEV1 in % der Vorhersage in der Kontrollgruppe nach zwei Monaten, MD -4,30% (95% CI -5,64 bis -2,96). Eine Studie (61 Teilnehmer) kam zu dem Ergebnis, dass NAC wahrscheinlich nur einen geringen oder gar keinen Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität (QoL) nach sechs Monaten gegenüber dem Ausgangswert bewirkt (mäßige Qualität der Nachweise), standardisierte mittlere Differenz (SMD) -0,03 (95% CI -0,53 bis 0,47), aber die kombinierte Vitamin- und Selenstudie nach zwei Monaten meldete einen kleinen Unterschied in der QoL zugunsten der Kontrollgruppe, SMD -0,66 (95% CI -1,26 bis -0,07). Die NAC-Studie berichtete über die Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) gegenüber dem Ausgangswert (62 Teilnehmer) und stellte ebenfalls fest, dass NAC wahrscheinlich keinen Unterschied zwischen den Gruppen machte (mäßige Qualität der Nachweise). Eine Studie (69 Teilnehmer) kam zu dem Ergebnis, dass ein gemischtes Vitamin- und Mineralstoffpräparat nach sechs Monaten zu einem geringfügig niedrigeren Risiko einer Lungenverschlimmerung führen kann als ein Multivitaminpräparat (geringe Qualität der Nachweise). Neun Studien (366 Teilnehmer) machten Angaben zu unerwünschten Ereignissen, erbrachten jedoch keine eindeutigen und konsistenten Belege für Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen, wobei die Qualität der Belege von gering bis mäßig reichte. Studien zu β-Carotin und Vitamin E berichteten durchweg über höhere Plasmaspiegel der jeweiligen Antioxidantien.</p>	

Inhalierete Nahrungsergänzungsmittel versus Kontrolle

Zwei Studien (258 Teilnehmer) zeigten, dass inhaliertes Glutathion wahrscheinlich den FEV1-Wert in % der Vorhersage nach drei Monaten verbessert, MD 3,50 % (95 % CI 1,38 bis 5,62), aber nicht nach sechs Monaten im Vergleich zu Placebo, MD 2,30 % (95 % CI -0,12 bis 4,71) (mäßige Qualität der Evidenz). Dieselben Studien berichteten außerdem über eine Verbesserung des FEV1 L in der behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten. In einer Studie (153 Teilnehmer) wurde berichtet, dass inhalatives Glutathion wahrscheinlich nur einen geringen oder gar keinen Unterschied in der Veränderung der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert bewirkte (MD 0,80 (95% CI -1,63 bis 3,23)) (mäßige Qualität der Evidenz). Keine Studie berichtete über die Veränderung des BMI gegenüber dem Ausgangswert nach sechs Monaten, aber eine Studie (16 Teilnehmer) berichtete über die Veränderung nach zwei Monaten und eine weitere Studie (105 Teilnehmer) über die Veränderung nach 12 Monaten; keine der beiden Studien fand einen Unterschied zu beiden Zeitpunkten. Eine Studie (153 Teilnehmer) berichtete über keinen Unterschied in der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation nach sechs Monaten. Zwei Studien (223 Teilnehmer) berichteten, dass die Behandlung möglicherweise nur einen geringen oder gar keinen Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen macht (Belege von geringer Qualität), eine weitere Studie (153 Teilnehmer) berichtete, dass die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in allen Gruppen ähnlich war.

Author's Conclusion: In Bezug auf Mikronährstoffe scheint es keinen positiven Behandlungseffekt von antioxidativen Mikronährstoffen auf klinische Endpunkte zu geben; eine orale Supplementierung mit Glutathion zeigte jedoch einen gewissen Nutzen für die Lungenfunktion und den Ernährungszustand. Aufgrund der vorliegenden Erkenntnisse scheinen inhalatives und orales Glutathion die Lungenfunktion zu verbessern, während die orale Verabreichung den oxidativen Stress verringert. Aufgrund der sehr intensiven Antibiotikabehandlung und anderer gleichzeitiger Behandlungen, die Menschen mit Mukoviszidose einnehmen, ist es jedoch schwierig, die positive Wirkung von Antioxidantien bei Menschen mit chronischer Infektion ohne eine sehr große Bevölkerungsstichprobe und einen langfristigen Studienzeitraum zu beurteilen. Weitere Studien, insbesondere bei sehr jungen Kindern, unter Verwendung von Ergebnisgrößen wie dem Lungen-Clearance-Index und den aus Thorax-Scans abgeleiteten Bronchiektasen-Scores, mit einem verbesserten Fokus auf Variablen des Studiendesigns (wie Dosierung und Zeitpunkt) und der Aufklärung eindeutiger biologischer Wege, über die oxidativer Stress bei Mukoviszidose eine Rolle spielt, sind erforderlich, bevor eine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich der Auswirkungen einer Supplementierung mit Antioxidantien gezogen werden kann. Der Nutzen von Antioxidantien bei Menschen mit CF, die mit CFTR-Modulatoren behandelt werden, sollte in Zukunft ebenfalls untersucht werden.

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Study Quality: Die Evidenz reichte von sehr geringer bis mittlerer Qualität. Mit einer Ausnahme wiesen alle Studien eine gewisse Verzerrung auf, vor allem weil die Daten nicht vollständig berichtet wurden (was sich wahrscheinlich auf unsere Ergebnisse auswirkt). Auch war nicht klar, ob die Verblindung immer sicher war.

Heterogeneity:

Publication Bias:**Notes:**

Meta-Analyse von RCTs

Dentice, R. et al. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 3. CD007923. 2021

Evidence Types	level/Study	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases:</p> <p>Search period: 12.10.2020</p> <p>Inclusion Criteria: Jede Studie mit Dornase alfa bei Menschen mit zystischer Fibrose, bei der der Zeitpunkt der Inhalation das randomisierte Element der Studie war, entweder mit Inhalation vor oder nach der Atemwegsreinigung oder mit Inhalation am Morgen oder am Abend.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Es sollte ermittelt werden, ob der Zeitpunkt der Inhalation von Dornase alfa (in Bezug auf die Techniken zur Freihaltung der Atemwege oder die Inhalation am Morgen oder am Abend) einen Einfluss auf objektive und subjektive Messungen der klinischen Wirksamkeit bei Menschen mit zystischer Fibrose hat.</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Wir fanden 115 Studienberichte zu 55 Studien, von denen fünf Studien (mit Daten von 122 Teilnehmern) unsere Einschlusskriterien erfüllten. Alle fünf Studien verwendeten ein Cross-over-Design. Die Interventionsdauer reichte von zwei bis acht Wochen. In vier Studien (98 Teilnehmer) wurde die Inhalation von Dornase alfa vor bzw. nach den Atemwegsreinigungsverfahren verglichen. Die Inhalation nach statt vor der Atemwegsbefreiung veränderte das forcierte expiratorische Volumen bei einer Sekunde nicht signifikant (Evidenz von sehr geringer Qualität). Auch die forcierte Vitalkapazität (Evidenz von geringer Qualität) und die Lebensqualität (Evidenz von sehr geringer Qualität) wurden nicht signifikant beeinflusst; der forcierte expiratorische Fluss bei 25 % war bei der Inhalation von Dornase alfa nach der Befreiung der Atemwege signifikant schlechter, mittlerer Unterschied -0,17 Liter (95 % Konfidenzintervall -0,28 bis -0,05), basierend auf den gepoolten Daten aus zwei kleinen Studien bei Kindern (7 bis 19 Jahre) mit gut erhaltener Lungenfunktion. Alle anderen sekundären Endpunkte waren statistisch nicht signifikant.</p> <p>In einer Studie (25 Teilnehmer) hatte die morgendliche gegenüber der abendlichen Inhalation keinen Einfluss auf die Lungenfunktion oder die Symptome (geringe Qualität der Daten).</p> <p>Author's Conclusion: Die derzeitige Evidenz, die aus einer kleinen Anzahl von Teilnehmern gewonnen wurde, deutet nicht darauf hin, dass die Inhalation von Dornase alfa nach der Atemwegsbefreiung mehr oder weniger wirksam ist als die herkömmliche Empfehlung, vernebeltes Dornase alfa 30 Minuten vor der Atemwegsbefreiung zu inhalieren, was die meisten Ergebnisse betrifft. Bei Kindern mit gut erhaltener Lungenfunktion kann die Inhalation vor der Atemwegsbefreiung für die Funktion der kleinen Atemwege vorteilhafter sein als die Inhalation danach. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf einer Messung mit hoher Variabilität und Studien mit unterschiedlicher Nachbeobachtung. Da es keine stichhaltigen Beweise dafür gibt, dass ein Zeitplan besser ist als ein anderer, kann der Zeitpunkt der Inhalation von Dornase alfa weitgehend auf pragmatischen Gründen oder individuellen Vorlieben in Bezug auf den Zeitpunkt der Atemwegsfreigabe und die Tageszeit beruhen. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich.</p>		

Methodical Notes

Funding Sources: National Institute for Health Research, UK

COI:

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

Duijvestijn, Y. C. et al. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatr. 88. 38-41. 1999

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Meta-Analyse von u.a. RCTs, aber nur drei RCTs mit unklarer klinischer Relevanz, deshalb abgewertet</p> <p>Databases: Pubmed und Cochrane Library</p> <p>Search period:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: CF-Patienten</p> <p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Lungenfunktion (FEV1)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Es wurden dreiundzwanzig Studien, meist unkontrollierte klinische Beobachtungen, ausgewertet. Es wurden nur drei randomisierte kontrollierte klinische Studien über vernebeltes N-Acetylcystein bei Mukoviszidose gefunden, die keine positive Wirkung auf die Lungenfunktion zeigten. Es wurden sechs randomisierte, kontrollierte klinische Studien über die orale Einnahme von N-Acetylcystein bei zystischer Fibrose gefunden, an denen insgesamt 181 Patienten teilnahmen.</p> <p>Es gab eine Tendenz zu einem positiven Effekt der oralen N-Acetylcystein-Therapie auf die Lungenfunktion (FEV1), der jedoch gering war (2,3 %, 95 % CI von -0,3 bis 4,9 % der Vorhersage) und von zweifelhafter klinischer Relevanz. In allen Studien betrug die Nachbeobachtungszeit 3 Monate oder weniger.</p> <p>Author's Conclusion: Derzeit gibt es keine Belege für die Verwendung von N-Acetylcystein bei Mukoviszidose, obwohl eine positive Wirkung bei langfristiger Anwendung von N-Acetylcystein bei Mukoviszidose nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:**Notes:**

Meta-Analyse von u.a. RCTs, aber nur drei RCTs mit unklarer klinischer Relevanz, deshalb abgewertet

Elkins, M. et al. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2. CD008816. 2020

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Meta-Analyse von RCTs (kleine Fallzahl)</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register, Physiotherapy Evidence Database (PEDro) und internationale Konferenzabstrakts</p> <p>Search period: bis 28. Februar 2019</p> <p>Inclusion Criteria: Jede Studie mit hypertoner Kochsalzlösung bei Menschen mit Mukoviszidose, bei der der Zeitpunkt der Inhalation das randomisierte Element des Studienprotokolls war, wobei entweder die Inhalation bis zu sechs Stunden vor der Physiotherapie mit der Inhalation während der Physiotherapie mit der Inhalation bis zu sechs Stunden nach der Physiotherapie oder die Inhalation am Morgen mit der Inhalation am Abend verglichen wurde, und zwar mit jeder vom Autor angegebenen Definition.</p>	<p>Population: CF-Patienten (keine Beschränkung bzgl. Alter oder Geschlecht)</p> <p>Intervention: Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (3-10%)</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die Recherchen ergaben 104 Studienberichte, die 51 Studien repräsentieren, von denen drei Cross-over-Studien (mit Daten von 77 Teilnehmern) unsere Einschlusskriterien erfüllten. Wir stellen drei Vergleiche vor: Inhalation vor versus während der Atemwegsbefreiung (Airway Clearance); Inhalation vor versus nach der Atemwegsbefreiung; und Inhalation während versus nach der Atemwegsbefreiung. Eine Studie (50 Teilnehmer) war aufgrund ihres dreiarmligen Designs für alle drei Vergleiche geeignet. In keiner Studie wurde die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung am Morgen mit der Inhalation am Abend verglichen.</p> <p>Die Evidenz aus den drei Studien wurde aufgrund von Einschränkungen (hohes Risiko einer Verzerrung aufgrund der Verblindung) und Indirektheit (alle Teilnehmer sind Erwachsene und daher nicht auf Kinder übertragbar) als von geringer Qualität eingestuft. Die Interventionszeit reichte von einer Behandlung bis zu drei Behandlungen an einem Tag. Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Zeitschemata für die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung vor, während oder nach den Atemwegsbefreiungstechniken in Bezug auf das mittlere Ausmaß der Verbesserung der Lungenfunktion oder der Symptomwerte (77 Teilnehmer), wobei die Vergleiche zwischen den Gruppen nicht signifikant waren (Beweiskraft mit geringer Sicherheit). Während es möglicherweise nur einen geringen oder gar keinen Unterschied in der Bewertung der Zufriedenheit gibt, wenn hypertone Kochsalzlösung vor oder während der Atemwegsbefreiungstechniken inhaliert wurde (64 Teilnehmer) (wobei das 95 %-Konfidenzintervall sowohl eine höhere als auch eine niedrigere Bewertung der Zufriedenheit einschließt), könnte die Zufriedenheit auf einer 100-mm-Skala niedriger sein, wenn die Inhalation nach den Atemwegsbefreiungstechniken im Vergleich zu vorher erfolgt: mittlerer Unterschied (MD) 20,38 mm (95 %-Konfidenzintervall (CI) 12,10 bis 28,66) und im Vergleich zu den Techniken, MD 14,80 mm (95 % CI 5,70 bis 23,90). Die wahrgenommene Wirksamkeit zeigte ähnliche Ergebnisse: geringe oder keine Unterschiede bei der Inhalation vor und während der Atemwegsbefreiungstechniken (64 Teilnehmer); möglicherweise geringer bei der Inhalation nach den Atemwegsbefreiungstechniken im Vergleich zu vorher, MD 10,62 (95% CI 2,54 bis 18,70); und auch im Vergleich zu den Techniken, MD 15,60 (95% CI 7,55 bis 23,65). In keiner der Studien wurden Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse berichtet.</p> <p>Author's Conclusion: Der Zeitpunkt der Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung hat keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Lungenfunktion (Evidenz mit geringer Gewissheit). Die Inhalation von</p>	

Exclusion Criteria:	<p>hypertoner Kochsalzlösung vor oder während der Atemwegsreinigungstechniken kann jedoch die wahrgenommene Wirksamkeit und Zufriedenheit maximieren. Die langfristige Wirksamkeit von hypertoner Kochsalzlösung wurde nur für die zweimal tägliche Inhalation nachgewiesen; wenn jedoch nur eine Dosis pro Tag vertragen wird, könnte die Tageszeit, zu der sie inhaliert wird, auf der Grundlage der Bequemlichkeit oder der Verträglichkeit gewählt werden, bis Beweise für den Vergleich dieser Schemata vorliegen.</p> <p>Die identifizierten Studien umfassten alle nur sehr kurze Interventionszeiträume, so dass längerfristige Untersuchungen durchgeführt werden könnten, um die Auswirkungen einer regelmäßigen Einnahme zu ermitteln, die auch den Einfluss von Änderungen der Adhärenz bei langfristiger Einnahme einbeziehen und Daten über etwaige unerwünschte Wirkungen bei langfristiger Einnahme liefern würden.</p>
----------------------------	---

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:**

Study Quality: Insgesamt war die Qualität der Nachweise gering. Die einzigen Probleme, die sich möglicherweise auf die Qualität auswirkten, betrafen die Tatsache, dass es nicht möglich war, die Teilnehmer hinsichtlich der Behandlung, die sie erhielten, zu verblinden. Da es sich jedoch um Kurzzeitstudien handelte und die meisten signifikanten Ergebnisse auf der wahrgenommenen Wirksamkeit beruhten, muss der Zeitpunkt der Verabreichung von hypertoner Kochsalzlösung weiter untersucht werden.

Heterogeneity:**Publication Bias:****Notes:**

Meta-Analyse von RCTs (kleine Fallzahl)

Halfhide, C. et al. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. . CD003428. 2005

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 2 Study type: Systematischer Review von 18 randomisierten oder quasi-randomisierten	Population: 369 CF-Patienten Intervention: Inhalierte bronchienerweiternde Medikamente (kurzwirksame beta-2-Mimetika,	Primary: FEV1 und andere spirometrische Parameter Secondary: Results: kurzwirksame Beta-2-Mimetika (Salbutamol) zeigten bei kurzfristigem Einsatz eine FEV1-Verbesserung in den meisten Studien und bei langfristigem Einsatz einen positiven Effekt bei solchen Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität und/ oder Empfindlichkeit für Bronchodilatoren; langwirksame Beta-2-Mimetika (Salmeterol) zeigten ebenfalls FEV1-Verbesserung beim kurzfristigen Einsatz. Langfristiger Einsatz	

<p>kontrollierten Studien (ohne Meta-Analyse wegen zu wenig Daten)</p> <p>Databases:</p> <p>Search period:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>langwirksame beta-2-Mimetika, kurzwirksame Anticholinergika) gegen Placebo, überwiegend in cross-over Design</p> <p>Comparison:</p>	<p>der langwirksamen beta-2-Mimetika führte zu inkonsistenten Ergebnissen. Bei direktem Vergleich zwischen Salbutamol mit Salmeterol ergab sich eine stärkere FEV1-Verbesserung für Salmeterol. Kurz wirksame Anticholinergika (Ipratropiumbromid) zeigten keinen Effekt auf die FEV1 (weder bei kurzfristigem noch bei langfristigem Einsatz). Zu Fenoterol, Formoterol und Tiotropium wurden keine Studien gefunden. Es wurden keine Studien ausgewertet, bei denen Bronchodilatoren im Zusammenhang mit Physiotherapie/ Clearance oder zusammen mit Tobramycin gegeben wurden.</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	---	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Study Quality: Aufgrund zu weniger Daten wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Die zugrunde liegenden Studien sind sehr heterogen. Die Autoren werfen die Frage auf, ob FEV1 als Kurzfristparameter überhaupt klinisch relevant ist (die meisten Studien haben lediglich die FEV1 direkt nach Inhalation gemessen) - die FEV1-Unterschiede waren mit um die 5% eher moderat. Bezüglich der Dosierungen waren die Studien zu heterogen, um eine Aussage treffen zu können. Eine Fallzahlkalkulation wurde nur in 3 Studien gemacht. Viele der Studien waren entsprechend zu klein von der Fallzahl her und wahrscheinlich unterpowert. Die Studien enthielten nicht immer Informationen über die Empfindlichkeit der Patienten gegenüber Bronchodilatoren (responsiveness), z.T. wird aber genau nach diesen Patienten stratifiziert und nur ein Effekt für solche Patienten gefunden. Die Studienergebnisse sind entsprechend häufig inkonsistent.

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

"2a
Abstufung aufgrund inhomogener Primärstudien "

Hurley, M. N. et al. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 6. CD008037. 2013

Evidence level/Study Types

P - I - C

Outcomes/Results

Literature References

<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Systematischer Review von 4 RCTs bzw. quasirandomisierten Studien</p> <p>Databases:</p> <p>Search period:</p> <p>Inclusion Criteria: "Zink: 26 Kinder mit CF (keine Information zu PA-Infektion angegeben) KB001 (monoklonaler Antikörper): 27 CF-Patienten mit PA-Infektion Beta-Carotin: 24 CF-Patienten Knoblauchextrakt (Nottingham): 34 CF-Patienten über 8 Jahre mit chronischer PA-Infektion "</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Population: CF-Patienten mit chron. PA Infektion, siehe auch Patientenzahl "Zink: 26 Kinder mit CF (keine Information zu PA-Infektion angegeben) KB001 (monoklonaler Antikörper): 27 CF-Patienten mit PA-Infektion Beta-Carotin: 24 CF-Patienten Knoblauchextrakt (Nottingham): 34 CF-Patienten über 8 Jahre mit chronischer PA-Infektion</p> <p>Intervention: Zusatztherapien zu Antibiotika (Beta-Carotin, Zink, Knoblauchextrakt, KB001) gegen herkömmliche Antibiotikatherapie, Placebo oder keine Therapie. Die gesuchten Zusatztherapien wurden definiert als solche, die die Immunantwort des Patienten verbessern oder die die Aktivität der Antibiotika erhöhen.</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Verbessern die Hilfsstoffe den klinischen/ mikrobiologischen outcome bei Infektionen? Prim. Outcome-Parameter: Exazerbationen und Lungenfunktion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "Beta-Carotin: kein signifikanter Unterschied zwischen der Treatment- und der Kontrollgruppe. Inzwischen gibt es auch größere Studien mit Patienten mit Lungenerkrankung, die auf Nebenwirkungen wie Lungen- und Magenkrebs bei hohen Dosen hindeuten, wodurch sich eine weitere Forschung auf diesem Gebiet wohl erübrigt. Knoblauchextrakt: kein signifikanter Unterschied zwischen der Treatment- und der Kontrollgruppe. KB001: die veröffentlichten Daten sind lediglich Safety-Daten; Wirksamkeitsstudie läuft noch Zink: Es wurde eine Reduzierung der Gabe an oralen Antibiotika gezeigt; eine Reduzierung der i.v.-Antibiosen ergab sich jedoch nicht. Die Autoren des Cochrane-Review unterstellen der Studie selektives Reporting und sagen, die Ergebnisse seien mit Vorsicht zu betrachten. Nach Einsicht in die Rohdaten, stuften die Cochrane-Autoren das Bias-Risiko jedoch als gering ein. "</p> <p>Author's Conclusion:</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Study Quality:

Heterogeneity:**Publication Bias:****Notes:**

"4

Abstufung bei fehlenden Standards der verglichenen Studien"

Die Qualität der gefundenen Studien wurde insgesamt als schlecht eingestuft.

Lands, L. C. et al. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 9. CD001505. 2019

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register und Handsuche in Abstraktbänden von Konferenzen</p> <p>Search period: bis 21. November 2018</p> <p>Inclusion Criteria: Randomisierte kontrollierte Studien, in denen orale nicht-steroidale Entzündungshemmer in beliebiger Dosierung über mindestens zwei Monate mit Placebo bei Menschen mit</p>	<p>Population: CF-Patienten</p> <p>Intervention: orale NSAIDs</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Lungenfunktion</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die Recherchen ergaben 17 Studien, von denen vier eingeschlossen wurden (287 Teilnehmer im Alter von fünf bis 39 Jahren; maximale Nachbeobachtungszeit von vier Jahren); bei einer Studie steht die Klassifizierung bis zur Veröffentlichung des vollständigen Studienberichts noch aus, und zwei Studien laufen noch. In drei Studien wurde Ibuprofen mit Placebo verglichen (zwei aus demselben Zentrum mit teilweise denselben Teilnehmern); in einer Studie wurde Piroxicam mit Placebo verglichen.</p> <p>Die drei Ibuprofen-Studien wurden als von guter oder angemessener methodischer Qualität eingestuft, verwendeten jedoch unterschiedliche Ergebnisse und zusammenfassende Messgrößen. Die Prüfer berücksichtigten Messungen der Lungenfunktion, des Ernährungszustands, der radiologischen Beurteilung der Lungenbeteiligung, des intravenösen Antibiotikaverbrauchs, der Krankenhauseinweisungen, des Überlebens und der unerwünschten Wirkungen. Die kombinierten Daten aus den beiden größten Ibuprofen-Studien zeigten eine geringere jährliche Abnahmerate der Lungenfunktion, % des vorhergesagten forcierten Ausatemungsvolumens in einer Sekunde (FEV1), mittlere Differenz (MD) 1,32 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,21 bis 2,42) (mäßige Qualität der Evidenz); forcierte Vitalkapazität (FVC), MD 1,27 (95 % CI 0,26 bis 2,28) (mäßige Qualität der Evidenz); forciertes Ausatemungsvolumen (FEF25%-75%), MD 1,80 (95 % CI 0,15 bis 3,45). Die Post-hoc-Analyse der Daten aus zwei nach Alter aufgeteilten Studien ergab eine langsamere jährliche Abnahme von FEV1 % prognostiziert und FVC in der Ibuprofen-Gruppe bei jüngeren Kindern, MD 1,41% (95% CI 0,03 bis 2,80) (Evidenz mittlerer Qualität) bzw. MD 1,32% (95% CI 0,04 bis 2,60) (Evidenz mittlerer Qualität). Daten aus vier Studien zeigten, dass der Anteil der Teilnehmer mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt in der Ibuprofen-Gruppe im Vergleich zu Placebo geringfügig niedriger war: Peto Odds Ratio 0,61 (95% CI 0,37 bis 1,01) (mäßige Qualität der Nachweise). In einer Studie wurde die langfristige Einnahme von hochdosiertem Ibuprofen mit einem geringeren intravenösen Antibiotikaverbrauch sowie einem verbesserten Ernährungszustand und radiologischen Lungenstatus in Verbindung gebracht. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet, aber die Aussagekraft der Studien zur Ermittlung klinisch wichtiger</p>	

<p>Mukoviszidose verglichen wurden.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war gering.</p> <p>Bei der Studie, in der Piroxicam mit Placebo verglichen wurde, hatten wir keine Bedenken hinsichtlich des Risikos einer Verzerrung. Die Studie lieferte jedoch nicht viele Daten in einer Form, die wir in dieser Überprüfung analysieren konnten. Für den primären Endpunkt der Studie, die Lungenfunktion, waren keine Daten verfügbar; die verfügbaren Daten zu Krankenhauseinweisungen zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Für alle anderen Ergebnisse der Studie lagen keine auswertbaren Daten vor.</p> <p>Author's Conclusion: Hochdosiertes Ibuprofen kann das Fortschreiten der Lungenerkrankung bei Menschen mit zystischer Fibrose, insbesondere bei Kindern, verlangsamen, was darauf hindeutet, dass Strategien zur Regulierung der Lungenentzündung für Menschen mit zystischer Fibrose von Nutzen sein können.</p>	
---	--	--

Methodical Notes

Funding Sources: Dieses Projekt wurde vom National Institute for Health Research (Nationales Institut für Gesundheitsforschung) über eine Cochrane-Infrastrukturfinanzierung für die Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group unterstützt.

COI:

Study Quality: Wir bewerteten die Evidenz insgesamt als von mäßiger Qualität. Wir waren der Ansicht, dass die drei Ibuprofen-Studien ein gutes oder angemessenes Niveau an methodischer Qualität mit einem geringen Risiko der Verzerrung der Ergebnisse aufwiesen, aber eine Reihe von unterschiedlichen Ergebnissen und zusammenfassenden Messgrößen verwendeten. Bei der Studie, in der Piroxicam mit Placebo verglichen wurde, hatten wir keine Bedenken in Bezug auf das Risiko einer Verzerrung.

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

Meta-Analyse von RCTs

Mogayzel, P. J., Jr. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 187. 680-9. 2013

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: "Systematischer Review von RCTs und RCOTs (cross-over as control)"</p> <p>"</p> <p>Databases: 137 articles describing 84 studies</p>	<p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: up-to-date der Richtlinien von 2007 (USA), unter Berücksichtigung neuer Therapien</p>	

Search period:		Author's Conclusion:
Inclusion Criteria:		
Exclusion Criteria:		
Methodical Notes		
Funding Sources:		
COI:		
Study Quality:		
Heterogeneity:		
Publication Bias:		
Notes:		
1a		

Radtke, T. et al. Physical exercise training for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 11. CD002768. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register durchsucht, das Referenzen enthält, die durch umfassende elektronische Datenbankrecherchen und Handrecherchen</p>	<p>Population: 487 Menschen mit Mukoviszidose jeden Alters und jeden Schweregrads, die auf der Grundlage klinischer Kriterien und Schweißtests oder Genotypanalysen diagnostiziert werden.</p> <p>Intervention: Jede Art von vorgeschriebenem körperlichem Bewegungstraining für Menschen mit Mukoviszidose im Vergleich zur üblichen Versorgung. Studien, die ein</p>	<p>Primary: körperliche Leistungsfähigkeit Lungenfunktion HRQoL</p> <p>Secondary: CF-bedingte Sterblichkeit Muskelkraft und anaerobe Belastbarkeit</p> <p>Results: Von den 83 identifizierten Studien erfüllten 15 Studien mit insgesamt 487 Teilnehmern die Einschlusskriterien. Die Zahl der Teilnehmer in jeder Studie reichte von neun bis zu 72; zwei Studien betrafen Erwachsene, sieben Studien Kinder und Jugendliche und sechs Studien umfassten alle Altersgruppen. Vier Studien mit stationär behandelten Teilnehmern dauerten weniger als einen Monat, und 11 Studien wurden ambulant durchgeführt und dauerten zwischen zwei Monaten und drei Jahren. Die Studien umfassten Teilnehmer mit einem breiten Spektrum an Krankheitsschweregraden und setzten unterschiedliche Betreuungsniveaus mit einer Mischung aus verschiedenen Schulungsarten ein. Auch die Qualität der einbezogenen Studien war sehr unterschiedlich.</p>	<p>Beaudoin 2017, Medicine and Science in Sports and Exercise</p> <p>Cerny 1989, Physical Therapy</p> <p>Douglas 2015, Journal of Cystic Fibrosis</p> <p>Hebestreit 2010, Pediatric Pulmonology</p> <p>Hommerding 2015,</p>

<p>in relevanten Zeitschriften und Abstracts von Konferenzberichten und clinicaltrials.gov und the WHO ICTRP</p> <p>Search period: 04.05.2017</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten die Sport treiben</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>reines Atemmuskeltraining beinhalteten, wurden ausgeschlossen. In einer post-hoc-Änderung wurde festgelegt, dass die Studien eine Dauer von mindestens zwei Wochen haben müssen.</p> <p>Comparison:</p>	<p>Diese systematische Übersicht zeigt sehr schwache bis schwache Belege aus Kurz- und Langzeitstudien, dass aerobes oder anaerobes körperliches Training (oder eine Kombination aus beidem) bei Menschen mit Mukoviszidose eine positive Wirkung auf die aerobe Belastbarkeit, die Lungenfunktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Keine Studie berichtete über die Sterblichkeit; zwei Studien berichteten über unerwünschte Ereignisse (mäßige Qualität der Nachweise); je eine Studie berichtete über pulmonale Exazerbationen (geringe Qualität der Nachweise) und die Diabetikerkontrolle (sehr geringe Qualität der Nachweise). Obwohl die Verbesserungen zwischen den Studien nicht konsistent waren und von keinen bis zu eindeutig positiven Effekten reichten, wurden die konsistentesten Effekte der heterogenen Trainingsmodalitäten und -dauern für die maximale aerobe Trainingskapazität (in vier von sieben Studien) mit unklaren Effekten auf das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (in zwei von 11 Studien) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (in zwei von sieben Studien) gefunden.</p> <p>Author's Conclusion: Die Belege für die Wirksamkeit eines körperlichen Bewegungstrainings bei Mukoviszidose aus 15 kleinen Studien mit geringer bis mittlerer methodischer Qualität sind begrenzt. Bewegungstraining ist bereits Teil der regelmäßigen ambulanten Betreuung der meisten Mukoviszidose-Patienten, und da es einige Belege für positive Auswirkungen auf die aerobe Fitness gibt und keine negativen Nebenwirkungen auftreten, gibt es keinen Grund, davon aktiv abzuraten. Der Nutzen eines körperlichen Bewegungstrainings im Rahmen der regelmäßigen Betreuung eines Patienten kann durch die Art und Dauer des Trainingsprogramms beeinflusst werden. Qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien sind erforderlich, um den Nutzen von Bewegungsprogrammen bei Menschen mit Mukoviszidose und den relativen Nutzen einer Ergänzung der Betreuung von Menschen mit Mukoviszidose durch aerobes bzw. anaerobes oder eine Kombination beider Arten von körperlichem Bewegungstraining umfassend zu bewerten.</p>	<p>Respiratory Care Klijn 2004, Chest Kriemler 2013, Journal of Cystic Fibrosis Michel 1989, Pediatric Pulmonology Moorcroft 2004, Thorax Rovedder 2014, Respiratory Medicine Santana-Sosa 2012, Medicine and Science in Sports and Exercise Santana-Sosa 2014, British Journal of Sports Medicine Schneiderman-Walker 2000, Journal of Pediatrics Selvadurai 2002, Pediatric Pulmonology Turchetta 1991, Proceedings of the 17th European Cystic Fibrosis Conference; 1991 June 18-21; Copenhagen</p>
<p>Methodical Notes</p>			

Funding Sources: National Institute for Health Research, UK

COI: ACTIVATE-CF trial

Study Quality:

Heterogeneity:

Publication Bias:

Notes:

1a

Smith, S. et al. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 12. CD012102. 2017

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: systematischer Review</p> <p>Databases: Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register, das aus elektronischen Datenbankrecherchen und Handrecherchen in Zeitschriften und Konferenzabstracts zusammengestellt wurde</p> <p>Search period: 10.10.2017</p> <p>Inclusion Criteria: Randomisierte oder quasi-randomisierte parallele Studien zum Vergleich von langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten und Muskarin-Antagonisten) mit Placebo, keiner Behandlung oder einem anderen langwirksamen inhalativen Bronchodilator bei Erwachsenen und Kindern mit zystischer Fibrose.</p>	<p>Population: 1082 CF-Patienten</p> <p>Intervention: beta-2 agonists e.g. salmetero</p> <p>Comparison: muscarinic antagonists e.g. tiotropium</p>	<p>Primary: FEV1</p> <p>Secondary: Lebensqualität</p> <p>Results: Die Recherchen ergaben 195 eindeutige Referenzen, von denen 155 aufgrund von Titel und Zusammenfassung ausgeschlossen wurden. Wir bewerteten die Volltexte der verbleibenden Referenzen, schlossen 16 Studien (28 Referenzen) aus und schlossen vier Studien (12 Referenzen) mit 1082 Teilnehmern in die Überprüfung ein.</p> <p>Eine Studie (n = 16), in der die Wirkung von Beta-2-Agonisten gemessen wurde, berichtete über eine Verbesserung des forcierten Ausatemungsvolumens bei einer Sekunde (FEV1) nach der Behandlung (nach einem Monat), aber die Studie war klein und das Risiko einer Verzerrung unklar, so dass wir die Evidenz als sehr gering einstufen. Die Studie enthielt keine Angaben zu den von den Teilnehmern berichteten Ergebnissen, zur Lebensqualität oder zu unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Drei Studien (n = 1066) untersuchten die Wirkung des Muskarin-Antagonisten Tiotropium in den Dosierungen 2,5 µg und 5,0 µg sowohl kurzfristig (bis zu 28 Tage) als auch längerfristig (bis zu drei Monate). Nur eine der Studien berichtete über die Veränderung des FEV1 (L) nach 28 Tagen Behandlung und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen; bei 2,5 µg Tiotropium betrug die mittlere Differenz (MD) -0,02 (95 % Konfidenzintervall (KI) -0,13 bis 0,09), bei 5,0 µg Tiotropium MD 0,00 (95 % KI -0,10 bis 0,10) (mäßige Qualität der Nachweise). Alle drei Studien zu Muskarin-Antagonisten lieferten Daten zu unerwünschten Ereignissen, die sich bei einer Dosierung von 2,5 µg, Risikoverhältnis (RR) 1,01 (95 % KI 0,92 bis 1,11) oder 5,0 µg, RR 0,98 (95 % KI 0,90 bis 1,06), kaum von Placebo unterschieden. Für die Analyse standen nur sehr wenige von den Teilnehmern berichtete Ergebnisdaten oder Daten zur Lebensqualität zur Verfügung. Zwei der Studien wiesen insgesamt ein geringes Risiko der Verzerrung auf, während die verbleibende Studie insgesamt ein</p>	<p>Bradley 2014, PloS One Konstan 2015, Pediatric Pulmonology Ratjen 2015, Journal of Cystic Fibrosis Turchetta 1998, European Respiratory Journal</p>

Exclusion Criteria:	unklares Risiko aufwies.
	Author's Conclusion: Weder langwirksame Beta-2-Agonisten noch langwirksame muskarinische Antagonisten zeigen eine Verbesserung unseres primären Ergebnisses FEV1. Hinsichtlich der Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse wurde kein Unterschied zwischen Intervention und Placebo festgestellt. Die Qualität der Nachweise für den Einsatz von Beta-2-Agonisten war sehr gering. Der Einsatz eines langwirksamen inhalativen Bronchodilators kann dazu beitragen, die Behandlungslast für Menschen mit zystischer Fibrose zu verringern, da er seltener eingenommen werden muss als ein kurzwirksamer inhalativer Bronchodilator, doch wäre es für künftige Studien von Vorteil, die Auswirkungen auf unsere primären Endpunkte (spirometrische Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, Lebensqualität und unerwünschte Wirkungen) längerfristig zu untersuchen.

Methodical Notes**Funding Sources:** National Institute for Health Research**COI:****Study Quality:****Heterogeneity:**

Publication Bias: Es ist unwahrscheinlich, dass wir Studien übersehen haben; zusätzlich zu einer gründlichen Suche haben wir die Referenzen der eingeschlossenen Studien gescannt und uns bei den Pharmaunternehmen nach unveröffentlichten Arbeiten erkundigt. Beide Autoren überprüften die Titel und extrahierten die Daten unabhängig voneinander, um Verzerrungen zu vermeiden und Fehler bei der Datenextraktion oder -interpretation zu erkennen.

Notes:

1a systematischer Review

Wark, Peter et al. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. . . 2009

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1 Study type: systematischer Review Databases: durchsucht wurden das Cochrane CF and Genetic Disorders Group Trials Register, das Verweise aus umfassenden	Intervention: Untersuchung der Auswirkungen von vernebeltem HS bei Mukoviszidose im Vergleich zu Placebo oder	Primary: Secondary: Results: Zwölf Studien (442 Teilnehmer im Alter von 6 bis 46 Jahren) wurden eingeschlossen; fünf wurden ausgeschlossen und zwei warten auf eine Klassifizierung. In zwei placebokontrollierten Studien erhöhte HS (3 % bis 7 %, 10 ml zweimal täglich) das forcierte Expirationsvolumen bei einer Sekunde (FEV1) nach vier Wochen signifikant, mittlere Differenz (MD) 4,15 (95 % CI 1,14 bis 7,16); nach 48 Wochen jedoch nicht mehr signifikant, MD 2,31 (95 % CI -2,72 bis 7,34). In zwei Studien wurde eine ähnliche Dosis von HS mit rekombinanter Desoxyribonuklease (RhDNase) verglichen. In einer dreiwöchigen Studie zeigte sich ein nicht	

<p>elektronischen Datenbankrecherchen, Handrecherchen in relevanten Zeitschriften und Abstract-Büchern von Konferenzberichten enthielt</p> <p>Search period: 31.7.2008</p> <p>Inclusion Criteria: Kontrollierte Studien, in denen HS im Vergleich zu Placebo oder einer anderen mukolytischen Therapie bei Menschen mit Mukoviszidose (unabhängig von Alter und Schweregrad der Erkrankung) für eine beliebige Dauer oder Dosierung untersucht wurde.</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>anderen Behandlungen für die mukoziliäre Clearance.</p> <p>Comparison:</p>	<p>signifikanter Unterschied, MD 1,60 (95% CI -7,96 bis 11,16). In der zweiten Studie führte RhDNAse jedoch nach 12 Wochen bei Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer Lungenerkrankung zu einem stärkeren Anstieg des FEV1 als HS (5 ml zweimal täglich), MD 8,00 (95% CI 2,00 bis 14,00). Eine 48-wöchige placebokontrollierte Studie zeigte signifikante Verbesserungen bei der Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes und der Lebensqualität; außerdem erhöhte HS nicht die Konzentration von Pseudomonas aeruginosa oder Staphylococcus aureus.</p> <p>Author's Conclusion: Eine 48-wöchige Behandlung mit 7%igem HS führte nach vier Wochen zu einer geringfügigen Verbesserung des FEV1-Wertes, die jedoch nach 48 Wochen nicht aufrechterhalten werden konnte (primäre Ergebnismessung der einzigen Langzeitstudie). Im Gegensatz zur RhDNAse kann man bei HS nicht von einer langfristigen Verbesserung der Lungenfunktion sprechen. Allerdings verbesserte es die Lebensqualität und verringerte die Zahl der Lungenverschlechterungen. Wir sind der Ansicht, dass es genügend Beweise gibt, um die Anwendung von HS bei Mukoviszidose zu empfehlen; allerdings weisen wir darauf hin, dass die einzige Langzeitstudie keinen signifikanten Unterschied in ihrem primären Ergebnis (Lungenfunktion) nachweisen konnte und sich nur die sekundären Ergebnisse verbesserten.</p>
<p>Methodical Notes</p>		
<p>Funding Sources:</p> <p>COI:</p> <p>Study Quality:</p> <p>Heterogeneity:</p> <p>Publication Bias:</p> <p>Notes: systematischer Review</p>		

Akkerman-Nijland, A. M. et al. The long-term safety of chronic azithromycin use in adult patients with cystic fibrosis, evaluating biomarkers for renal function, hepatic function and electrical properties of the heart. Expert Opin Drug Saf. 20. 959-963. 2021

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Number of Patient: 91</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: drei Jahre ununterbrochene Einnahme von Azithromycin</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Azithromycin - Einnahme für 3 Jahre ohne Unterbrechung</p> <p>Comparison: keine Azithromycin - Einnahme</p>	<p>Primary: Nierenfunktion</p> <p>Secondary: Medikamenteninduzierte Leberschäden QTc-Intervall</p> <p>Results: Es gab weder einen Unterschied in der mittleren Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) noch im Auftreten von eGFR-Ereignissen. Es konnte keine arzneimittelinduzierte Leberschädigung auf Azithromycin zurückgeführt werden. Von den 39 Azithromycin-Anwendern, von denen ein EKG vorlag, hatten 4/39 (10,3 %) grenzwertige und 4/39 (10,3 %) verlängerte QTc-Intervalle, wobei 7/8 Patienten andere QTc-verlängernde Medikamente einnahmen. Von den Kontrollpatienten hatten 1/6 (16,7 %) ein grenzwertiges QTc-Intervall, ohne andere QTc-verlängernde Medikamente einzunehmen. Es wurden keine Herzrhythmusstörungen beobachtet.</p> <p>Author's Conclusion: Bei der Anwendung von Azithromycin bei Mukoviszidose-Patienten über eine mittlere Studiendauer von mehr als 5 Jahren wurden weder Nieren- oder Lebertoxizität noch Herzrhythmusstörungen beobachtet. Es sollte auf eine mögliche QTc-Intervall-Verlängerung geachtet werden, insbesondere bei Patienten, die andere QTc-Intervall-verlängernde Medikamente einnehmen.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: gibt es nicht

COI: gibt es nicht

Randomization: nein

Blinding: nein

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b

Balfour-Lynn, I. M. et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 173. 1356-62. 2006

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: randomisiert, Plazebo-kontrolliert, multizentrisch</p> <p>Number of Patient: 171 (84 mit Fluticasontherapie und 87 ohne Fluticasontherapie)</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten >6 Jahre, FEV1 > 40%, Steroidtherapie inhalativ > 3 Monate</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: 2 Monate Run-in Phase, während dieser alle Patienten die Fluticasontherapie weiterführten, danach nahmen die Patienten doppel-blind kontrolliert entweder das Fluticason weiter oder setzten es ab (6 Monate).</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: primärer Zielparameter: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation</p> <p>Secondary: sekundär: Auswertung bzgl. Alter, Atopiestatus, Steroiddosis, FEV1 oder Pseudomonasstatus.</p> <p>Results: kein Unterschied in der Lungenfunktion, kein Unterschied in der antibiotischen Therapie oder Bronchodilatator-Verbrauch als Rescue-Medikation.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b

Fallzahlberechnung a priori erfolgt, Verblindung durchgeführt, Drop-out rate > 10% ansonsten sehr gute Studienqualität

Boulet, L. P. et al. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and

hyperosmolar challenges. J Allergy Clin Immunol. 83. 882-7. 1989

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: randomisierte Studie mit sehr kleiner Patientenzahl Number of Patient: n= 11 Patienten mit stabilem Asthma Recruitment Phase: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: inhaled salbutamol (S), ipratropium (I), and cromoglycate (C) Comparison: Plazebo	Primary: Schutz vor Bronchospasmus durch Sport/hyperosmolare Salzlösung Secondary: Results: Die drei Behandlungen schützten fast alle Probanden vor den Bronchospasmen Author's Conclusion:

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

2b geringe Patientenzahl

Conrad, C. et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. J Cyst Fibros. 14. 219-27. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: RCT, multicenter über 24 Wochen, gute Qualität	Intervention:	Primary: Neutrophile Elastase im Sputum Secondary: Lungenfunktion (FEV1), Sicherheitsparameter

<p>Number of Patient: 70 CF-Patienten</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison:</p> <p>Results: Die Lungenfunktion (FEV1 und FEF25-75%) blieb in der NAC-Gruppe stabil oder stieg leicht an, während sie in der Placebogruppe abnahm (p = 0,02 und 0,02). Die Log10-HNE-Aktivität blieb zwischen den Kohorten gleich (Differenz 0,21, 95% CI -0,07 bis 0,48, p = 0,14).</p> <p>Author's Conclusion: Bei NAC-Empfängern blieb die Lungenfunktion erhalten, während sie sich bei Placebo-Empfängern verschlechterte (24-wöchiger FEV1-Behandlungseffekt = 150 mL, p b 0,02). Es wurden jedoch keine Auswirkungen auf die HNE-Aktivität und andere ausgewählte Biomarker für neutrophile Entzündungen festgestellt. Weitere Studien zum Mechanismus und den klinischen Ergebnissen sind gerechtfertigt.</p>
---	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI: R.T., C.K.C., L.A.H. und R.B.M. sind als Erfinder in einer einer vorläufigen Patentanmeldung für NAC als therapeutisches Mittel Mittel für CF.

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

RCT, multicenter über 24 Wochen, gute Qualität

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Proof-of-Concept-Studie, in der 70 Mukoviszidose-Patienten dreimal täglich oral NAC oder Placebo über 24 Wochen erhielten.

del Campo, R. 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. 13. 716-22. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Therapiestudie, prospektiv, multizentrisch, doppel-blind, cross-over</p> <p>Number of Patient: 39</p> <p>Recruitment Phase:</p>	<p>Intervention: "Effekt von Lactobacillus reuteri-Aufbereitung auf CF-Patienten; 6 Monate Probiotikum - 6 Monate Placebo ,1x tägl. 1 Kautablette mit 10hoch 8 CFU Lactobacillus reuteri"</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Darmbesiedelung, Wohlbefinden</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: signifikante Abnahme der Darm-inflammatorischen Maker und Zunahme der Verdauungswohlbefindlichkeit.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Inclusion Criteria: 21 Männer, 9 Frauen, 8-44 Jahre alt, 9 Ausschlüsse

Exclusion Criteria:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b

Elkins, M. R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 354. 229-40. 2006

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: Doppelblind- und Parallelgruppenstudie</p> <p>Number of Patient: 164</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten, die min. 6 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: 48 Wochen lang zweimal täglich 4 ml einer 7-prozentigen hypertonischen Kochsalzlösung oder einer 0,9-prozentigen (Kontroll-)Kochsalzlösung inhalieren, wobei jeder Lösung Chininsulfat (0,25 mg pro Milliliter) zur Maskierung des Geschmacks zugesetzt wird</p> <p>Comparison: oder einer 0,9-prozentigen</p>	<p>Primary: die Änderungsrate (Steigung) der Lungenfunktion (ausgedrückt durch die forcierte Vitalkapazität [FVC], das forcierte Ausatemungsvolumen in einer Sekunde [FEV1] und den forcierten Ausatemungsfluss bei 25 bis 75 Prozent der FVC [FEF25-75])</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die primäre Ergebnisgröße, die Veränderungsrate (Steigung) der Lungenfunktion (gemessen an der forcierten Vitalkapazität [FVC], dem forcierten Ausatemungsvolumen in einer Sekunde [FEV1] und dem forcierten Ausatemungsfluss bei 25 bis 75 Prozent der FVC [FEF25-75]) während der 48-wöchigen Behandlung, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (P=0,79). Der absolute Unterschied in der Lungenfunktion zwischen den Gruppen war jedoch signifikant (P=0,03), wenn man den Durchschnitt über alle Besuche nach der Randomisierung in der 48-wöchigen Behandlungszeit bildet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatte die hypertonisch-salzhaltige Gruppe signifikant höhere FVC- (um 82 ml; 95 Prozent Konfidenzintervall, 12 bis 153) und FEV1-Werte (um 68 ml; 95 Prozent Konfidenzintervall, 3 bis 132), aber ähnliche FEF25-75-Werte. In der Gruppe mit hypertoner Kochsalzlösung traten auch signifikant weniger pulmonale Exazerbationen auf (relative Reduktion, 56 Prozent; P=0,02) und der Prozentsatz der Patienten ohne Exazerbationen war signifikant höher (76 Prozent, im Vergleich zu 62 Prozent in der Kontrollgruppe; P=0,03). Hypertonische Kochsalzlösung wurde nicht mit einer Verschlechterung der bakteriellen Infektion oder Entzündung in</p>

(Kontroll-)Kochsalzlösung
inhalieren,

Verbindung gebracht.

Author's Conclusion: Hypertonische Kochsalzlösung, der ein Bronchodilatator vorausgeht, ist eine kostengünstige, sichere und wirksame Zusatztherapie für Patienten mit Mukoviszidose.**Methodical Notes****Funding Sources:** Unterstützt von der U.S. Cystic Fibrosis Foundation, dem National Health & Medical Research Council of Australia und dem Australian Cystic Fibrosis Research Trust.**COI:** nein**Randomization:** ja**Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**
guter RCT**Fuchs, H. J. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 331. 637-42. 1994**

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 1**Study type:**
RCT über
24 Wochen**Number of Patient:**
968 CF-
Patienten
(ab 5 Jahre)**Recruitment****Intervention:**
rhDNase,
einmal oder
zweimal
täglich**Comparison:**
Plazebo**Primary:** Exazerbation (parenterale Antibiotika)**Secondary:** Lungenfunktion**Results:** Eine oder mehrere Exazerbationen traten bei 27 Prozent der Patienten auf, die Placebo erhielten, bei 22 Prozent der Patienten, die einmal täglich mit rhDNase behandelt wurden, und bei 19 Prozent der Patienten, die zweimal täglich mit rhDNase behandelt wurden. Im Vergleich zu Placebo verringerte die einmalige und zweimalige tägliche Verabreichung von rhDNase das altersbereinigte Risiko von Exazerbationen der Atemwege um 28 Prozent (P = 0,04) bzw. 37 Prozent (P<0,01). Die Verabreichung von rhDNase einmal täglich und zweimal täglich verbesserte das forcierte Expirationsvolumen in einer Sekunde während der Studie um durchschnittlich (±SD) 5,8 ±0,7 bzw. 5,6 ±0,7 Prozent. Bei keinem der Patienten trat eine Anaphylaxie auf. Stimmveränderungen und Kehlkopfentzündungen traten bei den mit rhDNase behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Placebo erhielten, waren jedoch selten schwerwiegend und klangen innerhalb von 21 Tagen nach ihrem Auftreten ab.

<p>Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten ab 5 Jahre, FVC > 40%, stabil</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Author's Conclusion: Bei Patienten mit zystischer Fibrose führte die Verabreichung von rhDNase zu einer Verringerung, aber nicht zur Beseitigung von Exazerbationen der Atemwegssymptome und zu einer leichten Verbesserung der Lungenfunktion und war gut verträglich.</p>
--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b

Griese, M. et al. Rehabilitation Programs for Cystic Fibrosis - View from a CF Center. Open Respir Med J. 4. 1-8. 2010

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: retrospektiv</p> <p>Number of Patient: 142</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten, 2-46 Jahre</p>	<p>Intervention: Reha in Deutschland, Schweiz, Israel</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Veränderung in Lungenfunktion und Gewicht</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Keine regionalen Unterschiede in der Verbesserung von Lungenfunktion und Gewicht</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Exclusion Criteria:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

4

Retrospektive Studie"

Gruber, W. et al. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 43. 953-64. 2008

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 2

Study type: Prospektive Kohortenstudie, monozentrisch, keine Kontrollpatienten

Number of Patient: 286 CF-Patienten (Alter 6-18 Jahre)

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: CF-Patienten (Alter 6-18 Jahre)

Exclusion Criteria:

Intervention: 4-6 Wochen
5xwöchentlich Fitnesstraining

Comparison:

Primary: Lungenfunktion, Fitnessparameter: Beweglichkeit, Balance, Kraft, Koordination

Secondary:

Results: Lungenfunktion signifikant gesteigert, Gewinn durch systematisches Training auf alle Aspekte körperlicher Fitness

Author's Conclusion:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:**Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"2b
prospektive Kohortenstudie"

Hebestreit, H. et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. Eur Respir J. 35. 578-83. 2010

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 1**Study type:** rct**Number of Patient:** 38**Recruitment Phase:**

Inclusion Criteria: CF-
Patienten ≥ 12 Jahre,
FEV1 $\geq 35\%$

Exclusion Criteria:

Intervention: anhaltender Effekt über 18 Monate von sportlicher Aktivität (3 h Sport wöchentlich über mind. 6 Monate) vs. keine vorherige sportliche Aktivität

Comparison:

Primary: max. Sauerstoffaufnahme (Peak Oxygen Uptake), Muskelkraft, Hautdicke, Körperfett, Körpermasse, körperliche Aktivität, Lebensqualität,

Secondary:

Results: Signifikante Verbesserung der max. Sauerstoffaufnahme 12-18 Monate nach der Intervention, aber nicht 6 Monate nach der Intervention

Author's Conclusion:**Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:**

Notes:

1b

Kabra, S. K. et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Cyst Fibros. 9. 17-23. 2010

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: randomisiert, monozentrisch, bedingt kontrolliert (zwei Gruppen mit unterschiedlicher Dosis, aber ohne Placebogruppe)</p> <p>Number of Patient: 56 (22 mit chron. P.a.)</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: 5-18 Jahre, FEV1<80%</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Azithromycin 5 mg/kg/Tag vs. 15 mg/kg/Tag über 6 Monate</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: FEV1, Exazerbationen</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der FEV1 nach 3, 6 12 Monaten, auch nicht in der Subgruppe der Patienten mit chron. P.a.; kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Exazerbationen Patienten mit und ohne chron. P.a., keine Sputum/Serum-Pharmakokinetik, keine Inflammationsmarker gemessen</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"3b

RCT, Abwertung bei schlechter Qualität (Patienten nicht vergleichbar), keine Fallzahlberechnung, nur Vergleichsgruppe, aber keine Kontrollgruppe"

Kriemler, S. et al. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. J Cyst Fibros. 12. 714-20. 2013

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 1 Study type: RCT Number of Patient: 39 Recruitment Phase: Inclusion Criteria: CF-Patienten >=12 Jahre, FEV1 >=35% Exclusion Criteria:	Intervention: Kraftraining oder Aerobic (Interventionsgruppe) vs. kein Training (Kontrollgruppe) jeweils 3x wöchentlich 30-45 Minuten über 6 Monate Comparison:	Primary: FEV1/FVC Secondary: Results: FEV1 und FVC signifikant besser in Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe Author's Conclusion:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

1b
 es konnten nicht wie geplant 60 Patienten rekrutiert werden, power war aber ausreichend

Nichols, D. P. et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 201. 430-437. 2020

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3 Study type:	Intervention: chronische Azithromycin-Anwendung	Primary: FEV1 Secondary: pulmonale Exazerbation

<p>retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Number of Patient: 4715</p> <p>Recruiting Phase: 2006-2016</p> <p>Inclusion Criteria: PA-positiv oder PA-negativ</p> <p>Exclusion Criteria: unbekannter PA-Status</p>	<p>Comparison: keine chronische Azithromycin-Anwendung</p>	<p>Results: Über einen Zeitraum von drei Jahren war der Rückgang des FEV1 in Prozent der Vorhersage pro Jahr bei den PA-Teilnehmern, die Azithromycin einnahmen, um fast 40 % geringer als bei den Kontrollpersonen (Steigungen, -1,53 versus -2,41 Prozent der Vorhersage pro Jahr; Differenz: 0,88; 95% Konfidenzintervall [CI], 0,30-1,47). Diese Abnahmerate unterschied sich nicht in Abhängigkeit von der Azithromycineinnahme bei Personen ohne PA. In allen Kohorten unterschied sich die Verwendung intravenöser Antibiotika nicht zwischen Azithromycin-Anwendern und Kontrollen. Bei Anwendern von inhalativem Tobramycin und Azithromycin betrug der Rückgang des FEV1 in % der Vorhersage pro Jahr -0,16 im Vergleich zu Nichtanwendern (95 % KI, -0,44 bis 0,13), während bei Anwendern von inhalativem Aztreonam-Lysin und Azithromycin der Rückgang um durchschnittlich 0,49 % der Vorhersage pro Jahr langsamer war als bei den entsprechenden Kontrollen (95 % KI, -0,11 bis 1,10).</p> <p>Author's Conclusion: Die Ergebnisse dieser Studie liefern zusätzliche Argumente für den chronischen Einsatz von Azithromycin bei PA-positiven Patienten, um die Verschlechterung der Lungenfunktion zu verringern.</p>
--	---	---

Methodical Notes

Funding Sources: NIH, Gilead Sciences

COI: Dr. Cogen reports grants from CF Statistical Expertise and Network Award of the CF Foundation (COGEN18Y7), during the conduct of the study.

Randomization: nein

Blinding: nein

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b retrospektive Kohortenstudie

Ray, W. A. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med. 366. 1881-90. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------	------------------

Evidence level: 3	Intervention: Azithromycin	Primary: Tod (kardiovaskulär)
--------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------

<p>Study type: retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Number of Patient: 347.795 Patienten, die Azithromycin nahmen</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Medicaid (Tennessee) Kohorte</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison: keine Antibiotika, Amoxicillin, Levofloxacin oder Ciprofloxacin</p>	<p>Secondary:</p> <p>Results: Während der 5-tägigen Therapie hatten Patienten, die Azithromycin einnahmen, im Vergleich zu denjenigen, die keine Antibiotika einnahmen, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod (Hazard Ratio, 2,88; 95% Konfidenzintervall [CI], 1,79 bis 4,63; P<0,001) und Tod aus jeglicher Ursache (Hazard Ratio, 1,85; 95% CI, 1,25 bis 2,75; P=0,002). Bei Patienten, die Amoxicillin einnahmen, stieg das Sterberisiko in diesem Zeitraum nicht an. Im Vergleich zu Amoxicillin war Azithromycin mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle (Hazard Ratio, 2,49; 95% CI, 1,38 bis 4,50; P=0,002) und Tod aus jeglicher Ursache (Hazard Ratio, 2,02; 95% CI, 1,24 bis 3,30; P=0,005) verbunden, mit geschätzten 47 zusätzlichen kardiovaskulären Todesfällen pro 1 Million Behandlungen; Patienten im höchsten Dezil des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen hatten geschätzte 245 zusätzliche kardiovaskuläre Todesfälle pro 1 Million Behandlungen. Das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle war unter Azithromycin signifikant höher als unter Ciprofloxacin, unterschied sich jedoch nicht signifikant von dem unter Levofloxacin.</p> <p>Author's Conclusion: Während einer 5-tägigen Azithromycin-Therapie kam es zu einem geringen absoluten Anstieg der kardiovaskulären Todesfälle, der bei Patienten mit einem hohen Ausgangsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen am stärksten ausgeprägt war.</p>
---	---	--

Methodical Notes

Funding Sources: Finanziert durch das National Heart, Lung, and Blood Institute und die Agency for Healthcare Quality and Research Centers for Education and Research on Therapeutics and Research on Therapeutics.

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:
retrospektive Kohortenstudie

Renna, M. et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. J Clin Invest. 121. 3554-63. 2011

Population

Intervention - Outcomes/Results

Comparison

Evidence level: 4	Intervention:	Primary:
Study type: Zellkultur- und tierexperimentelle Studie	Comparison:	Secondary:
Number of Patient:		Results: In primären humanen Makrophagen blockiert Azithromycin die Autophagozytose von NTM. In Mäusen führt dies dazu, dass Mycobacterium abscessus in der Zelle überleben und eine chronische Infektion verursachen.
Recruitment Phase:		Author's Conclusion:
Inclusion Criteria:		
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"4
 tierexperimentell/in vitro
 nur wenige Patientendaten "

Stafanger, G. et al. N-acetylcysteine in cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. Eur Respir J. 2. 234-7. 1989

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
-------------------	----------------------------------	-------------------------

Evidence level: 2	Intervention: NAC (peroral), 200 mg x 3 täglich (Patienten mit einem Gewicht von weniger als 30 kg) oder 400 mg x 2 täglich (Patienten mit einem Gewicht von mehr als 30 kg)	Primary:
Study type: RCT (über 3 Monate), aber		Secondary: subjektiver klinischer Score, Gewicht, Sputumbakteriologie, Leukozytenzahl im Blut, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Titer spezifischer antimikrobieller Antikörper, Lungenfunktionsparameter und Messung der nasalen Zilienfunktion in vitro.

<p>klein und als Cross-over Design, deshalb Abwertung</p> <p>Number of Patient: 52 (31 haben Studie abgeschlossen)</p> <p>Recruiting Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Comparison: Plazebo</p>	<p>Results: In der gesamten Studiengruppe wurden keine signifikanten Unterschiede in der Lungenfunktion oder den subjektiven klinischen Werten zwischen NAC und Placebo festgestellt. Bei Patienten mit einer Peak-Expiratory-Flow-Rate (PEFR) von weniger als 70 % des vorhergesagten Normalwerts zeigte sich während der Behandlung mit NAC ein zufriedenstellender signifikanter Anstieg der PEFR, der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des forcierten Expirationsvolumens in einer Sekunde (FEV1). Es wurde keine Wirkung von NAC auf die Ziliartätigkeit beobachtet.</p> <p>Author's Conclusion:</p>
---	-----------------------------------	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

RCT, aber klein und als Cross-over Design, deshalb Abwertung

Steinkamp, G. et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Respir Med.* 102. 1643-53. 2008

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: randomisiert, Plazebo-kontrolliert, doppel-blind</p>	<p>Intervention: Azithromycin (AZM) oral 1x pro Woche über 8 Wochen</p>	<p>Primary: Änderung der FEV1, klinische Parameter, spirometrische Parameter, Sauerstoffsättigung, Bakterienlast, QoL, Entzündungsparameter</p> <p>Secondary:</p>

Number of Patient: 38	Comparison:	Results: FEV1 und andere spirometrische Parameter sanken während der AZM Therapie, ohne signifikanten Unterschied; respiratorische Symptome unter AZM signifikant besser, P.a. und Staph. aureus Bakterienlast unter AZM geringer, QoL in Unterpunkten Gewicht, Essstörungen, Entzündungsparameter (CPR, IL-8, LBP) besser unter AZM.
Recruitment Phase:		Author's Conclusion:
Inclusion Criteria: CF-Patienten (>8 Jahre) mit chron. PA und akuter Exazerbation und erfolgreicher i.v. Kombinations-Behandlung innerhalb der letzten Woche		
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"3b

Abwertung: keine Fallzahlberechnung, geringe Patientenzahl, drop out >20%

"

Valverde-Molina, J. et al. [Association between chronic colonization or infection with Pseudomonas aeruginosa and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis]. Arch Bronconeumol. 44. 180-4. 2008

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 3	Intervention: Bronchiale Hyperreaktivität (Histamin-Provokationstest) und Korrelation mit klinischem Status/ PA Kolonisation	Primary: bronchiale Hyperreaktivität, Atopie, Infektion/ Kolonialisierung mit PA
Study type: Fallkontrollstudie	Comparison:	Secondary:
Number of Patient: 32		Results: bei CF-Patienten ist bronchiale Hyperreaktivität assoziiert mit der Infektion/ Kolonialisierung mit PA
Recruitment Phase:		

Inclusion Criteria: CF-Patienten 6-19 Jahre		Author's Conclusion:
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

3b

Wozniak, D. J. et al. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on Pseudomonas aeruginosa. Chest. 125. 62S-69S; quiz 69S. 2004

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: Grundlagenforschung Number of Patient: Recruitment Phase: Inclusion Criteria: Exclusion Criteria:	Intervention: Clarithromycin Wirkung auf PA in vitro bei niedrigerer Konzentration (Comparison:	Primary: durch Typ IV Pili vermittelte "twitching motility" Secondary: Results: Clarithromycin hemmt den Zusammenbau von Typ IV Pili auf der PA Oberfläche, nicht aber deren Produktion. Clarithromycin reduziert nicht die Biofilm Bildung, aber verzögert oder hemmt die Bildung der Biofilm-Matrix. Author's Conclusion:

Methodical Notes**Funding Sources:**

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

Grundlagenforschung

Schlüsselfrage:**08 Obere Atemwege****Inhalt: 16 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Aanaes, K. 2018	2	single-center Interventionstudie
Boutin, S. 2015	3	Querschnittsstudie
Doht, Franziska 2015	2	RCT
Hansen, S. K. 2012	2	prospektive, single-Center Studie
Hentschel, Julia 2014	3	diagnostische Kohorten Studie
Johansen, H. K. 2012	2	prospektive Studie
Koitschev, A., Wolff, A., Koitschev, C. et al. 2006	2	explorative Diagnostikstudie
Mainz, J G 2009	2	Evaluation von nasalen Lavagen als Methode zur Probennahme aus den OAW und explorativ- epidemiologische Studie zum Vergleich der Keime P.aeruginosa und Staph. aureus in den oberen (OAW) und unteren Atemwegen
Mainz, J. G. 2019	5	Fallbericht
Mainz, J. G. 2015	4	Fallserie, monozentrisch, 5 Patienten
Mainz, J. G. 2012	4	Fallstudie
Mainz, J. G. 2014	2	RCT
Mainz, Jochen G 2014	1	randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert
Moller, W. 2011	2	prospektive open-label Studie/Depositionsstudie
Moller, W. 2010	2	prospektive open-label-Studie/Depositionsstudie

Morlacchi, L. C. 2018

2

prospektive Observationsstudie

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 15 Bewertung(en)

Aanaes, K. et al. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. Rhinology. 56. 268-273. 2018

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: single-center Interventionstudie</p> <p>Number of Patient: 12</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Diagnose geplante Sinus-Operation</p> <p>Exclusion Criteria: siehe Einschlusskriterien</p>	<p>Intervention: Die Teilnehmer spülten ihre Nasen mit radioaktiv markierter Kochsalzlösung und wurden mit einem dynamischen SPECT/CT-Scan untersucht</p> <p>Comparison: Die präoperativen und postoperativen (nach 30 Tagen) Untersuchungen wurden verglichen.</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Zwölf CF-Patienten wurden eingeschlossen. In 10 der 24 untersuchten Kieferhöhlen gab es postoperativ eine Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Flüssigkeitsvolumen. In 7 der 24 Kieferhöhlen war die Schleimhaut postoperativ so geschwollen, dass keine Flüssigkeit mehr nachweisbar war. Wir beobachteten weder vor noch nach der Operation Flüssigkeit in den Stirn- oder Keilbeinhöhlen. Im besten Fall waren durchschnittlich 23 % der Kieferhöhlen mit Flüssigkeit gefüllt; alle Kieferhöhlen hatten also postoperativ Bereiche der Schleimhaut, die keinen Kontakt mit der Flüssigkeit hatten. Nach 30 Minuten waren in den Kieferhöhlen durchschnittlich 76 % des ursprünglichen Volumens vorhanden.</p> <p>Author's Conclusion: Die Flüssigkeitsabgabe mittels Nasenspülung kommt trotz Nasennebenhöhlenchirurgie nicht ausreichend oder gar nicht mit der gesamten Nasennebenhöhlenschleimhaut in Kontakt. Daher ist die Wirksamkeit der topischen Antibiotikagabe vermutlich geringer</p>

Methodical Notes

Funding Sources: Novo Nordisk Foundation, The network of COST Action BEAT-PCD: Better Evidence to Advance Therapeutic options for PCD

COI: Nein

Randomization: n.a.

Blinding: n.a.

Dropout Rate/ITT-Analysis: n.a.

Notes:

2b geringe Patientenzahl

Boutin, S. et al. Comparison of microbiomes from different niches of upper and lower airways in children and adolescents with cystic fibrosis. PLoS One. 10. e0116029. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Querschnittsstudie</p> <p>Number of Patient: 20</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: pädiatrische CF-Patienten</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Probennahme: Sputum, Nasenabstriche, Rachenabstriche</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: DNA Extraktion</p> <p>Secondary: quantitative PCR, NGS</p> <p>Results: Unsere Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied in der α- und β-Diversität zwischen der Nase und den beiden anderen Probenahmestellen. Das nasale Mikrobiom war durch eine polymikrobielle Gemeinschaft gekennzeichnet, während die Gemeinschaften in Rachen und Sputum weniger vielfältig waren und von einigen wenigen operativen taxonomischen Einheiten dominiert wurden. Außerdem waren die Mikrobiome von Sputum und Rachen eng miteinander verwandt, insbesondere bei Patienten mit klinisch stabiler Lungenerkrankung. Die Sputumproben wiesen eine hohe interindividuelle Variabilität auf, die in erster Linie auf eine Abnahme der Gleichmäßigkeit in Verbindung mit einer erhöhten Abundanz potenzieller Atemwegspatogene wie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zurückzuführen war. Patienten mit chronischer <i>Pseudomonas aeruginosa</i>-Infektion wiesen ein weniger diverses Sputum-Mikrobiom auf. Es wurde eine hohe Übereinstimmung zwischen den Sputum-Mikrobiomen von Kindern und Erwachsenen festgestellt, mit der Ausnahme, dass <i>Burkholderia</i> nur in der Erwachsenenkohorte beobachtet wurde.</p> <p>Author's Conclusion: Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich ein Mikrobiom der unteren Atemwege, das dem eines Erwachsenen ähnelt, schon früh im Leben herausbildet und dass Rachenabstriche bei klinisch stabilen Kindern mit zystischer Fibrose ohne chronische <i>Pseudomonas aeruginosa</i>-Infektion, bei denen eine Sputum-Probeentnahme oft nicht möglich ist, ein gutes Surrogat darstellen.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: MAM, JSE, MT and GE from the European Commission (Seventh Framework Programme Project No. 603038, CFMatters); Gilead

COI: keine Angaben

Randomization: n.a.

Blinding: n.a.

Dropout Rate/ITT-Analysis: n.a.

Notes:

3b

Doht, Franziska et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. Rhinology. 53. 249-59. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT</p> <p>Number of Patient: 16</p> <p>Recruiting Phase: 08-12/2011</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Diagnose durch zwei Schweißtests geplante intravenöse Antibiotikatherapie</p> <p>Exclusion Criteria: siehe Einschlusskriterien</p>	<p>Intervention: Nasal Lavage</p> <p>Comparison: Induziertes Sputum</p>	<p>Primary: Veränderung der Entzündungsmarker durch die intravenöse Antibiotikagabe</p> <p>Secondary: Mikrobiologische Analyse der Proben</p> <p>Results: Die Gesamtzellzahl ging in den LAW-Proben signifikant zurück, nicht aber in den UAW-Proben.</p> <p>Author's Conclusion: Dies ist die erste Veröffentlichung, die deutlich geringere Auswirkungen einer IV-Antibiotikabehandlung auf die sinonasalen als auf die pulmonale Entzündungsmarker zeigt. Folglich zeigen unsere Ergebnisse die Grenzen einer systemischen Antibiotikabehandlung zur Kontrolle der Infektion im sinonasalen Kompartiment. Wir führen dies in erster Linie auf die Struktur der Nasennebenhöhlen zurück: Diese Hohlorgane, die bei bakterieller Sinusitis häufig mit Eiter, Mukozelen und Polypen gefüllt sind, werden von einer systemischen Antibiotikabehandlung nicht wirksam erreicht.</p>

Methodical Notes

Funding Sources: n.a.

COI: nein

Randomization: n.a.

Blinding: n.a.

Dropout Rate/ITT-Analysis: n.a.

Notes:

2b geringe Patientenzahl

Hansen, S. K. et al. Evolution and diversification of Pseudomonas aeruginosa in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. ISME J. 6. 31-45. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: prospektive, single-Center Studie</p> <p>Number of Patient: 46 Kinder in Copenhagen Center</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten (Kinder)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Vergleich der PA-Populationen in den Nasennebenhöhlen mit denen der unteren Atemwege durch geno- und phänotypische Merkmale</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Hypothese: im Sinus und in der Lunge liegt derselbe PA-Genotyp vor</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Die PA Populationen in Sinus und Lunge sind nicht identisch, sondern es scheint eine Migration aus pre-adaptierten Linien zu geben, die ggf. zu einer chronischen Lungen-Infektion führen können. Es ist danach praktisch unmöglich zu beweisen, dass eine Kolonisation des Sinus zu einer chronischen Lungeninfektion führt.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

"2b
Kohortenstudie, definierte Ausgangspopulation (Kinder aus Kopenhagen, Pseudomonas negativ, prospektiv, umschriebener Zeitraum, konsequente Probensammlung) "

Johansen, H. K. et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. J Cyst Fibros. 11. 525-31. 2012

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: prospektive Studie</p> <p>Number of Patient: 78</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: >6 Jahre, median 19, range 6-50, 29 männl., 49 weibl. mit FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: "Paranasal Sinus als Bakt. Reservoir für PA Reinfektion nach FESS gleichen Genotyps wie Erstinfekt. IgG und IgA Konzentration in Speichel und Serum vor und nach FESS "</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: PA Neubesiedlung</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Sinus und Lunge bei 95% CF-Pat. identisch, PA bildet Biofilm im Sinus, könnenso unerkannt bleiben, keine eradiktion durch Antikörper</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b

Koitschev, A., Wolff, A., Koitschev, C. et al. Standardisierte HNO-Untersuchung bei Patienten mit Mukoviszidose. HNO. 54. 361-368. 2006

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p>	<p>Intervention: Spiegeluntersuchung, einschließlich Endoskopie</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p>

<p>Study type: explorative Diagnostikstudie</p> <p>Number of Patient: 123</p> <p>Recruiting Phase: 1997 - 2004</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>der Nase, sowie audiologische Messungen</p> <p>Comparison:</p>	<p>Results: Die Patienten und deren Eltern waren nach Aufklärung über die Hintergründe der Studie sehr kooperativ. Bei 40% aller Patienten war endoskopisch eine Polyposis nasi nachweisbar. Bei 22% der Patienten war bereits mindestens eine Operation erfolgt. 13 Patienten (12%) zeigten eine unterschiedlich stark ausgeprägte Innenohrschwerhörigkeit (IOS). Alle Patienten mit einer IOS waren zu unterschiedlichen Zeiten mit Aminoglykosiden behandelt worden.</p> <p>Author's Conclusion: HNO-Symptome zeigen eine hohe Prävalenz bei CF-Patienten. Daher empfehlen wir eine jährliche Endoskopie der Nase und einen audiometrischen Ausschluss von ototoxischen Innenohrschäden, um stichhaltige Daten für eine Optimierung der Behandlung zu erhalten</p>
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources:

COI: nein

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

Mainz, J G et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 64. 535-40. 2009

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Evaluation von nasalen Lavagen als Methode zur Probennahme aus den OAW und explorativ-epidemiologische Studie zum Vergleich der Keime <i>P.aeruginosa</i></p>	<p>Intervention: Detektion von <i>PA/Staph. aureus</i> in Nasalen Lavagen, Sputum, Rachenabstrichen, Nasenabstrichen</p>	<p>Primary: Vergleich der Stämme in oberen und unteren Atemwegen und in Abhängigkeit mit der Art der Probe</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "PA wurde in 46% der chronisch besiedelten Patienten in den oberen Atemwegen gefunden und</p>

<p>und Staph. aureus in den oberen (OAW) und unteren Atemwegen</p> <p>Number of Patient: 187 (182)</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten (0,4-68 Jahre) ohne systemische Anti-PA Therapie und keine sinonasale OP innerhalb der letzten 6 Monate, wiederkehrendem Nasenbluten oder anderen Gründen weshalb eine Nasenspülung nicht durchgeführt werden konnte</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>und "blowing samples"</p> <p>Comparison:</p>	<p>in 90,5% der unteren Atemwege. Der Anteil der Patienten mit Detektion in oberen und unteren Atemwegen stieg mit dem Alter der Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, einen PA in den oberen Atemwegen nachzuweisen war 88x höher bei Patienten mit PA-Nachweis in den unteren Atemwegen im Vergleich zu Patienten ohne PA-Nachweis in den unteren Atemwegen.</p> <p>In 50% der Proben wurden dieselben Keime in den oberen wie auch den unteren Atemwegen nachgewiesen.</p> <p>Nasale Lavagen als nicht-invasive Methode der Probennahme als Grundlage für die Keimbestimmung wurden mit Rachenabstichen, Sputumproben und Nasenabstrichen verglichen. Die Wiederfindungsrate in nasalen Lavagen lag für PA bei 60% (im Vergleich zu Patienten mit bekannter chron. PA Infektion in den oberen Atemwegen). Es wurden auch andere nicht-invasive Methoden getestet: Nasenabstriche und "blowing samples", die sich aber als nicht sensitiv genug entpuppten und als ungeeignet eingestuft wurden. Die Autoren schließen daraus, dass nasale Lavagen die geeignetste nicht-invasive Methode zur Probennahme in den oberen Atemwegen ist. "</p> <p>Author's Conclusion: Die Patientenpopulation ist sehr breit und damit wahrscheinlich gut übertragbar. Die Keimnachweise in nasalen Lavagen wurden in dieser Studie nicht direkt mit dem bisherigen Standard (sinonasale Gewebeprobe) verglichen, was für eine Validierung der Methode erfolgen müsste. Die Mitarbeit der Patienten hat laut Autoren einen großen Einfluss auf die Qualität der genommenen Proben - die Autoren schreiben, dass die Adherence der Probanden z.T. nicht so gut war, so dass bei der Nasenspülung nur das nasale Vestibulum gespült wurde und nicht die Nasenhöhle und die Eingangsbereiche zu den Nasennebenhöhlen, die eigentlich adressiert waren.</p>
--	--	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

"2b
Kohortenstudie mit guten Referenzstandards "

Mainz, J. G. et al. Pseudomonas aeruginosa colonization in the upper and lower airways of a child with cystic fibrosis: a father's meticulous approach to successful eradication. J Bras Pneumol. 45. e20190191. 2019

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results

<p>Evidence level: 5</p> <p>Study type: Fallbericht</p> <p>Number of Patient: 1</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: schrittweise Anpassung unseres Ansatzes hin zu einer aggressives Eradikationsschema mit oralen oder intravenösen Antibiotika zusammen mit einer inhalativen Antibiotikatherapie vierteljährliche i.v.-Zyklen mit Ceftazidim und Tobramycin sowie eine Dauerbehandlung mit oralem Azithromycin. Die Patienten erhielten außerdem Colistin durch nasale Vernebelung über einen pulsierenden Aerosolvernebler</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary:</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass zusätzliche Routine Probenahme von UAW eine frühe Besiedlung der Nasennebenhöhlen aufdecken kann, die, wenn sie unerkannt bliebe, höchstwahrscheinlich die erfolgreiche Ausrottung des Erregers verhindert hätte. Durch monatliche Probenahmen wurde eine intermittierende Besiedlung festgestellt und bestätigten später die vollständige Eliminierung von <i>P. aeruginosa</i>. Beides wäre nicht möglich gewesen, wenn wir uns an internationalen Standards für die Behandlung von Mukoviszidose, die nur LAW-Probenahmen 2-4 Mal pro Jahr empfehlen. Der Einsatz von inhalativen Antibiotika allein wird die UAW-Behandlung wahrscheinlich scheitern. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Gruppe von Autoren(5) die zeigten, dass, wenn <i>P. aeruginosa</i> nicht aus dem gesamten nicht aus dem gesamten Atemwegssystem ausgerottet wird, kann es eine Evolution und Diversifizierungsprozesse durchlaufen kann, um sich an das Immunsystem des Wirts in den Nasennebenhöhlen anzupassen. Wenn die Nasennebenhöhlen nicht als ein mögliches Reservoir für <i>P. aeruginosa</i> betrachtet, kann der Erreger nach Beendigung einer alleinigen Inhalationstherapie der Erreger in die Lunge die Lunge gelangen und eine neue Lungenkolonisation verursachen die noch virulenter sein kann.</p> <p>Author's Conclusion: Während der Off-Label-Behandlung wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. Eradikationstherapie berichtet. Allerdings überstieg die tägliche Belastung durch die die tägliche Belastung durch die Behandlung weit über die normale Inhalationen bei CF-Patienten. Dennoch ist unser Patient seit 6 Jahren frei von einer Kolonisierung, und in dieser Zeit konnte die die therapeutische Belastung auf ein Minimum reduziert werden konnte. Wir zeigen hier, dass die Eradikation von persistierendem <i>P. aeruginosa</i> mit einer konsequenten Therapie möglich ist Therapie möglich ist, die in diesem Fall durch die Familie stark Beharrlichkeit der Familie gefördert wurde. Dies könnte dazu beigetragen haben Prognose der Lungenfunktion und damit der Lebenserwartung Lungenfunktion und damit der Lebenserwartung der Patientin beigetragen haben. Aufgrund unserer Erfahrung empfehlen wir wiederholte mikrobiologische Untersuchung von UAW und LAW, insbesondere bei Patienten mit intermittierender <i>P. aeruginosa</i> Kolonisation.(6) Folglich sollte ein solcher Ansatz Studien zur Eradikation von <i>P. aeruginosa</i> bei Eradikation bei CF-Patienten</p>
---	--	--

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:** nein**Blinding:** nein**Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

Fallbericht

Mainz, J. G. et al. Pseudomonas aeruginosa Acquisition in Cystic Fibrosis Patients in Context of Otorhinolaryngological Surgery or Dentist Attendance: Case Series and Discussion of Preventive Concepts. Case Rep Infect Dis. 2015. 438517. 2015

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
------------	---------------------------------	------------------

Evidence level: 4	Intervention:	Primary:
Study type: Fallserie, monozentrisch, 5 Patienten	Comparison:	Secondary:
Number of Patient: 5		Results:
Recruitment Phase:		Author's Conclusion: Unsere Fallserie soll die Aufmerksamkeit auf das Risiko des Erwerbs von P. aeruginosa bei der HNO-Versorgung von Mukoviszidose-Patienten lenken, ebenso wie bei der zahnärztlichen Versorgung. Wir möchten die Entwicklung interdisziplinärer Leitlinien zwischen Mukoviszidose-Spezialisten, HNO-Ärzten, Zahnärzten sowie Mikrobiologie- und Hygienespezialisten anregen, um das Risiko des Erregererwerbs bei anfälligen Patienten zu vermeiden.
Inclusion Criteria: CF-Patient		
Exclusion Criteria:		

Methodical Notes

Funding Sources: German Ministry of Education and Research (BMBF), Grant no. 01KI1204.

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

4, weil nur 5 Patienten

Mainz, J. G. et al. Sinonasal persistence of Pseudomonas aeruginosa after lung transplantation. J Cyst Fibros. 11. 158-61. 2012

Population

Intervention - Comparison

Outcomes/Results

Evidence level: 4

Study type: Fallstudie

Number of Patient: 2

Recruitment Phase:

Inclusion Criteria: "F508del homozygot, weiblich, CF, mit 20 Jahren doppel LTX
F508del homozygot, männlich, CF, mit 20 Jahren doppel LTX"

Exclusion Criteria:

Intervention: "Mann: Standardtherapie
Frau: zusätzlich 2x tägl. Inhalation von Colomycin in obere Atemwege und 1x tägl. in die unteren Atemwege"

Comparison:

Primary: Besiedlung der Spenderlunge mit PA

Secondary:

Results: "Mann: nach 4 Wochen Neubesiedlung mit PA gleichen Genotyps wie vor LTX
Frau: bisher 30 Monate ohne Neubesiedelung"

Author's Conclusion:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:
Fallstudie

Mainz, J. G. 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 Des Devel Ther. 8. 209-17. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: RCT</p> <p>Number of Patient: 9</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten mit chronischer P aeruginosa Besiedlung der unteren Atemwege</p> <p>Exclusion Criteria: Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich innerhalb von 3 Monaten einer Nasennebenhöhlenoperation unterzogen hatten, sowie Patienten mit: Nasenbluten, Trommelfellperforation, schwerer Schädigung des achten Hirnnervs (Nervus vestibulocochlearis), einschließlich Hörstörungen oder Schwindel, oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Weitere Ausschlusskriterien waren ein kritischer Allgemeinzustand, ein forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde (FEV1) <30%, eine Pulsoximetrie <93% ohne O2-Substitution, eine Exazerbation bei der Randomisierung mit der Notwendigkeit neuer systemischer Antibiotika, eine Behandlung mit systemischen (oralen oder intravenösen) Antibiotika gegen eine P. aeruginosa-Infektion 14 Tage vor der Randomisierung oder während der Studie, klinisch relevante Nebenwirkungen von Tobramycin oder Placebo in der Vorgeschichte, Schwangerschaft oder Stillen, laufende Teilnahme an einer anderen klinischen Therapiestudie oder Teilnahme an einer Arzneimittelstudie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.</p>	<p>Intervention: sinonasale Inhalation von 80 mg Tobramycin (Gernebcin®) einmal täglich über 28 Tage mit dem PARI Sinus™-Vernebler</p> <p>Comparison: sinonasale Inhalation von Placebo (isotonische Kochsalzlösung) einmal täglich über 28 Tage mit dem PARI Sinus™-Vernebler</p> <p>Nach dem doppelblinden Behandlungszeitraum wurde allen Patienten mit P. aeruginosa in der Nasenspülung eine offene fakultative sinonasale Behandlung mit Tobramycin für 28 Tage angeboten.</p>	<p>Primary: Veränderung der Anzahl von P. aeruginosa-Kolonien in der Nasenspülflüssigkeit</p> <p>Secondary: Veränderungen der Lungenfunktion, bewertet anhand der forcierten Vitalkapazität (FVC), des FEV1 und des forcierten expiratorischen Flusses bei 75-25 % der FVC (FEF75-25); Veränderungen des rhinoskopischen Aussehens der Schleimhaut und Bewertung von Sekret, Krusten und Polypen, wie durch bilaterale Nasenendoskopie ermittelt; und die Verträglichkeit des Inhalationsverfahrens und des Medikaments, die anhand der hochtonalen sensorineuralen Beeinträchtigung des Gehörs, der Serum-Tobramycin-Werte 1 Stunde nach der sinonasalen Inhalation und der Unterschiede in der Serum-Kreatinin-Konzentration vor und nach der sinonasalen Inhalation beurteilt wurde.</p> <p>Results: Neun Patienten nahmen teil, von denen sechs zunächst Tobramycin und drei Placebo erhielten. Die sinonasale Inhalation wurde gut vertragen, wobei der Tobramycin-Serumspiegel <0,5 mg/L und das Kreatinin stabil blieben. Die P. aeruginosa-Menge ging bei vier von sechs Patienten (67 %), die Tobramycin erhielten, zurück, verglichen mit null von drei, die Placebo erhielten (nicht signifikant). Die SNOT-20-Scores waren in der Tobramycin-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe (P=0,033).</p> <p>Author's Conclusion: Die sinonasale Inhalation von Antibiotika, die mit geeigneten Geräten als vibrierende Aerosole appliziert werden, erwies sich</p>

als vielversprechende nichtinvasive Methode zur Reduzierung oder sogar Ausrottung von *P. aeruginosa* (und anderen Krankheitserregern) in anfälligen Atemwegen. Eine Tobramycin-Dosierung von 80 mg pro Tag war sicher und wurde gut vertragen. Weitere Studien mit größeren Patientenkohorten sind erforderlich.

Methodical Notes

Funding Sources: Infectopharm, Deutschland (Zuschuss und Bereitstellung der Studie) und PARI Corp, Deutschland

COI: Die Studie wurde von Infectopharm, Deutschland (Zuschuss und Bereitstellung der Studie) und PARI Corp, Deutschland (Bereitstellung der Studie) unterstützt. Die von diesen Unternehmen gewährte Unterstützung hatte keinen Einfluss auf die Objektivität der Studie, und es wurden keine weiteren Vorteile gewährt. Wir bestätigen, dass keiner der Autoren irgendwelche relevanten kommerziellen Verbindungen oder finanziellen Interessen hat.

Randomization: ja

Blinding: ja

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

2b geringe Patientenzahl

Mainz, Jochen G 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 Des Devel Ther. 8. 209-17. 2014

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 1</p> <p>Study type: randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert</p> <p>Number of Patient: 9</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: inhalation von Tobramycin (80 mg/2 ml) oder Placebo (2ml isotonische Kochsalzlsg.) 1x tägl. für 28 Tage</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: CFU in nasalen Lavagen, Snot-20, Lungenfunktion und nasale Endoskopie</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Snot-20 signifikant niedriger bei Tobramycingabe, bei 67% der Patienten sank die Quantität von PA in den nasalen Lavagen</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"1b
prospektive Therapiestudie"

Moller, W. et al. Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition. Rhinology. 49. 286-91. 2011

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
------------	-------------------------	------------------

Evidence level: 2

Study type:
prospektive open-label
Studie/Depositionsstudie

Number of Patient: 11
gesunde Probanden

Recruitment Phase:**Inclusion Criteria:****Exclusion Criteria:**

Intervention:
nasale Aerosol
Inhalation

Comparison:
open label, Pari
Vibrent vs.
Pumpspray

Primary: Depositionsstudie**Secondary:**

Results: Wenn das pulsierende Aerosol während der Nasenatmung appliziert wurde, wurden $10,0 \pm 4,2$ % der emittierten Radioaktivität in der Lunge nachgewiesen (Abbildung 4), $62,6 \pm 12,7$ % in der Nase einschließlich der Nebenhöhlen und $26,8 \pm 12,7$ % wurden ausgeatmet (gesammelt auf dem Austrittsfilter). $4,5 \pm 1,1$ der nasal deponierten Aktivität wurde in den Nasennebenhöhlen gefunden. Beim Pumpspray wurde die deponierte Radioaktivität nur in der Nase und nicht in den Lungen gefunden. Ebenso wenn das pulsierende Aerosol mit geschlossenem Gaumensegel appliziert wurde.

Author's Conclusion: Pulsierende Aerosole bieten vorteilhafte Möglichkeiten für die topische Verabreichung von Medikamenten über die Nase und die Nasennebenhöhlen.

Methodical Notes

Funding Sources: Die Studie wurde durch einen Forschungszuschuss der Pari GmbH (Hersteller untersuchtes Gerät) unterstützt, Starnberg, Deutschland, und vom deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, 03FPE00028).

COI:**Randomization:**

Blinding:**Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

prospektive open-label Studie/Depositionsstudie

Moller, W. et al. Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers. Otolaryngol Head Neck Surg. 142. 382-8. 2010

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
Evidence level: 2 Study type: prospektive open-label-Studie/Depositionsstudie Number of Patient: Recruitment Phase: Inclusion Criteria: gesunde Probanden Exclusion Criteria:	Intervention: vibrierendes Aerosol Comparison:	Primary: Depositionsstudie Secondary: Results: Nur der pulsierende Luftstrom zeigte eine effiziente 81mKr-Gasventilation der Nasennebenhöhlen. Bei Verwendung von nasalen Pumpsprays wurde kein Arzneimittel in die Nasennebenhöhlen deponiert, aber bis zu 6,5 Prozent des nasal verabreichten Arzneimittels wurden bei Verwendung des pulsierenden Luftstroms in die Nasennebenhöhlen deponiert. Die Ausscheidungskinetik des Arzneimittels war nach pulsierender Aerosolverabreichung im Vergleich zu nasalen Pumpsprays reduziert. Die Verweildauer des Arzneimittels am Ort der Ablagerung war bei der pulsierenden Aerosolverabreichung bis zu dreimal länger als bei nasalen Pumpsprays. Author's Conclusion: Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die topische Verabreichung von Medikamenten in relevanten Mengen an die Nase und die osteomeatalen Bereiche, einschließlich der Nasennebenhöhlen, mit pulsierenden Luftströmen möglich ist. Außerdem kann die Häufigkeit der Medikamentenapplikation aufgrund einer verzögerten Clearance und einer längeren Verweildauer reduziert werden.

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

prospektive open-label-Studie/Depositionsstudie

Morlacchi, L. C. et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. Transpl Infect Dis. 20. e12924. 2018

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: prospektive Observationsstudie</p> <p>Number of Patient: 145</p> <p>Recruitment Phase: 20.10.2015- 5.3.2016</p> <p>Inclusion Criteria: Erwachsene (Alter ≥18 Jahre) Lungentransplantat-Empfänger Mukoviszidose</p> <p>Exclusion Criteria: n.a.</p>	<p>Intervention: n.a.</p> <p>Comparison: n.a.</p>	<p>Primary: EuroQOL5D-Fragebogen Nasale Lavage Bronchoskopie BAL FEV1</p> <p>Secondary: EuroQOL5D-Fragebogen Nasale Lavage Bronchoskopie BAL FEV1</p> <p>Results: Hundertvierundfünfzig Patienten wurden eingeschlossen. Symptome von SD wurden berichtet 96 (62 %) der Patienten berichteten über SD-Symptome; 87 (56 %) hatten bereits eine Nasennebenhöhlenoperation hinter sich. Nur 8 (13%) von 60 Personen, die sich einer Bronchoskopie unterzogen, wiesen völlig normale Befunde der Nasenhöhle. Sechsendreißig (60 %) Patienten wiesen dieselben Isolate sowohl in NL als auch BAL. Polypen und Schleimhautveränderungen wurden endoskopisch deutlich seltener festgestellt bei Patienten mit normaler Flora in der NL-Mikrobiologie (26 % gegenüber 70 %, P = .003, und 35% vs. 68%, P = .013).</p> <p>Author's Conclusion: Bei mehr als 60 % der CF-LuTx-Empfänger traten Symptome von SD auf. Bei der nasale endoskopischen Inspektion wurden bei 55 % Veränderungen festgestellt. Die Mehrheit der Patienten wies die gleichen Isolate sowohl in der NL als auch in der BAL, die beim gleichen Besuch durchgeführt wurden. Diese Ergebnisse sprechen für eine Rolle der Nasennebenhöhlen als "Reservoir" für die absteigende Rekolonisierung des Lungentransplantats.</p>

Methodical Notes**Funding Sources:** n.a**COI:** nein

Randomization: n.a.**Blinding:** n.a.**Dropout Rate/ITT-Analysis:** n.a.**Notes:**

2a

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 1 Bewertung(en)

Hentschel, Julia 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. *J. Immunol. Methods.* 404. 41-51. 2014

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
3

Number of patients / samples: 57 CF-Patienten, 53 Gesunde

Results: nur 1 x tägl. Nasenspülung für vergleichbare Ergebnisse, Lagerung im unbehandelten Zustand bei -70°C mit Proteaseinhibitoren für Cytokinanalyse 1-2 Jahre stabil. Mehr als 5 Jahre Lagerung und wiederholtes Auftauen sollten vermieden werden

Study type:
diagnostische Kohorten Studie

Reference standard: CF-Patienten (Zentrum Jena)

Author conclusions:

Validation: Kohortenvergleich von frischen und gelagerten Nasenspülungsproben

Blinding:

Inclusion of clinical information: Einfluss der Sammlung, Behandlung und Lagerung von Nasenspülungen

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: 3b

kein konsistent angewandter Referenzstandard

Schlüsselfrage:**09 Radiologie****Inhalt: 19 Literaturstellen**

Literaturstelle	Evidenzlevel	Studientyp
Berkhout, M C 2016	3	multizentrische, prospektive, Querschnitt-Beobachtungsstudie
Berkhout, M. C. 2013	3	Querschnittsstudie
Cai, Y. 2011	1	systematischer Review
Davis, S. D. 2007	4	Prospektive Therapiestudie, Single-Centre
de Jong, P. A. 2006	3	retrospektiv
de Jong, P. A. 2004	4	Diagnostikstudie
Eggesbo, H. B. 2003	2	explorative Diagnostikstudie
Farrell, P. M. 2009	2	prospektive Kohortenstudie, multizentrisch
Kuo, W. 2016	2	explorative Diagnostikstudie
Larke, F. J. 2011	2	Diagnostikstudie, explorativ
Loeve, M. 2011	3	Retrospektive Studie an bestehender CF Kohorte
Mainz, J. G.	2	Evaluation von nasalen Lavagen als Methode zur Probennahme aus den OAW und explorativ- epidemiologische Studie zum Vergleich

2009		der Keime P.aeruginosa und Staph. aureus in den oberen (OAW) und unteren Atemwegen
Nasr, S. Z. 2010	4	doppel-blind, Plazebo-kontrolliert, Pilotstudie
Peixoto, A. O. 2019	4	prospektive Fallstudie
Rosenfeld, M. 2012	1	RCT
Sly, P. D. 2013	2	Prospektive Kohortenstudie
Sommerburg, O. 2020	3	prospektive Querschnittstudie
Strzelczuk-Judka, L. 2019	2	diagnostische Kohortenstudie
Wielputz, M. O. 2014	3	Prospektiv, Single-Centre

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Systematic Reviews: 1 Bewertung(en)

Cai, Y. et al. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. J Antimicrob Chemother. 66. 968-78. 2011			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
Evidence level: 1 Study type: systematischer Review Databases: PubMed (bis Juli 2010), das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane	Intervention: Einnahme von Azithromycin Comparison:	Primary: FEV1 Secondary: Hauptnebenwirkungen (Husten, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit und Durchfall) Results: In der systematischen Übersicht wurden acht RCTs (sieben mit Azithromycin und eine mit Clarithromycin) gefunden, und sechs RCTs mit Azithromycin (654 Patienten) wurden in die Meta-Analyse einbezogen. Die Behandlung mit Azithromycin führte zu einem signifikanten Anstieg von FEV1% (3,22%, 95% CI = 1,38-5,06, P = 0,0006, I2 = 0%) und FVC% (3,23%, 95% CI = 1,62-4,85, P < 0,0001, I2 = 0%) im Vergleich zu Placebo. Bei Personen mit einer Pseudomonas aeruginosa-Basisbesiedlung stiegen sowohl FEV1% (4,80%, 95% CI = 1,66-7,94, P = 0,003, I2 = 42%) als auch FVC% (4,74%, 95% CI = 1,92-7,57, P = 0,001, I2 = 0%) signifikant an. Die Inzidenzraten der wichtigsten Nebenwirkungen (Husten, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit und Durchfall) unterschieden sich nicht signifikant zwischen der mit Azithromycin behandelten Gruppe und der Placebogruppe. Die RCT von Clarithromycin, an der 18 Patienten teilnahmen, zeigte dessen Auswirkungen auf die klinische Verbesserung; aufgrund	Saiman et al. (2010) Dogru et al. (2009) Steinkamp et al. (2008) Clement et al. (2006) Rotschild et al. (2005) Saiman et al. (2003) Wolter et al.

<p>Library Issue 2, 2010) und Embase (1980 bis Juli 2010)</p> <p>Search period:</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>der geringen Stichprobengröße war ein Vergleich mit Azithromycin jedoch schwierig.</p> <p>Author's Conclusion: Die langfristige Einnahme von Azithromycin kann die Lungenfunktion verbessern, insbesondere bei CF-Patienten, die mit <i>P. aeruginosa</i> kolonisiert sind. Es gab keine Hinweise auf vermehrte unerwünschte Ereignisse bei Azithromycin. Es werden weitere Daten benötigt, um das beste Azithromycin-Schema zu verifizieren und andere Makrolide bei CF-Patienten zu bewerten.</p>	<p>(2002) Equi et al. (2002)</p>
Methodical Notes		
<p>Funding Sources: Diese Studie wurde durch den Zuschuss 81000755 der National Natural Science Foundation of China unterstützt.</p> <p>COI: nein</p> <p>Study Quality:</p> <p>Heterogeneity:</p> <p>Publication Bias:</p> <p>Notes: systematischer Review mit Meta-Analyse</p>		

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: RCT: 9 Bewertung(en)

<p>Davis, S. D. et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 175. 943-50. 2007</p>		
Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 4</p> <p>Study type: Prospektive Therapiestudie, Single-Centre</p>	<p>Intervention: Intravenöse antibiotische Therapie, nicht weiter spezifiziert</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: konventionelles Röntgen in 2 Ebenen inkl. Scoring nach Brasfield, CT inkl. Scoring nach Brody in Inspiration (volumetrisch) sowie Expiration (nur 3 Schichten) in Intubationsnarkose, jeweils 1 Woche nach Therapieabschluss.</p> <p>Secondary:</p>

<p>Number of Patient: 17</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF Patienten jünger als 4 Jahre zur antibiotischen Therapie bei Exacerbation</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Results: Keine signifikante Veränderung des Röntgen-Scores nach Therapie. Signifikante Verbesserung des CT-Scores nach Therapie, insbesondere des Überblähungs-Subscores.</p> <p>Author's Conclusion:</p>
---	--

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

"4

Fallserie, Beobachtungsstudie"

Limitationen durch geringe Patientenzahl, Therapie nicht weiter spezifiziert, keine Kontrollgruppe

de Jong, P. A. et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. Thorax. 61. 80-5. 2006

Population	Intervention - Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: retrospektiv</p> <p>Number of Patient: 119</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: 5-52 Jahre, , 72</p>	<p>Intervention: 2 oder 3 Ct-Scans und Lungenfunktionstests mit 3 Jahren Abstand</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Auffinden von Strukturveränderungen an der Lunge von PA-Patienten, Sensitivität der Methoden</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: CT Scans finden Deterationen in mehr Patienten als Lungenfunktionstests.</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Kinder, 47 Erwachsene

Exclusion Criteria:**Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

3b

Farrell, P. M. et al. Association between mucoid Pseudomonas infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. Radiology. 252. 534-43. 2009

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: prospektive Kohortenstudie, multizentrisch</p> <p>Number of Patient: 82</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: "6,6 -17,6 Jahre 1985-2009 Durchführung "</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention:</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Respiratorische Symptome, respiratorische Proben, PFTs, jährlich Röntgen-Thorax</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "83 % zeigten Bronchiectase, von 12 potentiellen Risikofaktoren korrelierte nur ein Infekt durch mukoide PA signifikant CT-Score korreliert signifikant mit mukoidem PA."</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:**COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"2b
prospektive Kohortenstudie, multizentrisch"

Loeve, M. et al. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. Chest. 140. 178-85. 2011

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Retrospektive Studie an bestehender CF Kohorte</p> <p>Number of Patient: 115</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF, 5 - 20 Jahre</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Keine</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Häufigkeit der Exacerbation im Beobachtungszeitraum</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Der mittels CT nachgewiesene Schweregrad der Bronchiektasie ist mit erhöhter Exacerbationsrate innerhalb der 2 folgenden Jahre assoziiert</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:**

Dropout Rate/ITT-Analysis:**Notes:**

3b Retrospektive Kohortenstudie guter Qualität)

Limitation: Retrospektives Design, daher keine Fallzahlplanung. Vorteil: Großes Patientenkollektiv.

Mainz, J. G. et al. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. Thorax. 64. 535-40. 2009

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Evaluation von nasalen Lavagen als Methode zur Probennahme aus den OAW und explorativ-epidemiologische Studie zum Vergleich der Keime P.aeruginosa und Staph. aureus in den oberen (OAW) und unteren Atemwegen</p> <p>Number of Patient: 187 (182)</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF-Patienten (0,4-68 Jahre) ohne systemische Anti-PA Therapie und keine sinonasale OP innerhalb der letzten 6 Monate, wiederkehrendem Nasenbluten oder anderen Gründen weshalb eine Nasenspülung nicht durchgeführt werden konnte</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Detektion von PA/ Staph. aureus in Nasalen Lavagen, Sputum, Rachenabstrichen, Nasenabstrichen und "blowing samples"</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: Vergleich der Stämme in oberen und unteren Atemwegen und in Abhängigkeit mit der Art der Probe</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "PA wurde in 46% der chronisch besiedelten Patienten in den oberen Atemwegen gefunden und in 90,5% der unteren Atemwege. Der Anteil der Patienten mit Detektion in oberen und unteren Atemwegen stieg mit dem Alter der Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, einen PA in den oberen Atemwegen nachzuweisen war 88x höher bei Patienten mit PA-Nachweis in den unteren Atemwegen im Vergleich zu Patienten ohne PA-Nachweis in den unteren Atemwegen.</p> <p>In 50% der Proben wurden dieselben Keime in den oberen wie auch den unteren Atemwegen nachgewiesen.</p> <p>Nasale Lavagen als nicht-invasive Methode der Probennahme als Grundlage für die Keimbestimmung wurden mit Rachenabstrichen, Sputumproben und Nasenabstrichen verglichen. Die Wiederfindungsrate in nasalen Lavagen lag für PA bei 60% (im Vergleich zu Patienten mit bekannter chron. PA Infektion in den oberen Atemwegen). Es wurden auch andere nicht-invasive Methoden getestet: Nasenabstriche und "blowing samples", die sich aber als nicht sensitiv genug entpuppten und als ungeeignet eingestuft wurden. Die Autoren schließen daraus, dass nasale Lavagen die geeignetste nicht-invasive Methode zur Probennahme in den oberen Atemwegen ist. "</p> <p>Author's Conclusion: Die Patientenpopulation ist sehr breit und damit wahrscheinlich gut übertragbar. Die Keimnachweise in nasalen Lavagen wurden in dieser Studie nicht direkt mit dem bisherigen Standard (sinonasale Gewebeproben) verglichen, was für eine Validierung der Methode erfolgen müsste. Die Mitarbeit der Patienten hat laut Autoren einen großen Einfluss auf die Qualität der genommenen Proben - die Autoren schreiben, dass die Adherence der Probanden z.T. nicht so gut war, so dass bei der Nasenspülung nur das nasale Vestibulum gespült wurde und nicht die Nasenhöhle und die Eingangsbereiche zu den Nasennebenhöhlen, die eigentlich adressiert waren.</p>

Methodical Notes**Funding Sources:**

COI:**Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"2b

Kohortenstudie mit guten Referenzstandards "

Nasr, S. Z. 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.* 45. 440-9. 2010

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 4**Study type:** doppel-blind, Plazebo-kontrolliert, Pilotstudie**Number of Patient:** 32**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** CF-Patienten >6 Jahre mit milder Lungenerkrankung (frühe Lungenerkrankung steht im Fokus) und chron. PA Kolonisation**Exclusion Criteria:****Intervention:** HRCT versus Spirometrie zur Evaluation der Effektivität von Tobramycin Inhalation (3 Zyklen aus je 28 Tagen mit 2x täglich 5ml (300mg) vernebeltem TSI Tobramycin; 28 Tage off)**Comparison:****Primary:** HRCT und Spirometrie Baseline, nach 28 Tagen und am Studienende (28-36 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation, also ca. 6 Monate plus 28-36 Tage)**Secondary:****Results:** Nach 28 Tagen war der HRCT Score in der TSI-Gruppe signifikant verbessert im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die spirometrischen Werte FEV1 und FEF25-75 zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied. Diese Daten wurden bereits in einer früheren Publikation Nasr et al. 2006 veröffentlicht. Nach 6 Monaten konnte keine signifikante Verbesserung im HRCT Score in der TSI-Gruppe vs Placebo gezeigt werden. HRCT und Quality of Life (CFQ-R) Fragebogen-Ergebnisse korrelierten praktisch nicht miteinander - die Patienten gaben keine Verbesserung im Fragebogen an.**Author's Conclusion:****Methodical Notes****Funding Sources:**

COI:**Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"4

Abwertung aufgrund geringer Patientenzahl, nicht randomisiert, unklare Beziehung FEV1 zu HRCT, fehlender Power/ fehlender Fallzahlberechnung und ungleich verteilten Basisvariablen "

Es handelt sich um eine gut gemachte Pilotstudie, die aber lediglich Hypothesen generieren kann. Um zu zeigen, dass HRCT ein geeigneter Endpunkt ist, müsste eine größere Studie durchgeführt werden.

Rosenfeld, M. et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. JAMA. 307. 2269-77. 2012

Population**Intervention - Comparison****Outcomes/Results****Evidence level:** 1**Study type:** RCT**Number of Patient:** 321**Recruitment Phase:****Inclusion Criteria:** CF Patienten
jünger als 6 Jahre**Exclusion Criteria:****Intervention:** 7% inhalatives hypertones Kochsalz vs. 0,9% isotones Kochsalz über 48 Wochen**Comparison:****Primary:** Pulmonale Exacerbation während Beobachtungszeitraum**Secondary:****Results:**
Hypertones Kochsalz vermindert nicht die Rate an pulmonalen Exacerbationen**Author's Conclusion:****Methodical Notes****Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:**

Dropout Rate/ITT-Analysis:**Notes:**

1b RCT

Sly, P. D. et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. N Engl J Med. 368. 1963-70. 2013

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Number of Patient: 127</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: CF nach Neugeborenen-Screening oder klin. Auffälligkeit (Meconium-Ileus)</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Keine Intervention</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: BAL, CT (jeweils 3 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 3 Jahre)</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: "Risk for development of bronchiectasis is NE elevation in BAL early in life (SvK). PA Infektion ist ein Risiko für die Entwicklung von Bronchiektasen (MOW)"</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes**Funding Sources:****COI:****Randomization:****Blinding:****Dropout Rate/ITT-Analysis:****Notes:**

"2b
Kohortenstudie guter Qualität "

Wielputz, M. O. 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. 189. 956-65. 2014

Population	Intervention Comparison	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: Prospektiv, Single-Centre</p> <p>Number of Patient: 50 CF, davon 10 mit Exacerbation; 26 Kontrollen, davon 12 mit akutem unterem Atemwegsinfekt bzw. komplizierter Pneumonie</p> <p>Recruitment Phase:</p> <p>Inclusion Criteria: Alter 0 - 6 Jahre, Subgruppe mit akuter CF Exacerbation</p> <p>Exclusion Criteria:</p>	<p>Intervention: Orale oder intravenöse Antibiotische Therapie, nicht näher spezifiziert</p> <p>Comparison:</p>	<p>Primary: MRT vor und nach Therapie inkl. Scoring nach Eichinger et al.</p> <p>Secondary:</p> <p>Results: Detektion von strukturellen und funktionellen Lungenveränderungen bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF. Höhere MRT-Scores bei Exacerbation. Signifikante Reduktion der MRT-Scores durch Antibiotische Therapie bei CF und bei komplizierter Pneumonie in der Kontrollgruppe</p> <p>Author's Conclusion:</p>

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Randomization:

Blinding:

Dropout Rate/ITT-Analysis:

Notes:

3b Fallkontrollstudie

Limitation ist geringe Patientenzahl. Kein Goldstandard zum Vergleich.

OXFORD (2011) Appraisal Sheet: Diagnostic Studies: 9 Bewertung(en)

Berkhout, M C et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. J. Cyst. Fibros. 15. 816-824. 2016

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level: 3

Study type:

multizentrische, prospektive, Querschnitt-Beobachtungsstudie

Number of patients / samples: 58

Reference standard:

MRT statt CT bei der Kontrollgruppe

Validation:

Blinding: n.a.

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Results: Die am häufigsten berichteten Symptome waren nasale Obstruktion und posteriorer/anteriorer Nasenausfluss. Trübungen traten in allen Altersgruppen der Studiengruppe häufig auf und waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger. Bei Patienten mit schwerer Mukoviszidose war die Trübung stärker ausgeprägt als bei Patienten mit leichter Mukoviszidose. Die Kulturen der oberen Atemwege wiesen überwiegend Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae und Pseudomonas aeruginosa auf.

Author conclusions: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Beobachtungsstudie eine der wenigen Studien ist, die Kinder mit Mukoviszidose im Alter von 0-4 Jahren einschließt. Sie zeigt eine erhebliche Trübung bei Mukoviszidose-Patienten von der Geburt bis zum Alter von 17 Jahren, und diese Trübung war im Vergleich zu altersgleichen Kindern ohne Mukoviszidose deutlich höher. Darüber hinaus war der Grad der Eintrübung bei Patienten mit schwerer Mukoviszidose signifikant höher als bei Personen mit leichter Mukoviszidose. Anomalien, die auf einen chronischen Verlauf der Rhinosinusitis hindeuten, wurden in der Studiengruppe bereits im Alter von 3-5 Jahren festgestellt. Kulturen aus den oberen Atemwegen von Kindern mit Mukoviszidose zeigten überwiegend S. aureus, H. influenzae und P. aeruginosa. Bei der Befragung mit Fragebögen berichteten Kinder und ihre Eltern über Symptome der Rhinosinusitis, vor allem über nasale Obstruktion und hinteren/ vorderen Nasenausfluss. Die Autoren sind der Ansicht, dass diese Ergebnisse für eine regelmäßige Überwachung des Sinonasensystems bei Kindern mit Mukoviszidose von Geburt an sprechen, insbesondere bei Kindern mit schwerer Mukoviszidose.

Methodical Notes

Funding Sources: keine Angaben

COI: keine Angaben

Notes: 3b

Berkhout, M. C. et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros. 12. 525-9. 2013

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level: 3 Study type: Querschnittsstudie	Number of patients / samples: 104 Reference standard: Validation: Blinding: Inclusion of clinical information: Dealing with ambiguous clinical findings:	Results: Bei 72 Patienten (69,2 %) ergaben die UAW-Kulturen andere Mikroorganismen als die normale Nasenflora, und bei 50 Patienten (48,1 %) wuchs <i>Pseudomonas aeruginosa</i> auf den UAW-Kulturen. Eine Ähnlichkeit zwischen UAW- und LAW-Kulturen wurde bei 50,0 % dieser 72 Patienten festgestellt. Bei 3 Patienten wurde <i>P. aeruginosa</i> aus den UAW-Kulturen nach erfolgreicher Eradikation von <i>P. aeruginosa</i> aus den LAW-Kulturen angezüchtet. <i>P. aeruginosa</i> in den UAW hatte im Vergleich zu anderen Mikroorganismen keinen Einfluss auf die Symptome der Sinonasalerkrankung. Author conclusions: Der Vergleich von UAW- und LAW-Kulturen bei erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose ergab bei 50,0 % der Patienten einen oder mehrere übereinstimmende Mikroorganismen. <i>P. aeruginosa</i> wurde am häufigsten aus den UAW kultiviert. <i>P. aeruginosa</i> kann nach einer Eradikationstherapie aus den UAW kultiviert werden, was auf eine Persistenz von <i>P. aeruginosa</i> in den UAW hindeuten könnte. Wir halten dies für ein Motiv, die UAW in die Eradikationstherapie bei zystischer Fibrose einzubeziehen.
--	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: keine

COI: keine

Notes:

de Jong, P. A. et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 23. 93-7. 2004

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
Evidence level: 4 Study type: Diagnostikstudie	Number of patients / samples: 48 Reference standard: 28 männlich, 20 weiblich, Alter zu Beginn: 11,5 +/-3,3 Jahre	Results: Strukturelle Abnormitäten werden von HRCT-Systemen besser gefunden als über Lungenfunktionstests Author conclusions:

Validation: High resolution computed Tomography (HRCT) /Pulmonarer Funktionstest im Vergleich von 2 Jahren Abstand

Blinding:

Inclusion of clinical information: Auffinden der Entwicklung von Lungenschäden

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: "4
Diagnostikstudie ohne Referenzstandard"

Eggesbo, H. B. et al. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. Eur Radiol. 13. 1451-60. 2003

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
2

Study type:
explorative
Diagnostikstudie

Number of patients / samples: 116 CF und 136 Kontrollen

Reference standard:
CF-Diagnose:
genetisch bestätigt (CF-2), oder Schweißtest und klinische Symptome (CF-1, CF-0).

Validation: n.z.

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Results: Das endgültige Modell umfasste drei Kriterien: (a) Entwicklung der Stirnhöhle und (b) der Keilbeinhöhle und (c) Fehlen von drei Pneumatisierungsvarianten. Dieses Modell unterschied CF-2 von den Kontrollen mit einer Überlappung der Summenwerte bei nur 8 von 206 Patienten. Bei Anwendung dieses Modells auf die Gruppen CF-1 und CF-0 schienen zwei Populationen zu existieren. Eine größere Gruppe mit Summenwerten, die sich mit denen der CF-2-Gruppe überschneiden, und eine kleinere Gruppe mit Summenwerten, die sich mit denen der Kontrollgruppe überschneiden.

Author conclusions: Wir kommen zu dem Schluss, dass dieses CT-Scoring-System eine Mukoviszidose-Diagnose in Fällen diagnostischer Unsicherheit sowohl unterstützen als auch ausschließen kann.

**Dealing
ambiguous
findings:** **with
clinical**

Methodical Notes

Funding Sources:

COI:

Notes: explorative Diagnostikstudie

Kuo, W. et al. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward. Eur Respir J. 47. 1706-17. 2016

**Evidence
level/Study
Types**

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
2

Study type:
explorative
Diagnostikstudie

Number of patients / samples: 30 CF Zentren in 11 Ländern (23 der 30 ECFS-CTN-Zentren füllten die Fragebögen aus. 19 Zentren zeigten Interesse an der Teilnahme an der SCIFI-Mukoviszidose-Studie, von denen 13 pädiatrische Zentren die Voraussetzungen für die Teilnahme erfüllten.)

Reference standard: Routine CT protocol

Validation:

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Results: Diese Initiative ergab, dass 44 % der Zentren Thorax-CT-Untersuchungen nur bei klinischer Indikation durchführen, während 56 % der Zentren ihre Mukoviszidose-Patienten routinemäßig mit CT überwachen. Werden Thorax-CT-Untersuchungen nur bei klinischer Indikation durchgeführt, könnte dies dazu führen, dass strukturelle Lungenveränderungen bei einem Patienten nicht oder nur verzögert diagnostiziert werden. Ein weiteres Ergebnis war, dass vier Zentren nicht zusammenhängende Thorax-CT-Scans anfertigten. Bei Mukoviszidose-Lungenerkrankungen wurde gezeigt, dass strukturelle Anomalien bei nicht zusammenhängenden Aufnahmen unterschätzt werden [36]. Darüber hinaus erschwert die Verwendung begrenzter Schichten die Beurteilung des Fortschreitens der Lungenerkrankung in der Längsschnittuntersuchung oder die Rekonstruktion des Bildes in verschiedenen Ebenen, um die Erkennung anatomischer und abnormaler Strukturen der Lunge zu erleichtern. Einige Zentren wollen auf mögliche Strahlenrisiken und Strahlenbelastungen verzichten. Angesichts der jüngsten Verbesserungen bei der Scanzeit und der geringeren Strahlenbelastung durch volumetrische CTs rechtfertigt der größere Nutzen der kontinuierlichen CTs deren routinemäßigen Einsatz [1]. Schließlich wurde in den meisten Zentren eine CT des Brustkorbs bei Spontanatmung durchgeführt, wenn die Kinder nicht kooperationsfähig waren, und bei freiwilliger Atemanhaltung, wenn die Kinder alt genug waren, um zu kooperieren. Eine Vollnarkose wurde nur in zwei Zentren durchgeführt. Da immer mehr CT-Scanner über kurze Aufnahmezeiten verfügen, ist es möglich, Bilder mit ausreichender diagnostischer Qualität bei spontan atmenden Kindern zu erstellen.

Author conclusions: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die bei pädiatrischer Mukoviszidose angewandte Strahlendosis in den europäischen Zentren erheblich variiert. Dieser Unterschied lässt sich nicht durch die unterschiedliche Leistung der Scanner erklären. Es werden spezifische CT-Protokolle benötigt, um Strahlendosis und Bildqualität sowohl in der klinischen Praxis als auch zu Forschungszwecken in Einklang zu bringen. Angesichts der zunehmenden Nachfrage nach empfindlicheren Ergebnismessungen in künftigen klinischen

Studien zeigt das SCIFI-CF-Projekt, dass eine Standardisierung der Thorax-CT erforderlich und - was noch wichtiger ist - in einer multizentrischen Kohorte durchführbar ist.

Methodical Notes

Funding Sources: Die niederländische Mukoviszidose-Stiftung, die wissenschaftliche Stiftung des Sophia-Kinderkrankenhauses und Steun door Zeevaart haben bedingungslose Zuschüsse für die Forschung im Zusammenhang mit diesem Manuskript gewährt. Alle teilnehmenden Zentren haben die Reise- und Unterbringungskosten für den Besuch des SCIFI CF-Teams übernommen. Die Informationen zur Finanzierung dieses Artikels wurden bei FundRef hinterlegt.

COI: s. erj.ersjournals.com

Notes: explorative Diagnostikstudie

Larke, F. J. et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. AJR Am J Roentgenol. 197. 1165-9. 2011

Evidence level/Study Types

Population

Outcomes/Results

Evidence level:
2

Study type:
Diagnostikstudie, explorativ

Number of patients / samples: 33 Zentren mit 26.724 Patienten

Results: Das Produkt aus DLP und dem k-Faktor ergab eine mittlere effektive Dosis von 1,4 mSv (SD = 0,5 mSv) für eine Thoraxuntersuchung mit niedriger Dosis über alle Scanner hinweg. Die CT-Expo-Ergebnisse auf der Grundlage von ICRP 60-Gewebegewichtungsfaktoren ergaben effektive Dosen von 1,6 bzw. 2,1 mSv für Männer und Frauen, während die CT-Expo-Ergebnisse auf der Grundlage von ICRP 103-Gewebegewichtungsfaktoren effektive Dosen von 1,6 bzw. 2,4 mSv ergaben.

Reference standard:

Author conclusions: Ein akzeptables Thorax-CT-Screening kann mit einer durchschnittlichen effektiven Gesamtdosis von etwa 2 mSv durchgeführt werden, verglichen mit einer durchschnittlichen effektiven Dosis von 7 mSv bei einer typischen Standard-Thorax-CT-Untersuchung.

Validation:

Blinding:

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Methodical Notes

Funding Sources:**COI:****Notes:** Diagnostikstudie, explorativ

Peixoto, A. O. et al. Lung ultrasound assessment of response to antibiotic therapy in cystic fibrosis exacerbations: a study of two cases. J Bras Pneumol. 45. e20190128. 2019

Evidence

level/Study Types Population Outcomes/Results

Evidence level: 4

Study type:
prospektive
Fallstudie

Number of patients / samples: 2

CF-Patienten

Reference standard:

Validation:

Blinding:
nein

Inclusion of clinical information:

Dealing with ambiguous clinical findings:

Results:

Author conclusions: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die LUS ein nützliches Instrument sein könnte, um Veränderungen aufgrund von PEx und das Ansprechen auf eine Antibiotikatherapie bei CF zu beurteilen. Es sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Stichprobe erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen, da nur einer der beiden untersuchten CF-Patienten vor und nach der Antibiotikatherapie deutlich unterschiedliche LUS-Ergebnisse aufwies.

Methodical Notes

Funding Sources: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico , Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, State University at Campinas Fundo de Apoio à Pesquisa ao Ensino e à Extensão

COI:

Notes:

Sommerburg, O. et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Chronic Rhinosinusitis in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 17. 714-723. 2020

Evidence level/Study Types Population Outcomes/Results

<p>Evidence level: 3</p> <p>Study type: prospektive Querschnittstudie</p>	<p>Number of patients / samples: 107, 67 davon CF-Patienten, 30 non-CF Patienten</p> <p>Reference standard:</p> <p>Validation:</p> <p>Blinding:</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Die Pneumatisierung und die Größe der Nasennebenhöhlen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Im MRT wurden bei Säuglingen und Vorschulkindern mit Mukoviszidose im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen häufiger Schleimhautschwellungen (83 % vs. 17 %; P < 0,001), Mukopyozelen (75 % vs. 2 %; P < 0,001), Polypen (26 % vs. 7 %; P < 0,001) und Verformungen der Kieferhöhlenwände (68 % vs. 2 %; P < 0,001) festgestellt. Außerdem war das Ausmaß dieser Anomalien mit einem MRT-Summenscore von 22,9 ± 10,9 bei Mukoviszidose im Vergleich zu 4,5 ± 7,6 bei Kontrollpersonen ohne Mukoviszidose erhöht (P < 0,001).</p> <p>Author conclusions: Die MRT wies normale Abmessungen der Nasennebenhöhlen und eine hohe Prävalenz und Schwere von Anomalien der Nasennebenhöhlen aufgrund von CRS bei Säuglingen und Vorschulkindern mit Mukoviszidose ohne Strahlenbelastung nach. Unsere Ergebnisse unterstützen die Entwicklung der MRT für eine empfindliche nicht-invasive Diagnose und Überwachung des CRS bei Kleinkindern mit Mukoviszidose und als Ergebnismessung für klinische Studien.</p>
---	--	---

Methodical Notes

Funding Sources: German Federal Ministry of Education and Research, Mukoviszidose eV, Christiane Herzog Stiftung, Einstein Foundation Berlin

COI:

Notes: 3b

Strzelczuk-Judka, L. et al. Diagnostic value of chest ultrasound in children with cystic fibrosis - Pilot study. PLoS One. 14. e0215786. 2019

Evidence level/Study Types	Population	Outcomes/Results
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: diagnostische Kohortenstudie</p>	<p>Number of patients / samples: 48</p> <p>Patienten; 24 weiblich, 24 männlich</p> <p>Reference standard: ja</p> <p>Validation:</p> <p>Blinding: keine Verblindung</p> <p>Inclusion of clinical information:</p> <p>Dealing with ambiguous clinical findings:</p>	<p>Results: Die LUS umfasste die Beurteilung der Pleura, des Lungengleitens, der A- und B-Linien-Artefakte, der "Lungenraketen", der alveolären Konsolidierungen, des Luftbronchogramms und des Pleuraergusses. Bei allen Patienten wurde eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs durchgeführt und nach dem modifizierten Chrispin-Norman-Score ausgewertet. Die LUS wurde anhand des CF-USS ausgewertet. Die Korrelation zwischen dem CF-USS und dem modifizierten Chrispin-Norman-Score war mäßig ($R = 0,52$, $p = 0,0002$) und in den Kontrollstudien stark. Bei 75 % der Patienten, die sich einer LUS unterzogen, wurden kleine Bereiche mit subpleuralen Konsolidierungen beobachtet, die auf Röntgenbildern nicht sichtbar waren. Gleichzeitig war die LUS nicht empfindlich genug, um die bronchiale Pathologie sichtbar zu machen, die bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs eine wichtige Rolle spielt.</p> <p>Author conclusions: Der Lungenultraschall ist ein wertvolles Instrument für die Diagnose von subpleuralen Konsolidierungen. Die Cystic Fibrosis Ultrasound Score-Ergebnisse korrelieren mit dem konventionellen, röntgenologisch modifizierten Chrispin-Norman-Score. Der Lungenultraschall sollte als ergänzende Röntgenuntersuchung bei der Überwachung von CF-Patienten betrachtet werden, und die Cystic Fibrosis Ultrasound Score kann den Ärzten wertvolle Informationen über das Fortschreiten der Krankheit liefern.</p>
Methodical Notes		
<p>Funding Sources: keine</p> <p>COI: n.a.</p> <p>Notes: 2b</p>		



Annex 4: Anwesenheitslisten Konsensuskonferenzen

Konsensus-konferenz	Konsentierete Kapitel	Teilnehmer
14.4.2021	Empfehlungen aus den Kapiteln 2-4.5	Baumann, <i>Bend</i> , <i>Brunsmann</i> , Dieninghoff, Eber, Ellemunter, Gruber, Hammermann, Hebestreit, Hogardt, Hügel, Mainz, Mentzel, Nüßlein, Rietschel, Ringshausen, Schmidt, Schulte-Hubbert, Schwarz, Sedlacek, <i>Sitter</i> , Smaczny, Sommerburg, Vonberg, <i>Weber</i> , Wielpütz, Zerlik
17.5.2021	Empfehlungen aus den Kapiteln 1; 6, 7 und 12	<i>Bend</i> , <i>Brunsmann</i> , Dieninghoff, Eber, Ellemunter, Gruber, Hammermann, Hogardt, Hügel, Mentzel, Nüßlein, Rietschel, Ringshausen, Schmidt, Schulte-Hubbert, Schwarz, Sedlacek, <i>Sitter</i> , Smaczny, Vonberg, <i>Weber</i> , Wielpütz, Zerlik
15.6.2021	Empfehlungen aus Kapitel 5 (bis 5.8.1)	<i>Bend</i> , Baumann, <i>Brunsmann</i> , Dieninghoff, Eber, Ellemunter, Eschenhagen, Gruber, Hammermann, Hebestreit, Hogardt, Koitschev, Mainz, Nüßlein, Rietschel, Ringshausen, Schulte-Hubbert, Schwarz, Sedlacek, <i>Sitter</i> , Smaczny, Sommerburg, Sutharsan, Vonberg, <i>Weber</i> , Wielpütz, Zerlik
13.9.2021	Empfehlungen aus Kapitel 5.8.2 bis Ende Kapitel 5; Kapitel 8 bis 8.4	<i>Bend</i> , Dieninghoff, Ellemunter, Eschenhagen, Gruber, Hammermann, Hebestreit, Hogardt, Koitschev, Mainz, Nüßlein, Rietschel, Ringshausen, Schmidt, Schulte-Hubbert, Schwarz, Sedlacek, <i>Sitter</i> , Smaczny, Sutharsan, <i>Weber</i> , Wielpütz, Zerlik
28.9.2021	Empfehlungen zu den Kapiteln 8.5 bis Ende Kapitel 8, Kapitel 9-11; Kapitel 13	<i>Bend</i> , Brunsmann (nur Kapitel der Patientenvertretung), Dieninghoff, Ellemunter, Eschenhagen, Hammermann, Hebestreit, Hogardt, Hügel, Koitschev, Nüßlein, Ringshausen, Schulte-Hubbert, Schwarz, Sedlacek, <i>Sitter</i> , Sutharsan, Vonberg, <i>Weber</i>

*ohne Stimmrecht

Vollständige Liste der Leitliniengruppe s. S. 125f. Leitlinienmanuskript

Annex 5: Arbeitsgruppen

Kapitel	Gruppenmitglieder (fett gedruckt = Gruppensprecher)
00 Einleitung	Schwarz , Bend
01 Antikörper	Rietschel
02 mikrobiologische Diagnostik	Smaczny, Hogardt , Mainz, Sedlacek, Vonberg
03 Aufbereitung Atemwegssekrete	Sedlacek, Vonberg, Hogardt
04 Stellenwert Resistenztestung	Schmidt , Hogardt
05 Eradikationstherapie	Rietschel, Hebestreit, Mainz, Sedlacek, Vonberg, Hogardt , Eschenhagen, Sutharsan
06 (06a) Inhalative Suppressionstherapie	Illing, Smaczny, Hügel , Schulte-Hubbert, Ringshausen, Zerlik
07 (06b) orale Suppressionstherapie	Rietschel, Nüßlein, Schulte-Hubbert
08 (06c) intravenöse Suppressionstherapie	Illing, Ellemunter, Dieninghoff, Schulte-Hubbert, Hammermann
09 (07a) Supportive Therapien Erstnachweis	Illing
10 (07b) Supportive Therapien chron. PA	Illing, Hebestreit , Zerlik
11 (08) Obere Atemwege	Mainz , Baumann, Koitschev
12 (09) Radiologie	Wielpütz , Mentzel, Koitschev; Ley-Zaporozhan
13 (10) Informationsstrategie	Brunsmann, Evers

(In Klammern = alte Nummerierung in der ursprünglichen Form des Fragenkatalogs)

Annex 6: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Schwarz, Carsten; Bend, Jutta

Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa

Registernummer:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Prof. Dr. med. Baumann, Ingo	Nein	Nein	Vortrag BV HNO Dresden	EORTC	Nein	Nein	Nein	Kein Bezug zur Leitlinie/ Keine Interessenkonflikte
Dr. Bend, Jutta	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNeBm), Mitgliedschaft, Mitglied: Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM), Mitgliedschaft, Mitglied ECFS (European Cystic Fibrosis Society), Patientenvertreterin im Executive Committee des ECFS-CTN (CF-Studiennetzwerk)	Keine Interessenkonflikte
Dr. Brunsmann, Frank	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Pro Retina Deutschland e.V., Fachbereichsleiter „Diagnose und Therapie“; ACHSE e.V. Koordinator im KiP- Informationsprojekt mit dem ÄZQ, Patientenvertretung im G-BA, Co-Sprecher UA QS Wissenschaftliche Tätigkeit: Patientenbeteiligung, Patienteninformation, Evidenzgenerierung, Netzhauterkrankungen;	Keine Interessenkonflikte
Dr. Dieninghoff,	Nein	Chiesi	GOAL-ASV, Chiesi, Vertex,	Careline, Vertex	Nein	Nein	Mitglied: Mukoviszidose e.V.	Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Doris			Krankenhaus der Augustinerinnen Köln					Beträge
Univ. Prof. Dr. Eber, Ernst	Unterstützung wissenschaftlicher Aktivitäten und Datenpflege CF-Register für Chiesi Pharmaceuticals	Insmed; Vifor; Vertex Pharmaceuticals Inc.; Chiesi Pharmaceuticals	Vifor; Vertex Pharmaceuticals Inc.; Chiesi Pharmaceuticals	Springer; European Respiratory Society	Vertex Pharmaceuticals Inc.; Gilead Sciences	Nein	Mitglied: ÖGP Vizepräsident; ÖGP Präsident; GPP Vorstandsmitglied; ÖGKJ Vorstandsmitglied; ERS Mitglied Long Range Planning Committee/Paediatric Assembly; CERS Steering Committee Member; Wissenschaftliche Tätigkeiten: CF, PCD, kongenitale Malformationen, COVID-19, Bronchologie; Klinische Tätigkeiten: Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, insbesondere CF und andere seltene Lungenerkrankungen, kongenitale Malformationen, etc., Bronchologie; Tätigkeiten Fortbildung/Ausbildung: Medizinisch-wissenschaftlicher Leiter des Universitätslehrgangs Master of Science in kardiorespiratorischer Physiotherapie der Medizinischen Universität Graz	Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
Prof. Dr. Ellemunter, Helmut	Nein	Vertex Pharmaceuticals GmbH	Vertex Pharmaceuticals GmbH	Vertex Pharmaceuticals GmbH	Vertex Pharmaceuticals GmbH	Nein	Nein	Kein Bezug zur Leitlinie/ Keine Interessenkonflikte
Dr. med. Eschenhagen, Patience	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Interessenkonflikte
Evers, Carolin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied AGECF Mukoviszidose e.V	Keine Interessenkonflikte
Dr. Gruber,	Nein	Chiesi	Vertex; Chiesi	Artikel für	Nein	Nein	Mitglied: ECFS; ÖGKJ;	Hersteller von CF-

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Saskia				CF-Austria			Austrotransplant; Wissenschaftliche Tätigkeiten: pädiatrische Pulmologie, Allergologie, Transplant; Klinische Tätigkeiten: CF-Ambulanz	Medikamenten/Nur geringe Beträge
Dr. Hammermann, Jutta	Nein	Chiesi, Vertex, TEVA Pharmaceuticals	Vertex	Nein	Vertex	Nein	Mitglied: Mukoviszidose e.V., ECFS, GPP, APPA, GPA, DGNS, DGKJ Wissenschaftliche Tätigkeiten: Neugeborenscreening bei CF; Klinische Tätigkeiten: Pädiatrie, Pädiatrische Pneumologie (Schwerpunkt CF), Allergologie, Pädiatrische Palliativmedizin; Tätigkeiten Fortbildung/Ausbildung: Vorträge, Weiterbildungen für die APPA, Carus Akademie Dresden, TU Dresden, GPP, Mukoviszidose e.V.	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
Prof. Dr. Hebestreit, Helge	Nein	Nein	Nein	Nein	Mukoviszidose e.V. , Vertex Innovation Award, BMBF, Innovationsfond, Freistaat Bayern, Freistaat Bayern, Vertex Pharmaceuticals, Vertex Pharmaceuticals	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Kommission Seltene Erkrankungen , Mitglied: Koordinator Exercise Working Group der European Cystic Fibrosis Society, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft der Zentren für Seltene Erkrankungen, Sprecher, Mitglied: European Respiratory Society, CHair Task Force Standardisation of Exercise Testing, Wissenschaftliche Tätigkeit: Belastungsuntersuchungen und körperliche Aktivität / Sport bei Mukoviszidose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter des Christiane Herzog Zentrums für	Keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Mukoviszidose, Kinderpneumologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Würzburger Mukoviszidosefortbildung	
PD Dr. Hogardt, Michael	Nein	Nein	Landesärztekammer Hessen	Nein	Berufenes Konsiliarlabor für das Robert-Koch-Institut; Stiftungsförderung: Kirmser Stiftung	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; Wissenschaftliche Tätigkeiten: Infektionsforschung, Mikrobiologische Diagnostik, Antibiotikaresistenzen, Infektionen bei Mukoviszidose u.a.	Keine Interessenkonflikte
Dr. Hügel, Christian	Nein	Nein	Nein	Springer Medizin Verlag GmbH	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften: - Bund Deutscher Internisten (BDI) - Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) - European Respiratory Society (ERS) - Marburger Bund Beantragte Mitgliedschaften: - Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) - Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Mukoviszidose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mukoviszidose, NON-CF-Bronchiektasen, Lungenemphysem, Pneumologische Endoskopie., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: 1. Organisation der Fortbildungsveranstaltung "Endoskopische Lungenvolumenreduktion" am 22.08.2018 im Universitätsklinikum Frankfurt. 2. Seminar (CF-Kompakt -	Keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Erwachsenenalter) in den Jahren 2017 und 2018. 3. Diverse Vorträge.	
Dr. Illing, Stephan	s.o., Nachsorgeklinik Tannheim	KEKS (Kinder und Erwachsene mit Speiseröhrenfehlbildung)	Kinderkrankenpflegeschule Klinikum Stuttgart, Hebammenschule Stuttgart, Diätschule Klinikum Stuttgart, Do Physio (Physiotherapeuten-Schule) Fellbach	Nein	keine	keine	Mitglied: Mukoviszidose eV: einfaches Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine wissenschaftliche Tätigkeit, nur Publikation von Fachliteratur (s.o.), Wissenschaftliche Tätigkeit: Beratung und Behandlung von Patienten mit CF und anderen chronischen Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: aktuell keine, Persönliche Beziehung: keine	Kein Bezug zur Leitlinie/Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Koitschev, Assen	nein	nein	Nein	Nein	nein	nein	Mitglied: nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: HNO-Arzt mit Schwerpunkt Kinder, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Ley-Zaporozhan, Julia	Boehringer Ingelheim; Parexel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Im Vorstand der AG Thoraxbildung der Dt. Röntgengesellschaft; Wissenschaftliche Tätigkeiten: Lungenbildung; Klinische Tätigkeiten: Kinderradiologie; Tätigkeiten Fort-/Ausbildung: Fortbildung zur Thoraxbildung	Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
Prof. Dr. med. Mainz, Jochen	Nein	Vertex Teva Chiesi Pari	Vertex Teva Chiesi Pari	Nein	Infectopharm	Nein	Mitglied: APPA; Pädiatrische Pneumologie; ERS; ECFS; ECFS CTN; ECFS scientific board 2017-2020,	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Wissenschaftliche Tätigkeit: HNO Probleme bei Mukoviszidose, Wissenschaftliche Tätigkeit: CF Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	
Prof. Dr. med. Mentzel, Hans-Joachim	Nein	Nein	Pfizer, Bayer Schering, Novartis, GE, Vilié, Samsung	Nein	Novartis	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR) Präsident DEGUM, TGRN, DRG, ECR, ESPR, Wissenschaftliche Tätigkeit: siehe Pubmed, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderradiologie	Kein Bezug zur Leitlinie/Keine Interessenkonflikte
Priv.-Doz. Dr. med. Nüßlein, Thomas	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	Nein	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Chiesi, PTC Pharmaceuticals, Vertex	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Westdeutsche Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (WAPPA), - im Vorstands, Mitglied: Mukoviszidose e.V., beteiligt u.a. am TFQ-Beirat und an verschiedenen Arbeit- und Projektgruppen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: s.o.	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten
PD Dr. Rietschel, Ernst	Nein	Vertex; Boehringer; Novartis; Mylan	Novartis	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ECFS, GPA, GPP (Vorstand); Wissenschaftliche Tätigkeiten: CF, Pneumologie, Allergologie; Klinische Tätigkeiten: CF, Pneumologie, Allergologie;	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
Dr. med. Ringshausen, Felix C.	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Sozialgericht Köln, Insmmed Germany GmbH, Zambon SpA, AstraZeneca	Shionogi GmbH, Insmmed Ireland Inc., Parion Sciences, Grifols Deutschland GmbH	I DE Werbeagentur GmbH, Uniklinik Frankfurt am Main, DGP, ERS, Grifols Deutschland GmbH,	Koautor von mind. 5 wissenschaftl. Begutachteten Originalarbeiten zu klinischen	European Union Innovative Medicines Initiative (IMI); EU/EFPIA); Mukoviszidose Institut gGmbH; DZIF/BMBF; Insmmed Germany; DZL/BMBF; InfectoPharm GmbH;	Nein	Mitglied: Vorstand im AGAM; Sprecher der AG Mukoviszidose der DGP; Co-Sprecher des ZSE-Fachzentrums für Mukoviszidose der MHH; Koordinator und Vorstand des Dt. Bronchiektasen-Registers PROGNOSIS; Steuerungsgruppe des EMBARC, Dundee/Großbritannien; Principal	Kein Bezug zur Leitlinie (Bronchiektasen)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
			AstraZeneca, Intercongress GmbH	Studien in den Indikationen Bronchiektasen-Erkrankung, NTM-Lungenerkrankung und Mukoviszidose, die in Zusammenarbeit mit den Firmen Insmed, Novartis und Vertex entstanden sind und die Editorial support/Medical writing support erhielten, der durch diese Firmen finanziert wurde	Grifols SA; Insmed Inc.; Novartis Pharma GmbH		<p>Investigator des DZL; Sprecher der Sektion Infektiologie und Tuberkulose der DGP; Steuerungsgruppe des europ. NTM-Registers, Dundee/Großbritannien; Sprecher des med.-wissenschaftl. Beirats des Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e.V.; Koordinator des Schwerpunktes Bronchiektasen-Erkrankung im ERN-LUNG der Europäischen Kommission; Co-Sprecher des B-Zentrums für Primäre Ciliäre Dyskinesie und Kartagener Syndrom im ZSE der MHH;</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeiten:</p> <p>Bronchiektasen-Erkrankung, Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD), NTM-Lungenerkrankung (NTM-PD), Mukoviszidose, respiratorische Infektionen, inkl. umfangreicher Publikationstätigkeit, Hauptprüfer in mind. 15 klinischen AMG-Studien der Phasen 1-3;</p> <p>Klinische Tätigkeiten:</p> <p>Oberarzt der MHH, Klinik für Pneumologie und Leiter der klinischen Infektiologie, sowie der Schwerpunkte/ Institutsambulanz für Bronchiektasen-Erkrankung, NTM-Lungenerkrankung, Primäre Ciliäre Dyskinesie und Kartagener Syndrom, sowie Mukoviszidose;</p> <p>Tätigkeiten in Fort-/Ausbildung:</p> <p>Jahreskongress der DGP, NTM-/Bronchiektasen-Konferenz der MHH, Expertenforum NTM-</p>	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
							Lungenerkrankung, BREATH-Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover/Standort DZL, Niedersachsen-CF-AG, AGAM-Seminar auf der DMT	
PD Dr. Schmidt, Sebastian	keine	Vertex	Mundipharma, Novartis, GSK, Intercom Dresden, Vertex	Weissbuch Allergie, Leitlinie ambulante erworbene Pneumonie, Leitlinie sexuell übertragbare Erkrankungen, GPA Sonderhefte Allergie und Impfen sowie Prävention	Benchmarking bei Mukoviszidose	keine	Mitglied: Vorstand APPA, GPA Mitgliedschaften: DGPI, DGKJ, Ärztgruppe Lungenfunktion, Mitglied: Sprecher Mukoviszidose Zentrum Mecklenburg/Vorpommern Mitglied TFQ-Beirat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Chlamydia pneumoniae Infektionen bei Kindern, Wissenschaftliche Tätigkeit: respiratorische und andere Erkrankungen bei Kindern, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kompaktkurse Pneumologie und Allergologie, Lungenfunktionskurse, Persönliche Beziehung: keine	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
Dr. Schulte-Hubbert, Bernhard	Nein	Vertex	Berlin Chemie, Novartis, Orthopädie und REHAtechnik	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Bezug zur Leitlinie
PD Dr. Schwarz, Carsten	Chiesi, Horizon	Horizon, Vertex, Chiesi, Abbvie, Mylan, Novartis	Novartis, Chiesi, Horizon, Vertex, Mylan	Nein	Vertex, PTI	Nein	Mitglied: Mukoviszidose e.V., ECFS, ERS, DGP, BDI; Wissenschaftliche Tätigkeiten: Infektionskrankheiten bei CF; Klinische Tätigkeiten: CF; Tätigkeiten Fort-/Ausbildung: CF	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
Dr. Sedlacek, Ludwig	Nein	Nein	MHH, Studenten und MTA, OTA und	DGPI Handbuch, Thieme	Nein	Nein	Mitglied: DGHM, Mitglied: DMYKG, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/ u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
			ATA Unterricht, FIA Weiterbildung für ausländische Ärzte	Verlag ISBN: 9783132408135			Diagnose und Therapie von Infektionen bei Mukoviszidose Patienten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionsdiagnostik und Therapie	
PD Dr. Sitter, Helmut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeiten: Methodik der Leitlinienentwicklung, Metaanalysen	Keine Interessenkonflikte
Dr Smaczny, Christina	Chiesi, Chiesi	GILEAD-Förderungsprogramm	Böhringer Ingelheim, Novartis, Raptor, TEVA	Nein	Nein	Nein	Nein	Verschiedene Hersteller von CF-Medikamenten/Nur geringe Beträge
PD Dr. med. Sommerburg, Olaf	Nein	Vertex	Vertex, ALK Abelló, RG Gesellschaft für Information und Organisation,	Forum Sanitas	Vertex	Nein	Mitglied: Muko eV, GPP, DGKJ, Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie, Pneumologie und Umweltmedizin Süd Wissenschaftliche Tätigkeiten: Neugeborenencreening Mukoviszidose, Pädiatrische Pneumologie einschließlich Mukoviszidose, Allergologie, Infektiologie, Diagnostische Verlaufsbeurteilung von frühen Veränderungen bei Mukoviszidose	Kein Bezug zur Leitlinie
Dr. Sutharsan, Sivagurunathan	Vertex	Vertex	Vertex, Insmed, Shinogi	Nein	ConnectCF	Nein	Mitglied: DGP, DGIM; Wissenschaftliche Tätigkeiten: Mukoviszidose, Bronchiektasen; Klinische Tätigkeiten: Mukoviszidose, Bronchiektasen, NTM;	Kein Bezug zur Leitlinie
PD Dr. Vonberg, Ralf-	Nein	Nein	Astellas Pharma GmbH,	Wiley-VCH Verlag,	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie,	Keine Interessenkonflikte

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/u.Ä.	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bewertung
Peter			München, Pfizer Pharma GmbH, Berlin, MSD Sharp Dohme GmbH, Haar	Weinheim, Springer Verlag GmbH, Heidelberg			Mitglied: Deutscher Hochschulverband, Wissenschaftliche Tätigkeit: Auswertung nosokomialer Ausbrüche, Wissenschaftliche Tätigkeit: ---, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ---, Persönliche Beziehung: ---	
Weber, Ann-Kathrin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ECFS (European Cystic Fibrosis Society),	Keine Interessenkonflikte
PD Dr. med. Wielpütz, Mark O.	Nein	Boehringer Ingelheim	Vertex	Nein	Vertex	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Europäische Röntgengesellschaft, European Society for Thoracic Imaging, International Workshop for Pulmonary Functional Imaging, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bildgebung bei CF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Abdominelle Bildgebung	Kein Bezug zur Leitlinie
Zerlik, Jovita	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine Interessenkonflikte

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 06/2013

Überarbeitung von: 09/2022

Nächste Überprüfung geplant: 09/2027

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen.
Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

