

Leitlinienreport zur Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: *Pseudomonas aeruginosa* AWMF-Registernummer 026 – 022

Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich und Zweck	2
Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	2
Zielorientierung der Leitlinie	2
Patient:innenzielgruppe	3
Versorgungsbereich.....	3
Anwenderzielgruppe/Adressaten	3
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	3
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen.....	3
Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient:innen	4
3. Methodologische Exaktheit.....	4
Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	4
Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	11
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	13
Pilottestung.....	13
Externe Begutachtung	14
Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	15
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	15
Finanzierung der Leitlinie	15
Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten.....	16
6. Verbreitung und Implementierung	19
Konzept zur Verbreitung und Implementierung	19
Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie.....	20
Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen	20
Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren	20
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	20
Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status (Gültig bis 26.9.2027).....	20
Aktualisierungsverfahren	20
8. Liste Annexe:	22

1. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Mukoviszidose (Zystische Fibrose; CF; ICD10 E84.-) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multiorganerkrankung. Die Mutation befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 7. Durch einen Defekt am „Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) ist der Chlorid Ionen Transport an der Zellmembran verringert; dies führt zu osmotischem Wasserentzug und dadurch zu viskösem Sekret in den betroffenen Organen. V.a. in der Lunge führt dies zu einer chronischen Inflammation und Infektion mit rezidivierenden pulmonalen Exazerbationen. Das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* spielt dabei die größte Rolle.

Laut Deutschem Mukoviszidose Register (Berichtsband 2021) wurde bei 14,4% der Kinder und Jugendlichen mit Mukoviszidose und bei 44% der erwachsenen Patient:innen mindestens einmal jährlich *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. Eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* hatten 9,6% der Kinder und Jugendlichen und 53% der erwachsenen Patient:innen mit Mukoviszidose. Die chronische Infektion und Inflammation führen zu einer Fibrosierung der Lunge; die zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidose.

In Deutschland leben mehr als 8000 Menschen mit Mukoviszidose. Die Seltenheit der Erkrankung wie auch die sehr unterschiedlichen Ausprägungen der Mukoviszidose stellen hohe Anforderungen an eine qualitativ hochwertige Versorgung. Die Versorgung erfolgt deshalb überwiegend in spezialisierten CF-Einrichtungen. Die vorliegende Leitlinie soll zur weiteren **Optimierung der Versorgung** von Patient:innen mit Mukoviszidose beitragen, i.e. den Zeitpunkt der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* möglichst nach hinten verlagern und bei chronischem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* die Exazerbationshäufigkeit reduzieren.

Für die vorliegende Aktualisierung wurden die beiden Einzelleitlinien **026-022** (S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*) und **020-018** (Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Chronische *Pseudomonas* – Infektion) zusammengeführt.

Die Leitlinie adressiert damit ein relevantes Thema und bietet Informationen und Expertenempfehlungen in aktualisierter und gestraffter Form.

Zielorientierung der Leitlinie

Ziele der Leitlinie sind die **Standardisierung der Diagnostik und der Behandlungspfade** sowie die **Sicherung von Qualitätskriterien** der Behandlung der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose mit dem Ziel der **Verbesserung der Lebensqualität** von Patient:innen mit Mukoviszidose durch ein **späteres Einsetzen der chronischen PA-Infektion** und **weniger Exazerbationen** bei einem möglichst **minimierten Therapieregime**.

Die Leitlinie soll eine Orientierung für die individuelle Therapieentscheidung geben.

Patient:innenzielgruppe

Die Leitlinie adressiert Patient:innen mit Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) aller Altersstufen bis zum ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* sowie solche CF-Patient:innen, bei denen *Pseudomonas aeruginosa* in respiratorischen Proben aus den unteren Atemwegen nachgewiesen wurde und bei denen die Definition einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion erfüllt ist.

Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patient:innen mit Mukoviszidose erfolgt in Deutschland überwiegend **ambulant in spezialisierten CF-Einrichtungen**. Für die Behandlung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* ist es z.T. notwendig die Patient:innen **stationär** aufzunehmen. Relevant sind für den Versorgungsbereich entsprechend Kinder- und Jugendärzt:innen (im stationären und ambulanten Bereich), Kinder- und Erwachsenenpneumolog:innen (im stationären und ambulanten Bereich) sowie CF-Zentren und Ambulanzen.

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich zunächst an die behandelnden Ärzt:innen (v.a. Pneumolog:innen, Kinder- und Jugendärzt:innen, HNO-Ärzt:innen) und an alle weiteren für die Mukoviszidose relevanten Behandelnden, insbesondere an Physiotherapeut:innen, Ernährungsberater:innen und Pflegekräfte sowie psychosoziale Kräfte. Die von Mukoviszidose betroffenen Patient:innen und ihre Angehörigen sind ebenfalls Adressaten der Leitlinie; allerdings ist für diese Gruppe noch eine laienverständliche Version geplant. Außerdem dient die Leitlinie zur Information für Kostenträger und Fachberufe im Gesundheitswesen.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Auf Initiative der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)** wurde die Aktualisierung des Leitlinienthemas gemeinsam mit der **Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)** bei der AWMF angemeldet. Die medizinische Koordination übernahm **Prof. Dr. Carsten Schwarz**. Um die Repräsentativität der Leitliniengruppe zu gewährleisten, wurden weitere Fachgesellschaften einbezogen. Die folgenden AWMF-Fachgesellschaften waren direkt in die Entwicklung der Leitlinie involviert:

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), federführende Fachgesellschaft

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (HNO)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)

Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)

Darüber hinaus wurden relevante Fachgruppen identifiziert, die ebenfalls in der Leitliniengruppe berücksichtigt wurden:

Deutscher Verband für **Physiotherapie** (ZVK) e.V.

Österreichische Gesellschaft für Kinder – und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)

Alle genannten Fachgesellschaften/ Fachgruppen haben einen Delegierten und ggf. Vertreter:in benannt, die in der Leitliniengruppe die entsprechende Gesellschaft vertreten hat (s. Annex 1 Delegiertenliste).

Die präfinale Manuskriptversion wurde zu einer öffentlichen Konsultationsphase veröffentlicht und auf Mukoviszidose spezialisierte Ärzt:innen (über die AGAM, Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V.) wurden zum Review und zur Kommentierung aufgefordert (Befragung zur Anwendbarkeit in der Anwendergruppe).

Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patient:innen

Um die Sicht von Patient:innen optimal einbringen zu können, waren Patient:innenvertreter mit genereller Erfahrung in der Patient:innenbeteiligung bei seltenen Erkrankungen (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)) und in der Indikation Mukoviszidose (Mukoviszidose e.V.) **direkt und indirekt** in die Entwicklung der Leitlinie involviert. Direkt bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Patient:innenvertreter Mitglieder in der Leitliniengruppe waren, also in die gesamte Korrespondenz, in schriftliche Abstimmungsverfahren und Konsensuskonferenzen eingebunden waren (mit Stimmrecht). Zudem wurde das abgestimmte prä-finale Manuskript durch Menschen mit Mukoviszidose geprüft.

Die Organisation und methodische Unterstützung der Leitlinie wurden durch das Mukoviszidose Institut, Tochtergesellschaft der deutschen Patientenorganisation für Mukoviszidose, Mukoviszidose e.V., übernommen. Um Menschen mit Mukoviszidose Informationen und Kompetenz zum Thema *Pseudomonas*-Infektion zu vermitteln und eine **partizipative Entscheidungsfindung** gemeinsam mit der:dem behandelnden Ärztin:Arzt zu erleichtern, ist die Entwicklung einer **Patient:innenversion der Leitlinie** geplant.

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Formulierung von Schlüsselfragen

Für die ursprünglichen Leitlinien wurden für alle Problemstellungen des Leitlinienthemas Schlüsselfragen formuliert, die jeweils in initialen Treffen der Leitliniengruppen konsentiert wurden. Für die vorliegende Aktualisierung wurden die beiden Fragenkataloge zusammengeführt, doppelte Fragen gestrichen und ähnliche Fragestellungen zusammengeführt. Außerdem wurde der Leitlinie ein Kapitel mit Definitionen vorangestellt, die zuvor in beiden Leitlinien an verschiedenen Stellen standen.

Dieser zusammengeführte **Fragenkatalog** wurde in der neuen Leitliniengruppe in einem schriftlichen **Delphi-Verfahren** über das Leitlinienportal der CGS abgestimmt. Es ergab sich eine Rücklaufquote von knapp 60%. Die Zustimmungquote pro Frage lag bei mindestens 80%. Alle Kommentare wurden im Leitungsgremium diskutiert und wenn möglich und sinnvoll in den Fragenkatalog integriert. Die Vorschläge weitere Kapitel zu neuen Algorithmen, Hygiene und CFTR-Modulatoren einzufügen, konnten nicht aufgegriffen werden, da dies den Rahmen des aktuellen Leitlinienprojektes gesprengt hätte und die Themen z.T. bereits von anderen Gruppen bearbeitet werden.

Jede Empfehlung der Leitlinie bezieht sich auf eine der vereinbarten Schlüsselfragen. Zu den meisten Empfehlungen gibt es einen einleitenden Textteil, der das der Frage zugrundeliegende Problem näher erläutert und die Evidenz zum Thema inkl. der Evidenzlevel aufführt. Die eigentlichen Empfehlungen sind gesondert hervorgehoben. Der jeweilige Empfehlungsgrad und die Konsensstärke sind angegeben (s. auch Kurzfassung der Leitlinie).

Für die Bearbeitung jeder Schlüsselfrage wurde eine Arbeitsgruppe gebildet. Die **Arbeitsgruppen** prüften zunächst, ob es seit den Ursprungsleitlinien neue Evidenz in dem Themenbereich gab. Dazu wurden den Arbeitsgruppen die Literaturlisten aus der **systematischen Literaturrecherche** (s. 3. Methodologische Exaktheit) zur Verfügung gestellt. Die Experten konnten aber auch über die Literaturlisten hinausgehende Literaturstellen für die Aktualisierung der Textbausteine heranziehen. Auf der Basis der neuen Literatur wurden die jeweiligen **Hintergrundtexte ergänzt bzw. überarbeitet und die Empfehlungen ggf. neu formuliert**. Die so erstellten Text- und Empfehlungsvorschläge der Arbeitsgruppen auf Basis der zugrundeliegenden Evidenzen wurden dann in mehreren Konsensuskonferenzen diskutiert, ggf. weiter überarbeitet und schließlich konsentiert. Wurde ein einfacher Konsens (einfache Mehrheit) im ersten Schritt nicht erreicht, erfolgte eine weitere Überarbeitung und erneute Abstimmung.

Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Für die Identifizierung relevanter Leitlinien zur Erstellung der vorliegenden Leitlinienaktualisierung wurde die Leitliniendatenbank der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) www.awmf.org mit den Stichworten „Mukoviszidose“ und „Pseudomonas“ durchsucht (**Datum der Recherche: 26.2.2019**). Es ergaben sich 11 Treffer. Die Suche wurde am **7.3.2022 noch einmal wiederholt**. Es wurden vier weitere Leitlinien dabei gefunden, s. Tabelle.

Tab.1: Liste Leitlinien und Ein-/Ausschlussgrund

Leitlinie	Einschluss/Ausschlussgrund
020-018: Modul 2 (Schwarz et al. 2017)	Vorliegende Leitlinie ist Aktualisierung von 020-018 und 026-022, s.unten
026-023: LL Diagnose (Nährlich et al. 2013)	Primärdiagnose der Mukoviszidose; dafür Verweis auf 026-023, s.unten
026-022: Modul 1 (Müller et al. 2013)	Vorliegende Leitlinie ist Aktualisierung von 020-018 und 026-022, s.unten
048-012: Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern	Nicht Thema der Leitlinie
075-002 Zahnärztliche Behandlungseinheiten, hygienische Anforderungen an das Wasser	7.3.2022: abgelaufen/neu angemeldetes Leitlinienvorhaben

029 – 027 Händedesinfektion und Händehygiene	7.3.2022: abgelaufen
053-012/017-049 Rhinosinusitis	Nicht Thema der Leitlinie
048-015 Antibiotic Stewardship - Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin	Nicht Thema der Leitlinie
027-051 Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter	Nicht Thema der Leitlinie
082 – 006 Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018	Nicht Thema der Leitlinie
Zusätzliche Treffer in der wiederholten Suche am 7.3.2022	
026-024 Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie (S3)	Abgrenzung und Überschneidungen s.unten
020-003 Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten (S2k)	Nicht Thema der Leitlinie (es geht hauptsächlich um die Differentialdiagnose)
043-025: Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (S2k)	Nicht Thema der Leitlinie
025-016: Sichelzellerkrankheit (S2k)	Nicht Thema der Leitlinie

Die Leitlinie 026 - 022 (**Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Modul 1**, Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*; Müller et al. 2013) soll mit 020 – 018 (**Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2:** Chronische *Pseudomonas* – Infektion, Schwarz et al. 2017) zu einer gemeinsamen Leitlinie mit dem Thema der *Pseudomonas*-Infektion (Erstnachweis und chron. Infektion) **zusammengeführt** werden.

Die Leitlinie **Diagnose der Mukoviszidose** 026-023 (Nährlich et al. 2013) behandelt die **Primärdiagnose** der Grunderkrankung Mukoviszidose. Diese Leitlinie befindet sich seit 2019 ebenfalls in Überarbeitung. Das vorliegende Leitlinienprojekt ist zur Diagnose-Leitlinie klar abgegrenzt und es gibt keine Überschneidung.

Bei der Leitlinie 026 – 024 (**Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren**, Diagnostik und Therapie; Hammermann et al. 2021) geht es um die besonderen Bedürfnisse der Patient:innengruppe in den ersten beiden Lebensjahren. Es gibt thematische Überschneidungen in Bezug auf die *Pseudomonas*-Infektion, denn das vorliegende Leitlinienprojekt bezieht sich auch auf die Altersgruppe der 0-2-Jährigen. In der Leitlinie 026-024 gibt es deshalb einen Verweis auf die Leitlinie zur *Pseudomonas*-Infektion, damit dieser Themenbereich nicht parallel und doppelt bearbeitet wird.

Die „**Anforderungen an die Hygiene** bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)“ wurden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut (KRINKO) evidenzbasiert festgelegt und sind entsprechend nach §23 Infektionsschutzgesetz für bestimmte Einrichtungen (z.B. Krankenhäuser) vorgeschrieben. In Bezug auf Hygiene

verweist die vorliegende Leitlinie zum *Pseudomonas* bei Mukoviszidose auf diese KRINKO-Empfehlung (Simon et al. 2013).

Die **international** wichtigsten indikationsspezifischen Leitlinien werden von der amerikanischen Patientenorganisation Cystic Fibrosis Foundation (CFF) und der europäischen Gesellschaft European Cystic Fibrosis Society (ECFS) erstellt. Deshalb wurden die entsprechenden Websites <https://www.cff.org/Care/Clinical-Care-Guidelines/> und <https://www.ecfs.eu> durchsucht (Datum der **Recherche: 2.9.2019**). Die folgenden relevanten Leitliniendokumente wurden gefunden:

- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, Lubch L, Matsui J, Oermann CM, Ratjen F, Rosenfeld M, Simon RH, Hazle L, Sabadosa K, Marshall BC, and the Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. Ann Am Thorac Soc. 2014 11 (10): 1640-50.

Auf <https://www.ecfs.eu> waren keine aktuelleren Publikationen eingestellt, so dass zusätzlich noch in der Medline gesucht wurde mit "cystic fibrosis" ECFS (guideline or consensus). Es ergaben sich 16 Treffer. Die folgende Literaturstelle wurde als relevant eingestuft:

- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3.

Der Einschluss der Leitlinien erfolgte nach den folgenden Kriterien:

-Publikationstyp: Leitlinie oder Konsensuspapier

-Patient:innengruppe: CF-Patient:innen aller Altersgruppen mit Nachweis eines *Pseudomonas aeruginosa*

-Thema: Abgleich mit dem Fragenkatalog zur Relevanz in Bezug auf die Beantwortung der Schlüsselfragen

-Insbesondere bei den internationalen Leitlinien wurde die Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem besonders berücksichtigt

-Qualität: diese wurde in einem zweiten Schritt durch Bewertung nach DELBI/AGREE bewertet

Weitere Leitlinie:

Die Arbeitsgruppe 5 (Kapitel Eradikationstherapie) fügte noch die S2k-Leitlinie **Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen** (Zemlin et al 2021) hinzu:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-008l_S2k_Bakterielle_Infektionen_Neugeborene_2021-03.pdf

Denn für die Altersgruppe der kleinen Kinder und Säuglinge wurden keine mukoviszidose-spezifischen Daten zu sicheren Dosierungen gefunden.

Für die Bewertung der Leitlinien wurde ein **standardisierter Domänenwert nach AGREE Collaboration** wie folgt vergeben:

Publikation	Müller et al. 2013	Nährlich et al. 2013	Schwarz et al. 2017
Domäne 1	0,78	0,89	0,89
Domäne 2	0,67	0,58	0,92
Domäne 3	0,67	0,43	0,62
Domäne 4	0,67	0,58	0,67
Domäne 5	0	0	0
Domäne 6	0,83	0,83	0,67
Domäne 7	0,56	0,67	0,83
Domäne 8	0,33	0,2	0,67

Publikation	Simon et al. 2013	Mogayzel et al. 2014	Castellani et al. 2018
Domäne 1	0,78	0,44	0,56
Domäne 2	0,58	0,33	0,25
Domäne 3	0,33	0,57	0,33
Domäne 4	0,42	0,5	0,25
Domäne 5	0	0	0
Domäne 6	0,17	0,67	0,67
Domäne 7	0,39	0,44	0,17
Domäne 8	n.z.	n.z.	n.z.

Publikation	Hammermann et al. 2021	Zemlin et al. 2021	
Domäne 1	0,89	0,67	
Domäne 2	0,67	0,17	
Domäne 3	0,48	0,29	
Domäne 4	0,75	0,5	
Domäne 5	0,11	0	
Domäne 6	0,83	0,3	
Domäne 7	0,56	0,28	
Domäne 8	0,53	n.z.	

Quelleleitlinien:

Neben den beiden Ursprungsleitlinien, die im vorliegenden Leitlinienvorhaben zusammengeführt und aktualisiert wurden, wurde die **S2k Leitlinie 024-008 Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen** (Zemlin et al. 2021) als Quelleleitlinie verwendet:

Die **Antibiotika-Dosierungen (Tageshöchstdosierungen) für Meropenem und Piperacillin/Tazobactam in Tabelle 5.1** (Kapitel 5, Eradikationstherapie) wurden aus der Leitlinie 024-008 Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen entnommen, weil keine mukoviszidose-spezifischen Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit für die Altersgruppe der Neugeborenen mit Mukoviszidose gefunden wurden.

Eine **Aktualisierungsrecherche** wurde für 024-008 nicht vorgenommen, da diese erst im Verlauf der vorliegenden Leitlinienentwicklung aktualisiert worden war und damit kein Hinweis auf veraltete Literatur bestand.

Die Leitlinie 026-024 Hammermann et al. (2021) **Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren** wurde als Quelleleitlinie für **Frage/Empfehlung 2.2** (erste Empfehlung) verwendet. Die Empfehlung wurde im Wortlaut übernommen:

In den ersten beiden Lebensjahren sollen tiefe Rachenabstriche mindestens alle 8 Wochen und bei jedem Hinweis auf eine pulmonale Exazerbation erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Da diese Empfehlung nur die ersten beiden Lebensjahre abdeckt, wurden weitere Empfehlungen für die späteren Altersstufen angefügt.

Alle anderen Leitlinien/Konsensdokumente wurden zwar z.T. zitiert, aber nicht als Quelleleitlinien verwendet, da sie keine relevanten Schlüsselempfehlungen enthielten.

Systematische Literaturrecherche

Um aktuelle, relevante Literatur zum Thema *Pseudomonas*-Infektion bei Mukoviszidose zu finden, wurde eine systematische Literaturrecherche in der MEDLINE durchgeführt. Es wurde dieselbe Suchstrategie wie in der Ursprungsleitlinie zum chronischen *Pseudomonas* (020-018) verwendet, aber ab dem damaligen Suchdatum bis zur aktuellen Leitlinie. Die Ausschlusskriterien wurden entsprechend auf die erweiterte Thematik der Leitlinie angepasst (i.e. Literatur zur frühen Infektion mit *Pseudomonas* wurde nicht ausgeschlossen). Die genaue Suchstrategie ist in untenstehender Tabelle dargestellt.

Der **Suchzeitraum** war vom 20.3.2014-18.3.2019 und in einer Update-Recherche bis zum 11.5.2020.

Listen der Publikationen nach Schlüsselfrage finden sich im Annex 2. Die Suchstrategie ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab.2: Suchstrategie

Datenbank	Suchstrategie	Treffer
MEDLINE	Stichworte: "Cystic fibrosis" AND "Pseudomonas aeruginosa" Filter: Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Review, Scientific Integrity Review, Systematic Reviews, From 2014/03/20, English, German Datum der Recherche: 18.3.2019; Updaterecherche: 11.5.2020	373 und 49 in Updaterecherche

Auswahl der Evidenz

Die gefundene Literatur wurde einem Titel-/Abstrakt- und einem Volltextscreening unterzogen und die relevanten Literaturstellen identifiziert und den jeweiligen Schlüsselfragen zugeordnet. Dabei wurde durch eine Mitarbeiterin des Mukoviszidose Instituts eine Vorauswahl getroffen, die durch die Arbeitsgruppen überprüft und ggf. geändert wurde. Außerdem konnte jede Arbeitsgruppe weitere Literatur nennen, wenn sie diese für relevant hielten.

Die Literatur wurde einer Bewertung unterzogen (s. unten) und die Evidenzlevel im Text angegeben. Bei den alten Literaturstellen (vor 2014), die noch als relevant eingestuft und übernommen wurden, wurden die alten Bewertungen aus den Ursprungsleitlinien übernommen.

Die Gründe für die Auswahl der Literatur waren:

- Zielpopulation = Mukoviszidose mit Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* (Erstinfektion oder chronische Infektion der Atemwege)
- Interventionen: es wurden sowohl Interventionsstudien mit Antibiotika als auch Diagnostikstudien und epidemiologische Studien/Beobachtungsstudien eingeschlossen
- Sprache: Englisch oder Deutsch

Bei Vorliegen der folgenden Gründe wurde die Literaturstelle von der weiteren Verwendung für die Leitlinienentwicklung **ausgeschlossen**:

- Falsche Indikation (z.B. Nicht-CF Bronchiektasen)
- nicht relevant für das Leitlinienthema
- nicht zugelassene Therapie;
- reine Grundlagenforschung

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erfolgte kein Ausschluss aufgrund bestimmter Endpunkte oder Studiendesigns.

Listen mit der ausgewählten Literatur zu allen Schlüsselempfehlungen finden sich in Annex 2.

Bewertung der Evidenz

Für jede neu eingeschlossene Literaturstelle wurde eine Bewertung vorgenommen. Wenn Bewertungen aus den Ursprungsleitlinien vorlagen, wurden diese übernommen. Die Evidenzgrade wurden mithilfe strukturierter Checklisten im Leitlinienportal und in Anlehnung an die Empfehlungen des Oxford Centre for evidence-based medicine (www.cebm.net; 2011) vergeben. Dabei wurden die Beurteilungsbögen für Systematische Reviews, RCTs und Diagnostikstudien aus dem Leitlinienportal <https://www.guideline-service.de/> verwendet: Oxford (2011) Appraisal Sheet Systematic Reviews, RCT, Diagnostic Studies. Die Bewertung wurde durch eine Person aus dem Mukoviszidose Institut durchgeführt und durch die jeweiligen Arbeitsgruppen geprüft.

Bei **Therapiestudien** erhielten systematische Reviews von randomisierten klinischen Studien bzw. einzelne RCTs den Evidenzlevel 1, Systematische Reviews von prospektiven Studien bzw. einzelne prospektive Kohortenstudien den Evidenzlevel 2, systematische Reviews von retrospektiven Studien bzw. retrospektive Studien (z.B. Registerauswertungen) den Evidenzlevel 3 usw. (s. Tabelle).

Wenn die Studien aufgrund eines unzureichenden Studiendesigns, einer nicht ausreichenden Fallzahl oder eines sehr hohen Bias-Risikos als beschränkt aussagekräftig eingeschätzt wurden, konnte der Evidenzlevel abgewertet werden. Bei systematischen Reviews erfolgte eine solche Abwertung bei großer Heterogenität und fehlender Metaanalyse.

Entsprechend wurde bei den **Diagnostikstudien** vorgegangen (s. rechte Spalte Tabelle). Mit Level 1 wurden Diagnostikstudien bewertet, bei denen Daten zu Sensitivität/Spezifität u.ä. erhoben wurden. Level 2 erhielten Diagnostikstudien guter Qualität, insbesondere mit gutem Referenzstandard, bei denen die o.g. Werte nicht erhoben bzw. berichtet wurden. Bei Designmängeln, unklarem Referenzstandard, aber prospektiver Durchführung erfolgte eine Einordnung in Level 3. Level 4 wurde bei retrospektiven Studien verwendet.

Nicht-systematische Reviews wurden je nach Fokus als Übersichtsarbeit ohne Bewertung oder Expertenmeinung (5) eingeordnet.

Arbeiten, die epidemiologische Fragestellungen bearbeiteten und Pharmakokinetikstudien wurden aufgeführt und inhaltlich bewertet, aber es wurde wegen fehlender Vergleichbarkeit mit Therapie- und Diagnostikstudien kein Evidenzlevel vergeben.

Erstellung von Evidenztabelle

Die den Schlüsselempfehlungen zugrunde liegenden Evidenzen wurden mit Hilfe des Leitlinienportals unter www.leitlinienentwicklung.de der CGS User Group in Evidenztabelle zusammen gefasst. Die Evidenztabelle finden sich nach Schlüsselfragen geordnet in Annex 3.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die **Anmeldung** des Leitlinienvorhabens erfolgte am 15.8.2018.

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/026-022.html>

Zur Erleichterung der Literatuarbeit wurde das Leitlinienportal www.leitlinienentwicklung.de der CGS User Group verwendet.

Die Leitliniengruppe bestand aus insgesamt 33 Mitgliedern und kam während der Leitlinienentwicklung insgesamt fünfmal per Videokonferenz (zoom) zusammen:

1. Konsensuskonferenz: 14.4.2021
2. Konsensuskonferenz: 17.5.2021
3. Konsensuskonferenz: 15.6.2021
4. Konsensuskonferenz: 13.9.2021
5. Konsensuskonferenz: 28.9.2021

Anwesenheitslisten und die an den verschiedenen Terminen konsentierten Kapitel/Empfehlungen sind in Annex 4 zusammengestellt.

Der **Fragenkatalog** wurde zuvor in einem schriftlichen Delphi-Verfahren mithilfe des Leitlinienportals der CGS Usergroup konsentiert. Dabei wurden die Fragenkataloge der Leitlinien AWMF-Nr. 026-022 und AWMF-Nr. 020-018 zusammengeführt.

Bereits zu Beginn im E-Mail Umlaufverfahren und erneut in der ersten Konsensuskonferenz wurde die **Vollständigkeit der Leitliniengruppe** diskutiert. Die Einbeziehung weiterer Fachgesellschaften wurde erwogen. Die **Stufenklassifikation** der Leitlinie wurde mit der Konsentierung des Fragenkatalogs wie bei den Ursprungsleitlinien auf **S3** Niveau bestätigt.

Die Videokonferenzen wurden durch einen externen, **AWMF-zertifizierten Moderator** (Dr. H. Sitter) begleitet. Vor den Konferenzen wurde der Manuskriptentwurf mit den zu diskutierenden Textteilen zur Durchsicht versandt mit der Bitte an die Leitliniengruppe, sich Diskussionsbedarf zu notieren. Es wurde das Verfahren einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem NIH Typ (NIH = National Institute of Health) angewendet. Dazu wurde die abzustimmende Textpassage eingeblendet und der Moderator gab jedem Teilnehmer die Gelegenheit Diskussionspunkte zu benennen. Diese wurden dann ausführlich in der Gruppe behandelt und die Empfehlung ggf. entsprechend angepasst. Abgeschlossen wurde jede Diskussion mit der Abstimmung über die Empfehlung. Die Abstimmung wurde mit dem zoom-Abstimmungstool durchgeführt und erfolgte nicht anonym.

So konnte auch im Nachhinein das Abstimmungsverhalten noch überprüft werden für den Fall, dass sich noch ein Interessenkonflikt ergeben hätte. Jeder Teilnehmer hatte eine Stimme. Ausnahmen waren lediglich die Mitarbeiterinnen des Mukoviszidose Instituts und der Moderator, die nicht mitabstimmten. Bei Interessenkonflikten erfolgte eine Enthaltung der jeweiligen Person. Nach jeder Videokonferenz wurde ein Protokoll mit den Beschlüssen, den Arbeitsaufträgen und einem angepassten Leitlinienmanuskript erstellt und an die gesamte Leitliniengruppe gesandt.

Für jede Schlüsselfrage wurde eine **Arbeitsgruppe mit einem Sprecher** gebildet, die im Verlauf der Leitlinienentwicklung die Literaturvorschläge prüfte, wo nötig Literatur für die eigene Schlüsselfrage ergänzte und auf Basis der Ursprungsleitlinien einen Textvorschlag für Beschreibung der Fragestellung sowie Empfehlung(en) machte. Die Textvorschläge wurden den Gruppenmitgliedern vor den Konsensuskonferenzen in elektronischer Form zur Verfügung gestellt.

Nach Versand des präfinalen Manuskripts an die beteiligten Fachgesellschaften wurden noch redaktionelle Änderungen vorgenommen (s. 4., Unterpunkt „Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen“).

Die Gruppe hatte sich wie in den Ursprungsleitlinien dafür ausgesprochen, in Abweichung vom AWMF-Regelwerk eine einfache Mehrheit als Konsens zu akzeptieren. Die jeweilige Konsensstärke ist bei jeder Empfehlung angegeben. Über 95% Zustimmung wurde als starker Konsens gewertet. Von den 142 abgegebenen Empfehlungen lagen insgesamt nur 15 unter 75% Zustimmung.

Tab. 3: Konsensstärke

Konsens	Starker Konsens
mindestens einfache Mehrheit	mindestens 95% Zustimmung

Eine Tabelle mit der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen findet sich in Annex 5.

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

Die Schlüsselempfehlungen werden eingeleitet mit einem kurzen Text, der auf das medizinische Problem eingeht und die vorliegende Evidenz zusammenfasst. Der Evidenzlevel ist im Text bei der Zitation der jeweiligen Literaturstelle angegeben. Eine starke Empfehlung wurde in der Regel bei einem hohen Evidenzlevel (1-2) vergeben. Da es sich bei der Mukoviszidose um eine seltene Erkrankung handelt, wurde aber z.T. auch bei weniger klarer Evidenz eine starke Empfehlung ausgesprochen, insbesondere wenn die Konsensstärke entsprechend hoch war.

Liste mit den für die Schlüsselfragen verwendeten Literaturstellen inkl. Evidenzlevel finden sich im Annex 2. Darauf basierend wurde von den Arbeitsgruppen die Schlüsselempfehlung formuliert, die abschließend konsentiert wurde. Für jede Schlüsselempfehlung wurde unter Einbeziehung der vorliegenden Evidenz ein **Empfehlungsgrad** konsentiert. Der Empfehlungsgrad (s. Tabelle) ist für jede Schlüsselempfehlung explizit angegeben.

Tab.4 Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Definition
A	Starke Empfehlung (soll)
B	Empfehlung (sollte)
0	Empfehlung offen (kann)

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Pilottestung

Zeitgleich mit der Begutachtung durch die Fachgesellschaften wurde der präfinale Leitlinientext in einer **öffentlichen Konsultationsphase** veröffentlicht (s. unten). Spezialisierte CF-Ärzte wurden über die AGAM (Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.) darauf aufmerksam gemacht und zum Review/zur Kommentierung aufgefordert.

Weiterhin wurde das präfinale Manuskript an eine Gruppe von Menschen mit Mukoviszidose (im Mukoviszidose e.V.) zur Bewertung der Anwendbarkeit versandt.

Die Auswertung der Kommentare erfolgte gemeinsam mit den Kommentaren aus der parallelen öffentlichen Konsultationsphase (s. unten) und den Rückmeldungen der Fachgesellschaften.

Externe Begutachtung

Vom 27.9.2022 bis zum 28.10.2022 war das prä-finale Leitlinienmanuskript auf www.muko.info/leitlinien frei zugänglich veröffentlicht. Die Kommentare aus dieser **vierwöchigen** öffentlichen Konsultationsphase wurden durch das Leitungsgremium diskutiert und beantwortet. Es wurden lediglich redaktionelle Änderungen am Text vorgenommen, s. folgende Tabelle.

Tab.5: Liste redaktionelle Änderungen

Einleitung	Klarstellung: Es wurde dem Verweis auf den Leitlinienreport ein Absatz zur Erklärung der Verwendung von Evidenzlevel, Empfehlungsgrad und Konsensstärke beigefügt, um das Verständnis des Zustandekommens der Empfehlungen besser nachvollziehbar zu machen.
S.11	Der Begriff „Stoffwechselkrankheit“ wurde durch „Multiorganerkrankung“ ersetzt.
S.11	Die Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose Register wurden aktualisiert auf die Daten aus dem Berichtsjahr 2021.
S.11	Der Satz „Die chronische Infektion und Inflammation führen zu einer Fibrosierung der Lunge“ wurde durch „am Ende“ präzisiert.
S.14	Um die Definitionen konsistent zu machen, wurde der einmal angegebene Titer gestrichen (Grenzwerte hängen vom jeweiligen Testsystem ab). Jetzt ist nur noch von „positiver PA-Antikörper Titer gegen ein spezies-spezifisches Pseudomonas Epitop“ die Rede.
S.54, Kapitel 5.6 und S. 62 Kapitel 6	Der Link auf die Inhalationsvideos der Deutschen Atemwegsliga wurde ergänzt. https://www.atemwegsliga.de/cystic-fibrosis-inhalationssysteme.html
S. 66	Die beiden Sätze Aztreonamlysin kann während der Stillzeit angewendet werden. [...] Aztreonamlysin-Inhalation ist während der Stillzeit zugelassen.“ wurden zu einem zusammengeführt: „Aztreonamlysin ist für die Anwendung während der Stillzeit zugelassen“
S.65, S.66 Hintergrundtext und Empfehlung 7.8	Es wurde ein Link auf Embryotox für weitere Informationen hinzugefügt. www.embryotox.de
S.96, Kapitel 11.3 (Hintergrundtext)	Die Klammer (außen oben) beim Abstrich wurde gestrichen.
S.99, Kapitel 11.8 Hintergrundtext	Ziel des Abschnittes war in Bezug auf das Risiko einer PA Akquisition zu sensibilisieren. Der Hinweis im Hintergrundtext: „CF Patienten vor anderen Patienten“ wurde gestrichen.
S.112, 13.11.1	Der Satz „Die Menschen mit Mukoviszidose, deren Lunge chronisch mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> besiedelt ist,“ wurde

	umgestellt. Vorher: Die Menschen mit Mukoviszidose, deren Lunge chronisch besiedelt ist mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,"
S.114	Redaktionell zum besseren Verständnis umformuliert: Wenn auch der zweite Versuch nicht gewirkt hat, muss davon ausgegangen werden, dass <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dauerhaft die Atemwege besiedelt." Vorher: Wenn auch der zweite Versuch nicht gewirkt hat, muss der Betroffene sich darauf einstellen, dass er dauerhaft mit dem <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in den Atemwegen lebt."
S.115	Die veraltete Bezeichnung „muko.dok“ wurde gestrichen: Eine solche Planung lässt sich auch in muko.dok oder andere Ambulanzsoftwaresysteme integrieren.
Generell	Es wurde konsequent eine gendergerechte Sprache verwendet.
	Der Begriff „Betroffene“ wurde durch Menschen mit Mukoviszidose/Person mit Mukoviszidose ersetzt.

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Tab. 6: Das fertige Manuskript wurde an alle Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften zur Freigabe versandt und verabschiedet.

Fachgesellschaft	Freigabe am
DGP	30.9.2022
GPP	3.1.2023
DGHNO	4.1.2023
ZVK	17.10.2022
GPR	30.09.2022
DGKJ	27.10.2022
DGI	26.09.2022
DGHM	07.12.2022
ÖGKJ	12.1.2023
ÖGP	11.1.2023
DGPI	20.10.2022

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Fachgesellschaften DGP, GPP und DGKJ haben die Entwicklung von mehreren Leitlinien im Bereich der Mukoviszidose, u.a. auch die vorliegende Leitlinie, bezuschusst. Das Mukoviszidose Institut unterstützt die Leitlinienentwicklung durch personelle Ressourcen (Organisation und methodische Unterstützung bei Literaturrecherche und –bewertung, Methodenreport etc.), die Finanzierung der Leitliniensekretariatsstrukturen (z.B. zoom-Account) und die Finanzierung des Leitlinienportals.

Dabei ist durch das Mukoviszidose Institut keine Beeinflussung der Inhalte der Leitlinie erfolgt – die Mitarbeiterinnen des MI hatten auch kein Stimmrecht bei den Konsensuskonferenzen. Aufgrund der Pandemie wurden die Treffen überwiegend online durchgeführt, so dass keine Reisekosten entstanden sind.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Das Feld der Mukoviszidose und die Gruppe der klinisch tätigen und z.T. forschenden Experten sind so klein, dass es nicht möglich wäre, ein arbeitsfähiges Gremium ganz ohne Interessenkonflikte zusammenzustellen. So sind praktisch alle Experten auch an der Durchführung von klinischen Studien beteiligt, die von der Pharmaindustrie finanziert werden oder sie halten Vorträge oder sind als die Experten in Begutachtungen involviert. Auch die Kliniken, für die die Experten tätig sind, erhalten Zahlungen von der pharmazeutischen Industrie, ohne dass die Experten darauf Einfluss nehmen könnten oder direkt davon profitieren.

Insofern sind einige potentielle Interessenkonflikte unvermeidbar. Allerdings sind die Zahlungen zumeist von verschiedensten Institutionen im Gesundheitswesen, so dass Interessenkonflikte selten tatsächlich thematisch mit dem konkreten Leitlinienthema in Zusammenhang stehen.

Mukoviszidose ist nicht heilbar und es stehen nur sehr begrenzt Behandlungsoptionen zur Verfügung. Es ist also nur selten der Fall, dass es überhaupt eine Wahl bei Behandlungen/verschiedene Behandlungsoptionen gibt. In der Leitlinie wird kein Therapieregime als überlegen identifiziert – die verschiedenen Therapieoptionen stehen nebeneinander und müssen jeweils im individuellen Fall abgewogen werden. Viele der in der Leitlinie vorkommenden Antibiotika werden als Generika vertrieben, z.T. verschiedene Antibiotika von einem Hersteller, was die Bevorzugung eines bestimmten Antibiotikums oder Herstellers weiter unwahrscheinlich macht.

Dem Leitungsgremium der Leitlinie war es aber ein Anliegen, das Risiko einer Beeinflussung der Leitlinieninhalte bestmöglich zu reduzieren. Deshalb wurden für das Interessenkonfliktmanagement die Vorgaben im AWMF-Regelwerk (Version 2.4; Stand 17.1.2018), insbesondere der Algorithmus zur Bewertung von Interessen- und Umgang mit Interessenkonflikten genutzt und auf **protektive Faktoren** besonders geachtet:

Vorgehen / Interessenkonfliktmanagement:

Jedes Mitglied der Leitlinien-Entwicklungsgruppe wurde **zu Beginn** der Leitlinienentwicklung gebeten, das AWMF-Formular zu Interessenkonflikterklärungen auszufüllen. Diese Aufforderung wurde im Rahmen aller Konsensuskonferenzen wiederholt. Neue Leitliniengruppenmitglieder wurden ebenfalls darauf hingewiesen. Außerdem wurden alle Mitglieder darauf aufmerksam gemacht, dass sie Änderungen der ursprünglichen Angaben unverzüglich ans Leitungsgremium weitergeben sollten. Für das Interessenkonfliktmanagement wurde **das Leitlinienportal der CGS Usergroup** verwendet. Die Mitglieder der Leitlinien-Gruppe konnten das AWMF Formular entweder online im Portal ausfüllen oder als Datei ans Leitliniensekretariat zurückschicken.

Die angegebenen Interessenkonflikte wurden von den **Mitarbeiterinnen des Mukoviszidose Instituts** (die selbst nicht an den Abstimmungen beteiligt waren) vor der ersten Konsensuskonferenz am 14.4.2021 geprüft.

Die Mitarbeiterinnen des MI hatten keine persönlichen Interessenkonflikte.

Das **Mukoviszidose Institut (MI)** ist eine **gemeinnützige** Gesellschaft und Tochter der deutschen Patientenorganisation Mukoviszidose e.V. Die beiden Institutionen bemühen sich sehr um Unabhängigkeit und Transparenz (s. auch <https://www.muko.info/ueber-den-verein/unabhaengigkeit-und-transparenz>)

So erfolgt jährlich eine freiwillige Prüfung durch einen **unabhängigen Wirtschaftsprüfer**. Finanzielle **Transparenz** wird durch die Veröffentlichung des **Jahresberichtes** auf der Website s.o. sichergestellt. Darüber hinaus werden die Einnahmen von Wirtschaftsunternehmen und Unternehmen der gesundheitsbezogenen Industrie detailliert aufgelistet.

Mukoviszidose e.V. und MI haben eine **Selbstverpflichtung** gegenüber den Leitsätzen der BAG Selbsthilfe, die die Wahrung von Neutralität und Unabhängigkeit der Selbsthilfe zum Ziel haben. So gibt es z.B. prozentuale Grenzen für die Förderung durch die pharmazeutische Industrie. Schließlich ist der Mukoviszidose e.V. **Teilnehmer der Initiative Transparente Zivilgesellschaft von Transparency Deutschland e.V.**

Die Mitarbeiterinnen des Mukoviszidose Instituts sind Diplom Biologinnen mit jahrelanger Erfahrung in der Leitlinienarbeit und haben Weiterqualifizierungen im Bereich systematische Literaturrecherche, Literaturbewertung, Leitlinien und systematische Übersichtsarbeiten, u.a. bei der EBM Frankfurt am INSTITUT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, zertifiziert durch das Deutsche ebm Netzwerk, absolviert.

Prüfung der Interessenkonfliktformulare: Dabei wurden die eingereichten Formulare zunächst gesichtet und dann auf mögliche Interessenkonflikte bezüglich des vorliegenden Leitlinienprojektes geprüft. Anschließend erfolgte eine Einordnung der Relevanz der gefundenen potentiellen Interessenkonflikte. Im Leitlinienportal war eine Bewertung der abgegebenen Interessenkonflikte möglich. Es standen die folgenden Einstufungen zur Verfügung:

- Freigeben: keine thematischen Interessenkonflikte
- Geringe thematische Interessenkonflikte
- Moderate thematische Interessenkonflikte
- Hohe Interessenkonflikte liegen vor
- zur Nachbearbeitung: Erklärung unvollständig oder unklar, Nachbearbeitung notwendig
-

Tab.7: Interessenkonfliktmanagement

	Relevanz	Management
Wenn entweder kein Interessenkonflikt angegeben war oder kein Bezug zum Leitlinienthema hergestellt werden konnte	Kein thematischer Interessenkonflikt	keine
Wenn Geldzahlungen von Unternehmen getätigt wurden, die in der Leitlinie genannte Medikamente/Geräte herstellen/vertreiben, aber erhaltene Beträge nur gering waren (z.B.	Geringer thematischer Interessenkonflikt	Enthaltung bei den Empfehlungen mit konkretem Bezug zu Medikamenten/Geräten

Reisekosten, Vortragshonorare) oder ausschließlich indirekte Zahlungen, an die Institution		
Beratertätigkeiten mit höheren Beträgen durch Pharmaunternehmen, die in der Leitlinie genannte Medikamente/Geräte herstellen/vertreiben	Moderater thematischer Interessenkonflikt	Enthaltung bei den Empfehlungen mit konkretem Bezug zu Medikamenten/Geräten
Bei Aktienbesitz von Pharmaunternehmen, die in der Leitlinie genannte Medikamente/Geräte herstellen/vertreiben oder persönlich erhaltene Gelder in nicht unerheblicher Höhe	Hoher Interessenkonflikt	Ausschluss von Leitungsfunktionen bzw. Ausschluss aus der Leitliniengruppe

Eine Einstufung mit **hohem** Interessenkonflikt hätte zum Ausschluss aus der Leitliniengruppe geführt – bei **geringen und moderaten** Interessenkonflikten haben sich die entsprechenden Personen aus der Leitliniengruppe bei den auf den Interessenkonflikt bezogenen Beschlüssen enthalten.

Einige Mitglieder der Leitliniengruppe haben angegeben, eine bezahlte Beratertätigkeit, bezahlte Vorträge oder Reisekosten von einem Pharmaunternehmen erhalten zu haben, die unter anderem auch Antibiotika oder Inhalationsgeräte in ihrem Portfolio haben. Insbesondere waren dies die Firmen Chiesi, Gilead, Novartis, Infectopharm, Pari (Inhalationsgeräte) und Teva. Auch Forschungsförderungen oder Zahlungen für die Teilnahme an klinischen Studien an die beschäftigende Institution kamen vor.

Aufgrund der geringen Höhe der Zuwendungen (Reisekosten, Vortragshonorare) bzw. indirekter Förderung der Institution wurde die Relevanz der meisten potentiellen Interessenkonflikte als **geringe Interessenkonflikte** eingestuft. Höhere Förderungen/Aktienbesitz u.ä. hatten keinen Themenbezug zum vorliegenden Leitlinienvorhaben. Bei einigen Beratertätigkeiten (moderate Interessenkonflikte) konnte ein Bezug nicht ausgeschlossen werden. Hier wurde die Enthaltung bei Fragen mit Antibiotikabezug (insbesondere Kapitel 5-8) bzw. Inhalationsgeräte (Kapitel 11 – obere Atemwege) angeregt und die Betroffenen enthielten sich bei den entsprechenden Abstimmungen.

Ein hoher Interessenkonflikt wurde nicht identifiziert – kein Mitglied wurde gänzlich von den Beratungen ausgeschlossen.

Am 14.4.2021 vor der ersten Konsensuskonferenz wurden die Ergebnisse der Prüfung durch das MI (s.o.) in einem Treffen mit der Leitung der Leitlinie und dem externen Moderator **bewertet**.

Die Angaben aus den Interessenskonfliktformularen wurden zusammen mit den Bewertungen in einer Tabelle zusammengeführt (Annex 6).

Protektive Faktoren: Um das Bias-Risiko generell zu reduzieren, wurde besonders darauf geachtet, protektive Faktoren zu unterstützen, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken können.

So war die **Gruppe pluralistisch zusammengesetzt** – es wurde darauf geachtet, dass verschiedene **Berufsgruppen** und auch **Patient:innenvertreter** vertreten waren und bei den Interessenkonflikten kein Ungleichgewicht in Richtung eines bestimmten Medikamentes deutete. Es erfolgte zudem eine Evidenzbasierung mit systematischer Recherche, Auswahl und Aufbereitung (s.o.). Die Konsensfindung war ebenfalls strukturiert und erfolgte auf den Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch den AWMF-zertifizierten Leitlinienberater PD Dr. Helmut Sitter und für den Fragenkatalog in einem schriftlichen Delphi-Verfahren (s.o.).

Vor Publikation gab es eine **öffentliche Konsultationsphase** und es wurde eine **Pilotphase bei den Anwendern der Leitlinie** durchgeführt.

Es gab hierbei keine Kommentare/Rückmeldungen, die auf eine Verzerrung bei den Empfehlungen schließen lassen.

6. Verbreitung und Implementierung

Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Um einen breiten Zugang zur Leitlinie zu ermöglichen, wird die Leitlinie neben der Veröffentlichung auf der AWMF-Seite auf der Website des Mukoviszidose e.V. unter www.muko.info/leitlinien verlinkt werden, so dass ein einfacher, kostenfreier Zugang zu allen Texten gewährleistet ist. Weiterhin sind Publikationen in nationalen und internationalen Fachzeitschriften geplant. Idealerweise kann ein PDF der Publikation dann ebenfalls auf der Website des Mukoviszidose e.V. zur Verfügung gestellt werden.

Die Leitlinie wird nach Fertigstellung auf der Deutschen Mukoviszidose Tagung (DMT) in Würzburg vorgestellt werden. Dabei handelt es sich um die größte Tagung für Behandler von Patient:innen mit Mukoviszidose im deutschsprachigen Raum. Weiterhin wird die Leitlinie auf den Fachtagungen der beteiligten Fachgesellschaften, insbesondere DGP, GPP und DGKJ präsentiert.

Um ein individuelles Handeln der behandelnden Ärzte/Ärztinnen nach der Leitlinie zu ermöglichen, sind die folgenden Maßnahmen zur Bekanntmachung der Leitlinie geplant:

Die Behandlung der Mukoviszidose erfolgt überwiegend in auf Mukoviszidose spezialisierten Einrichtungen. Diese sind unter <https://www.muko.info/adressen/cf-einrichtungen> zusammengestellt. Insbesondere verfügt der Mukoviszidose e.V. über die Kontakte zu diesen Einrichtungen und zu anderen Behandlergruppen. An diese soll eine Information über die Leitlinie inkl. Link weitergeleitet werden. Patient:innen werden ebenfalls über die Kontakte des Mukoviszidose e.V. informiert (Selbsthilfe). Es erfolgt weiterhin eine Information über die Veröffentlichung der Leitlinie in der Mitgliederzeitschrift des Mukoviszidose e.V. muko.info.

Weiterhin ist im **Kriterienkatalog für die Zertifizierung** muko.zert (<https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung/>) von spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtungen eine **leitliniengerechte Behandlung** festgelegt, was insbesondere die vorliegende Leitlinie, die Leitlinie Hammermann et al. 2021 und die Leitlinie Nährlich et al. 2013 umfasst.

So werden alle Behandlergruppen, die regelmäßig Mukoviszidose-Patient:innen sehen, auf verschiedenen Wegen über die Inhalte der Leitlinie informiert. Über die

Vorstellung auf der DMT fließen die Inhalte der Leitlinie auch in die **Weiterbildung der Behandelnden** (vor allem Ärzt:innen, Physiotherapeut:innen, Ernährungsberater:innen, Pflegekräfte) ein.

Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Um die Anwendbarkeit für die verschiedenen Anwendergruppen, besonders für Behandler in ihrer täglichen Arbeit, zu vereinfachen, wurde als unterstützendes Material für die vorliegende Leitlinie eine **Kurzversion** (Tabellarische Aufarbeitung) erarbeitet. Geplant sind weiterhin eine **Patient:innenversion** inklusive laienverständlicher Kurzfassung sowie eine **englische Kurzversion** (ggf. als englischsprachige Publikation)

Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Es werden keine Barrieren organisatorischer oder finanzieller Art gesehen; es wird davon ausgegangen, dass durch die Leitlinie die Therapie effizienter und damit kostensparender wird.

Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Das leitlinienkonforme Arbeiten und die vorliegende Leitlinie sollen in den Kriterienkatalog des Zertifizierungsverfahrens muko.zert (koordiniert durch das Mukoviszidose Institut und akkreditiert durch GPP und DGP) aufgenommen werden. Alle zertifizierten Mukoviszidose-Einrichtungen und solche, die sich zertifizieren lassen wollen, werden so verpflichtet die Leitlinie in der Praxis anzuwenden.

Durch die Anwendung der Leitlinie ist eine Steigerung der Versorgungsqualität zu erwarten, die sich in einem **stabileren Krankheitsverlauf, einer höheren Lebensqualität und langfristig einer höheren Lebenserwartung der Patient:innen mit Mukoviszidose** äußern müsste.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status (Gültig bis 26.9.2027)

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte am 27.09.2022. Die vorliegende Leitlinie ist voraussichtlich gültig bis 26.09.2027. Es wurden im Dezember 2022 noch einige rein redaktionelle Änderungen aufgrund der Rückmeldungen der beteiligten Fachgesellschaften und aus dem öffentlichen Konsultationsverfahren vorgenommen (s.o.).

Aktualisierungsverfahren

Eine Aktualisierung der Leitlinie soll **spätestens 5 Jahre nach Erscheinungsdatum** erfolgen (s. oben). Sollten sich schon vorher wichtige neue Erkenntnisse ergeben, wird Herr Prof. Dr. Carsten Schwarz eine Aktualisierung initiieren. Falls jemand vor Ablauf der Gültigkeitsdauer eine Aktualisierung der Leitlinie für notwendig hält, soll man sich an Herrn Prof. Dr. Schwarz wenden.

8. Liste Annexe:

Annex1: Delegiertenliste

Annex2: Publikationen nach Schlüsselfrage

Annex3: Evidenztabellen

Annex4: Anwesenheitslisten Konsensuskonferenzen

Annex5: Zusammensetzung Arbeitsgruppen

Annex6: Tabelle 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!**