

# **Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie**

## **AWMF-Registernummer 026 - 024**

### **1. Geltungsbereich und Zweck**

#### **Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas**

In Deutschland gibt es schätzungsweise bis zu 8000 Patienten mit Mukoviszidose (Zystische Fibrose; CF; ICD10 E84.-), einer autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselkrankheit. Etwa 200 Patienten werden jedes Jahr neu diagnostiziert. Durch die Einführung eines bundesweiten Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose im September 2016 sind die Patienten bei Diagnose deutlich jünger. Zudem gibt es immer mehr Kinder mit Mukoviszidose, die vor Auftreten von Symptomen in die spezialisierten CF-Einrichtungen kommen. Dies stellt eine neue Herausforderung für die nachfolgende Diagnostik und Therapie dar, die in dieser Leitlinie adressiert werden soll.

Die Leitlinie adressiert damit ein relevantes Thema, das bisher noch nicht in einer Leitlinie in Deutschland behandelt wurde und stellt eine Reaktion auf eine aktuelle Entwicklung im deutschen Gesundheitswesen dar.

(s. DELBI Kriterium 1)

#### **Zielorientierung der Leitlinie**

Damit die Vorteile des neu eingeführten Neugeborenen-Screenings durch die frühere Diagnose und den früheren Therapiebeginn für die Patienten tatsächlich in Lebenszeit und –qualität umgesetzt werden können und um die Versorgung von Kindern mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren zu optimieren, soll mit dieser Leitlinie eine Orientierungshilfe für die sinnvolle und notwendige Diagnostik und Behandlung zur Verfügung gestellt werden.

(s. DELBI Kriterium 1)

#### **Patientenzielgruppe**

Die Leitlinie adressiert die folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit auffälligem Neugeborenen-Screening Ergebnis und positivem Konfirmationstest (in der Regel Schweißtest über 60mmol/l)

- Patienten mit Diagnosestellung Mukoviszidose (Zystische Fibrose/ CF) ohne Neugeborenen-Screening

Die Leitlinie deckt die Therapie und weitere diagnostische Maßnahmen in den ersten beiden Lebensjahren (0-2 Jahre) der genannten Patientengruppen ab.

Patienten mit auffälligem Neugeborenen-Screening Ergebnis und Konfirmationstest im Graubereich (CF-SPID) werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

(s. DELBI Kriterium 3)

#### **Versorgungsbereich**

Die Versorgung von Patienten mit Mukoviszidose erfolgt in Deutschland überwiegend ambulant in spezialisierten CF-Einrichtungen. Einige Indikationen, Untersuchungen und Therapien erfordern darüber hinaus eine stationäre Aufnahme. Der Kinderarzt und bei Neugeborenen die Hebamme werden in die Betreuung mit einbezogen. Die Leitlinie beschreibt also Diagnostik und Therapie sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Bereich.

(s. DELBI Kriterium 3)

### **Anwenderzielgruppe/Adressaten**

Die Leitlinie richtet sich zunächst an die behandelnden Ärzte (pädiatrische Pneumologen, pädiatrische Gastroenterologen, pädiatrische Infektiologen, Kinderchirurgen, Humangenetiker, Kinder- und Jugendärzte, HNO-Ärzte), Physiotherapeuten, Diätassistenten und Patienten/Angehörige. Sie dient zur Information für Allgemeinmediziner, Pflegekräfte, psychosoziale Kräfte sowie Kostenträger und Fachberufe im Gesundheitswesen.

(s. DELBI Kriterium 6)

## **2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen**

### **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen**

Das Leitlinienthema wurde von der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) bei der AWMF angemeldet. Die medizinische Koordination wurde von Dr. Jutta Hammermann und PD Dr. Lutz Nährlich übernommen. Herr PD Dr. Sitter, ein durch die AWMF zertifizierter Leitlinien-Berater, hat die Leitlinienentwicklung methodisch begleitet und u.a. die Konsensuskonferenzen moderiert.

Um die Repräsentativität der Leitliniengruppe zu gewährleisten, wurden weitere Fachgesellschaften einbezogen. Die folgenden AWMF-Fachgesellschaften waren direkt in die Entwicklung der Leitlinie involviert:

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

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

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)

European Cystic Fibrosis Society (ECFS) - Diagnostic Network Working Group

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)

Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)

Mukoviszidose e.V., AK Psychosoziales

Mukoviszidose e.V., Patientenvertreter

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)

Verband Deutscher Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. (VDD)

Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)

Die genannten Fachgesellschaften/Fachgruppen haben Delegierte/ggf. Vertreter benannt, die in der Leitliniengruppe stimmberechtigt für die entsprechende Gesellschaft war (s. auch Autorengruppen, S. 1 der Leitlinie). Alle bei den Konsensuskonferenzen anwesenden Experten hatten je eine Stimme. Der Moderator und die Mitarbeiter des Mukoviszidose Instituts haben in keinem Fall mitgestimmt. Die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen findet sich im Annex 2.

(s. DELBI Kriterium 4) **S2k S3**

### **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten**

Um die Sicht der Betroffenen optimal einzubringen, wurden zwei Patientenvertreter (Hr. Christian Weigand, Hr. Wilhelm Bremer), direkt in die Entwicklung der Leitlinie involviert (s. auch Frage 13). Sie konnten an den Konsensuskonferenzen und dem schriftlichen DELPHI-Verfahren teilnehmen und sich direkt in die Erstellung der Manuskripttexte einbringen. Die Organisation und methodische Unterstützung der Leitlinie wurden durch das Mukoviszidose Institut, Tochtergesellschaft der deutschen Patientenorganisation für Mukoviszidose, Mukoviszidose e.V., übernommen. Die Entwicklung einer Patientenversion der Leitlinie gemeinsam mit den o.g. Patientenvertretern ist geplant.

(s. DELBI Kriterium 5) **S2k S3**

## **3. Methodologische Exaktheit**

### **Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)**

#### **Formulierung von Schlüsselfragen**

In einem initialen Treffen der Leitliniengruppe wurden für alle Problemstellungen der Leitlinie Schlüsselfragen formuliert, die anschließend noch weiter überarbeitet, im Umlaufverfahren diskutiert und schließlich konsentiert wurden.

Jede Empfehlung der Leitlinie bezieht sich auf diese vereinbarten Schlüsselfragen. Zu den meisten Empfehlungen gibt es einen einleitenden Text zum Hintergrund, der das der Frage zugrundeliegende Problem näher erläutert. Die eigentlichen Empfehlungen sind farblich hervorgehoben und mit der Überschrift „Empfehlung“ gekennzeichnet. In einigen wenigen Fällen gibt es auch „Statements“, die lediglich eine Aussage treffen, aber keinen Empfehlungscharakter haben.

Die Leitlinie wurde in drei große Themenkomplexe gegliedert: „allgemeine Fragestellungen“, pneumologische Fragestellungen und gastroenterologische Fragestellungen. Für jeden Teil wurde eine verantwortliche Person benannt (Herr PD Dr. Sebastian Schmidt und Herr Dr. Martin Claßen), für den pneumologischen und den gastroenterologischen Teil wurden Arbeitsgruppen und für jede Empfehlung Unterarbeitsgruppen gebildet. Die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen findet sich in Annex 2.

Die Arbeitsgruppen prüften die Literatur im Portal für die Schlüsselfrage und ergänzten ggf. Literatur. Weiterhin erstellten sie Text- und Empfehlungsvorschläge auf Basis der zugrundeliegenden Evidenzen, die dann in mehreren Konsensuskonferenzen/ schriftlichen DELPHI-Verfahren diskutiert und konsentiert wurden.

(s. DELBI Kriterium 2)

## Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Für die Identifizierung relevanter Leitlinien zur Erstellung der S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ wurde die **Leitliniendatenbank der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)** [www.awmf.org](http://www.awmf.org) mit dem Stichwort „Mukoviszidose“ durchsucht (Datum der Recherche: 27.03.2017).

Es ergaben sich 19 Treffer, die durch das Leitungsgremium per Titelscreening und wo nötig Volltextsuche bewertet und auf Relevanz für die Leitlinie beurteilt wurden. Die Leitlinien aus der AWMF-Datenbank sind mit Ein- bzw. Ausschlussgründen in der folgenden Tabelle dargestellt:

Nummer	Titel	Entwicklungs-Stufe	Eingeschlossen/ Ausschlussgrund
<b>026-023</b>	<b>Diagnose der Mukoviszidose</b>	<b>S2k</b>	<b>einschließen</b>
174-007	Vitamin-D-Mangel-Rachitis	S1	Keine Mukoviszidose (CF ist nur differentialdiagnostisch erwähnt)
<b>026-022</b>	<b>Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 1</b>	<b>S3</b>	<b>einschließen</b>
006-071	Gastro-ösophagealer Reflux im Kindesalter	S1	Nur S1-Leitlinie, nicht berücksichtigt
174-004	Kleinwuchs	S1	Keine Mukoviszidose
028-027	Enkopresis	S1	Nicht Thema der Leitlinie
024-022	Vitamin-K-Mangel Blutungen bei Neugeborenen, Prophylaxe	S2k	Keine Mukoviszidose
075-002	Zahnärztliche Behandlungseinheiten, hygienische Anforderungen an das Wasser	S2k	Nicht Thema der Leitlinie
020-008	Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz	S2	Nicht Thema der Leitlinie
021-008	Gallensteine, Diagnostik und Therapie	S3	Keine Mukoviszidose
021-003	Chronische Pankreatitis	S3	Keine Mukoviszidose

017-049/ 053-012	Rhinosinusitis	S2k	Nicht relevant (CF ist nur differentialdiagnostisch erwähnt)
053-013	Husten	S3	Keine Mukoviszidose
032-010OL	Exokrines Pankreaskarzinom	S3	Nicht Thema der Leitlinie
057-016	Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter	S3	Nicht relevante Altersgruppe/ nicht Thema der Leitlinie
Nvl-002	Nationale Versorgungsleitlinie Asthma	S3	Nicht Thema der Leitlinie
028-041	Psychische Störungen im Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter	S2k	Keine Mukoviszidose
027-051	Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter	S2k	Nicht Thema der Leitlinie
029-027	Händedesinfektion und Händehygiene	S2k	Nicht Thema der Leitlinie

Der Mukoviszidose e.V. stellt auf seiner Internetseite unter [www.muko.info/leitlinien](http://www.muko.info/leitlinien) indikationsspezifisch Links zu relevanten Leitlinien zusammen. Die acht dort gefundenen Leitlinien wurden einem Titel-/Abstract-Screening unterzogen. Die Ergebnisse (Leitlinien mit Ein- und Ausschlussgründen) sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	<b>Titel</b>	<b>Entwicklungsstufe</b>	<b>Eingeschlossen/ Ausschlussgrund</b>
<b>KRINKO (Robert Koch Institut)</b>	<b>Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)</b>	<b>RKI-Empfehlung</b>	<b>eingeschlossen</b>
<b>AWMF 026-023</b>	<b>S2-Leitlinie Diagnose bei Mukoviszidose</b>	<b>S2k</b>	<b>eingeschlossen</b>
<b>AWMF 026-022</b>	<b>S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose - Modul 1: Diagnostik und Therapie beim ersten</b>	<b>S3</b>	<b>eingeschlossen</b>

	<b>Nachweis von Pseudomonas aeruginosa</b>		
AWMF 068-020 (nicht mehr gültig – in Überarbeitung)	S1-Leitlinie Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz	S1	Nicht mehr aktuell
AWMF 057–016	S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (CF: S. 102/103)	S3	Nicht Thema der Leitlinie/ Patienten über 10 Jahre
AK Pflege des Mukoviszidose e.V.	Pflegeleitlinien bei Mukoviszidose - ambulant und stationär. Eine Arbeitsmappe für Krankenpflegepersonal, Patienten und Angehörige. (5. Auflage 2015)		Nicht relevant
ECFS-Leitlinie	Depression/ Angst bei Mukoviszidose (Quittner et al. 2015): Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety		Nicht Thema der Leitlinie
<b>ESPEN- ESPGHAN- ECFS - Leitlinie</b>	<b>Ernährung bei Mukoviszidose (Turck et al. 2016):</b> <b><a href="http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)00095-9/pdf">http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)00095-9/pdf</a> (pdf)</b>		<b>eingeschlossen</b>

Die europäische Mukoviszidose Gesellschaft **ECFS (European Cystic Fibrosis Society)** entwickelt mit ihren Experten Leitlinien und Konsensuspapiere und stellt diese auf ihrer Internetseite <https://www.ecfs.eu/publications/resources> in einer durchsuchbaren Datenbank zusammen. Diese wurde wie folgt durchsucht (Datum der Recherche: 04.05.2017): Als Suchworte wurde „infants“ oder „infant“ verwendet. Es ergaben sich ein Consensus-Report (Mayell 2008) und eine Leitlinie zum Neugeborenen-Screening (Castellani 2009). Beide Papiere wurden auch in der MEDLINE-Recherche gefunden und werden in diesem Zusammenhang behandelt (s. unten).

Bei einer systematischen **Leitlinienrecherche in der MEDLINE** wurden ebenfalls Leitlinien/ Konsensuspapiere identifiziert. Die Suche wurde am 17.5.2017 durchgeführt mit dem folgenden Suchalgorithmus: cystic fibrosis[MeSH Terms] AND infant\* AND (guideline\*[Ti] OR consensus\*[Ti] OR recommendation\*[Ti]). Als Filter wurden die Sprachen deutsch und englisch gesetzt. Es ergaben sich 38 Treffer:

Publikation	Eingeschlossen/ Ausschlussgrund
<p>1. <a href="#">Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia.</a></p> <p>Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R, Stapleton D.</p> <p>J Paediatr Child Health. 1999 Apr;35(2):125-9. Review.</p> <p>PMID: 10365346 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität (1999)</p>
<p>2. <a href="#">BTS guidelines for home oxygen in children.</a></p> <p>Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, Magee AG, Primhak RA, Samuels MP, Shaw NJ, Stevens S, Sullivan C, Taylor JA, Wallis C; Paediatric Section of the Home Oxygen Guideline Development Group of the BTS Standards of Care Committee..</p> <p>Thorax. 2009 Aug;64 Suppl 2:ii1-26. doi: 10.1136/thx.2009.116020. No abstract available.</p> <p>PMID: 19586968 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie (Sauerstoff)</p>
<p>3. <a href="#">Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK.</a></p> <p>Baumer JH.</p> <p>Arch Dis Child. 2003 Dec;88(12):1126-7. Review.</p> <p>PMID: 14670787 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><b>Free PMC Article</b></p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie (Primärdiagnostik)</p>
<p>4. <a href="#">Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis.</a></p> <p><b>Cystic Fibrosis Foundation., Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear</b></p>	<p>Eingeschlossen</p>

<p><b>SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ.</b></p> <p><b>J Pediatr. 2009 Dec;155(6 Suppl):S73-93. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001.</b></p> <p><b>PMID: 19914445 [PubMed - indexed for MEDLINE]</b></p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	
<p>5. <a href="#">Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond.</a></p> <p>Cystic Fibrosis Foundation., Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sadoski KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC, Accurso FJ.</p> <p>J Pediatr. 2009 Dec;155(6 Suppl):S106-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.003.</p> <p>PMID: 19914443 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>6. <a href="#">Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis.</a></p> <p>Borowitz D, Baker RD, Stallings V.</p> <p>J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002 Sep;35(3):246-59. Review. No abstract available.</p> <p>PMID: 12352509 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>7. <a href="#">Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee.</a></p> <p>Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR.</p> <p>J Pediatr. 1995 Nov;127(5):681-4. Review. No abstract available.</p> <p>PMID: 7472816 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>8. <a href="#">Feeding practices and nutrition recommendations for infants with cystic fibrosis.</a></p> <p>Cannella PC, Bowser EK, Guyer LK, Borum PR.</p> <p>J Am Diet Assoc. 1993 Mar;93(3):297-300.</p> <p>PMID: 8440827 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>9. <a href="#">European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening.</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>



<p>Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Férec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M Jr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S.</p> <p>J Cyst Fibros. 2009 May;8(3):153-73. doi: 10.1016/j.jcf.2009.01.004. Epub 2009 Feb 26.</p> <p>PMID: 19246252 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Free Article</a></p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>(Neugeborenen-Screening)</p>
<p>10. <a href="#">Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report.</a></p> <p>Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, Rosenfeld M, Sontag MK, Massie J, Farrell PM, O'Sullivan BP; Cystic Fibrosis Foundation..</p> <p>Pediatrics. 2007 Feb;119(2):e495-518.</p> <p>PMID: 17272609 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>11. <a href="#">EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.</a></p> <p>European Association for the Study of the Liver..</p> <p>J Hepatol. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. No abstract available.</p> <p>PMID: 19501929 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>12. <a href="#">Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report.</a></p> <p>Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation..</p> <p>J Pediatr. 2008 Aug;153(2):S4-S14. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005.</p> <p>PMID: 18639722 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Free PMC Article</a></p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie (nur Primärdignostik)</p>

<p>13. <a href="#">Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis.</a> Green A, Kirk J; Guidelines Development Group.. Ann Clin Biochem. 2007 Jan;44(Pt 1):25-34. Review. PMID: 17270089 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>14. <a href="#">The sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis--a personal experience of guideline production.</a> Green A. Ann Clin Biochem. 2007 Jan;44(Pt 1):20-4. PMID: 17270088 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>15. <a href="#">Newborn screening for cystic fibrosis: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention.</a> Grosse SD, Boyle CA, Cordero JF. Am Fam Physician. 2005 Apr 15;71(8):1482, 1487. No abstract available. PMID: 15864890 [PubMed - indexed for MEDLINE] <b>Free Article</b> <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>16. <a href="#">Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs.</a> Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS; CDC.. MMWR Recomm Rep. 2004 Oct 15;53(RR-13):1-36. Review. PMID: 15483524 [PubMed - indexed for MEDLINE] <b>Free Article</b> <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>17. <a href="#">Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network.</a> Huot L, Durieu I, Bourdy S, Ganne C, Bellon G, Colin C, Touzet S; REMU study.. J Cyst Fibros. 2008 Sep;7(5):403-8. doi: 10.1016/j.jcf.2008.02.004. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18358793 [PubMed - indexed for MEDLINE] <b>Free Article</b> <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>

<p>18. <a href="#">Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines.</a>  LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr; Cystic Fibrosis Foundation..  J Pediatr. 2007 Jul;151(1):85-9. No abstract available.  PMID: 17586196 [PubMed - indexed for MEDLINE]  <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>19. <a href="#">Rationale of modern dietary recommendations in cystic fibrosis.</a>  Littlewood JM, MacDonald A.  J R Soc Med. 1987;80 Suppl 15:16-24. Review. No abstract available.  PMID: 3116241 [PubMed - indexed for MEDLINE]  <b>Free PMC Article</b>  <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>20. <a href="#">Current recommendations for breast-feeding in cystic fibrosis centers.</a>  Luder E, Kattan M, Tanzer-Torres G, Bonforte RJ.  Am J Dis Child. 1990 Oct;144(10):1153-6.  PMID: 2403100 [PubMed - indexed for MEDLINE]  <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>21. <a href="#">Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group.</a>  Massie J, Clements B; Australian Paediatric Respiratory Group..  Pediatr Pulmonol. 2005 May;39(5):440-6. Review.  PMID: 15704202 [PubMed - indexed for MEDLINE]  <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>22. <a href="#">A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis.</a>  Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group..  J Cyst Fibros. 2009 Jan;8(1):71-8. doi: 10.1016/j.jcf.2008.09.005. Epub 2008 Oct 28.  PMID: 18957277 [PubMed - indexed for MEDLINE]  <b>Free Article</b>  <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>

<p>23. <a href="#">ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents.</a></p> <p>Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes..</p> <p>Pediatr Diabetes. 2014 Sep;15 Suppl 20:65-76. doi: 10.1111/pedi.12178. No abstract available.</p> <p>PMID: 25182308 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie (CFRD)</p>
<p>24. <a href="#">Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening.</a></p> <p>Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group..</p> <p>J Cyst Fibros. 2015 Nov;14(6):706-13. doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.001. Epub 2015 Jan 24.</p> <p>PMID: 25630966 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>25. <a href="#">Finding consensus on the physiotherapy management of asymptomatic infants with cystic fibrosis.</a></p> <p>Prasad SA, Main E, Dodd ME; Association of Chartered Physiotherapists..</p> <p>Pediatr Pulmonol. 2008 Mar;43(3):236-44. doi: 10.1002/ppul.20741.</p> <p>PMID: 18214945 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Übertragbarkeit auf deutsches Gesundheitssystem fraglich</p>
<p>26. <a href="#">Consensus conference: practical applications of Pulmozyme. September 22, 1993.</a></p> <p>Ramsey BW, Dorkin HL.</p> <p>Pediatr Pulmonol. 1994 Jun;17(6):404-8. Review. No abstract available.</p> <p>PMID: 8090614 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>27. <a href="#">Standards and guidelines for CFTR mutation testing.</a></p> <p>Richards CS, Bradley LA, Amos J, Allitto B, Grody WW, Maddalena A, McGinnis MJ, Prior TW, Popovich BW, Watson MS, Palomaki GE.</p> <p>Genet Med. 2002 Sep-Oct;4(5):379-91. Erratum in: Genet Med. 2002 Nov-Dec;4(6):471..</p> <p>PMID: 12394352 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>

<p><a href="#">Similar articles</a></p>	
<p>28. <a href="#">Identification of research gaps from evidence-based guidelines: a pilot study in cystic fibrosis.</a> Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Int J Technol Assess Health Care. 2011 Jul;27(3):247-52. doi: 10.1017/S0266462311000225. PMID: 21756412 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>29. <a href="#">The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel.</a> Rosenstein BJ, Cutting GR. J Pediatr. 1998 Apr;132(4):589-95. Review. PMID: 9580754 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>30. <a href="#">Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission.</a> Saiman L, Siegel J; Cystic Fibrosis Foundation.. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 May;24(5 Suppl):S6-52. Review. No abstract available. PMID: 12789902 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>31. <a href="#">Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations.</a> Salm N, Yetter E, Tluczek A. J Child Health Care. 2012 Dec;16(4):367-81. doi: 10.1177/1367493512443906. Epub 2012 Sep 14. PMID: 22984167 [PubMed - indexed for MEDLINE] <b>Free PMC Article</b> <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>
<p>32. <a href="#">Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission.</a> Schaad UB, abdu Salam M, Aujard Y, Dagan R, Green SD, Peltola H, Rubio TT, Smith AL, Adam D. Pediatr Infect Dis J. 1995 Jan;14(1):1-9. Review. No abstract available. PMID: 7715981 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>

<p>33. <a href="#">Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis.</a> Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Pediatr Pulmonol. 1993 Mar;15(3):187-98. Review. No abstract available. PMID: 8327283 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Fehlende Aktualität</p>
<p>34. <a href="#">Physical exercise recommendations improve postural changes found in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled trial.</a> Schindel CS, Hommerding PX, Melo DA, Baptista RR, Marostica PJ, Donadio MV. J Pediatr. 2015 Mar;166(3):710-6.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.001. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25596097 [PubMed - indexed for MEDLINE] <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Keine Leitlinie</p>
<p>35. <a href="#">Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening.</a> Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group.. J Cyst Fibros. 2010 Sep;9(5):323-9. doi: 10.1016/j.jcf.2010.04.008. PMID: 20605539 [PubMed - indexed for MEDLINE] <b>Free Article</b> <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Eingeschlossen</p>
<p>36. <a href="#">European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines.</a> Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society.. J Cyst Fibros. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010. Review. PMID: 24856775 [PubMed - indexed for MEDLINE] <b>Free Article</b> <a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Eingeschlossen</p>
<p>37. <a href="#">Challenges in Cystic Fibrosis Newborn Screening and Recommendations for Primary Care Physicians.</a> Sosnay PR, Farrell P.</p>	<p>Nicht Thema der Leitlinie</p>

<p>Pediatrics. 2015 Dec;136(6):1181-4. doi: 10.1542/peds.2015-3490. Epub 2015 Nov 16. No abstract available.</p> <p>PMID: 26574585 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><b>Free Article</b></p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	
<p>38. <a href="#">An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation.</a></p> <p>Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, Marshall BC, Borowitz D; Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee..</p> <p>J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1082-93. doi: 10.1210/jc.2011-3050. Epub 2012 Mar 7.</p> <p>PMID: 22399505 [PubMed - indexed for MEDLINE]</p> <p><a href="#">Similar articles</a></p>	<p>Eingeschlossen</p>

Die Bewertung der Relevanz der Leitlinien erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- Publikationstyp: Leitlinien oder Konsensuspapiere wurden eingeschlossen
- Aktualität: Literaturstellen wurden ausgeschlossen, wenn sie älter als 15 Jahre waren oder wenn bereits ein Update zu der Leitlinie vorlag
- Patientengruppe: es wurden nur Literaturstellen berücksichtigt, in denen (auch) CF-Patienten in den ersten beiden Lebensjahren behandelt wurden
- Inhaltliche Relevanz: Dazu wurde ein Abgleich mit dem Fragenkatalog vorgenommen
- 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 bewertet

Es wurden von den Arbeitsgruppen z.T. noch weitere Leitlinien hinzugefügt, insbesondere solche, die nicht explizit für die Altersgruppe 0-2 Jahre, sondern allgemeiner abgeleitet waren, da andere Evidenzen für die Altersgruppe sonst nicht zur Verfügung standen.

#### Leitlinien-Bewertung nach DELBI:

**Aus den folgenden Leitlinien wurden Empfehlungen übernommen; sie wurden als Quell-Leitlinien verwendet:**

- 026-022 S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* (Müller et al. 2013)

- 026-023 S2K-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose (Nährlich et al. 2013)
- 020-018 S3-Leitlinie, Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Chronische *Pseudomonas* – Infektion (Schwarz et al. 2017)

Weitere Leitlinien wurden in die Ableitung von Empfehlungen einbezogen. Für einige dieser Leitlinien wurde eine Bewertung nach DELBI ([www.delbi.de](http://www.delbi.de)) vorgenommen. Die Bewertung erfolgte durch einen Gutachter. Die Begutachtung wurde durch die medizinische Leitung geprüft.

Es 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	Turck 2016	Borowitz 2009
Domäne 1	0,78	0,67	0,78
Domäne 2	0,58	0,25	0,33
Domäne 3	0,33	0,38	0,67
Domäne 4	0,42	0,5	0,75
Domäne 5	0	0	0
Domäne 6	0,17	0,33	0,5
Domäne 7	0,39	0,28	0,39
Domäne 8	n.z.	n.z.	0,13

Die Schlüsselempfehlungen PB6.A wurden inhaltlich nach Müller et al. 2013 (Statement 6) und Schwarz et al. 2017 (Statement 7.1) übernommen. Darüber hinaus wurde in der Einleitung unter „Wann sollte die Diagnose übermittelt werden“ im Wortlaut der Text der Leitlinie von Nährlich et al. 2013 zitiert.

### Schlüsselempfehlungen PB6.A

Die Empfehlung 6 aus Müller et al. 2013 basierte auf der folgenden Literatur:



„Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil gegenüber einer Therapie von 28 Tagen bringt (Ratjen 2010, 1b) - Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycin Inhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate (Treggiari 2009 und 2011 1b). - Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass eine Therapie über 3 Monate wirksamer ist als eine über 3 Wochen (Frederiksen 1997; 2b). - Es gibt eine schwache Evidenz aus nicht kontrollierten Studien über die Wirksamkeit intravenöser Therapien (Douglas 2009; 2b, Munck 2001; 2b).“

Die darauf basierende Empfehlung der Modul 1-Autorengruppe lautete:

Wir empfehlen die frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Zu Dosierungen/ Therapiedauer der einzelnen Antibiotika s. Tabelle 1. Empfehlungsgrad: A

Da für die Altersgruppe der 0-2-jährigen Kinder keine neuere Literatur zu der vorliegenden Frage identifiziert werden konnte, wurde für die vorliegende Leitlinie auf die Empfehlung der Expertenrunde des Modul 1 zurückgegriffen.

Die Empfehlung 7.1 aus Schwarz et al. 2017 basierte u.a. auf einem Cochrane-Review von 2011, Ryan et al. und einer Register-Auswertung von Sawicki et al. 2012. Eine Aktualisierung des Cochrane Reviews Smith et al. 2018 kam zu denselben Schlussfolgerungen wie der Cochrane Review von 2011. Da es also keine Hinweise gab, dass die Evidenz aus den verwendeten Quelleitlinien nicht mehr die aktuelle Evidenzlage widerspiegelt, wurde keine systematische Update-Recherche für die Quelleitlinie durchgeführt.

Die darauf basierende Empfehlung der Modul 2-Autorengruppe lautete:

Statement 7.1: Bei Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine inhalative Suppressionstherapie durchgeführt werden. Empfehlungsgrad: A

Teil 2, 1. Aus der S2k-Leitlinie von Nährlich et al. 2013 enthält die Definition der Kriterien für die Diagnosestellung einer Mukoviszidose. Der Text wurde wortwörtlich übernommen.

(s. DELBI Kriterien 30-34) **S2e S3**

## ○ Systematische Literaturrecherche

Um relevante Literatur zu den im Fragenkatalog aufgeführten Themenbereichen zu finden, wurden systematische Literaturrecherchen in der MEDLINE und der Cochrane Library durchgeführt. Die gefundene Literatur wurde einem Titel-/Abstrakt- und einem Volltextscreening unterzogen und die relevanten Literaturstellen identifiziert. Für die als relevant identifizierten Publikationen wurde die Zuordnung zur jeweiligen Schlüsselfrage überprüft und ggf. noch vorgenommen. Jede Arbeitsgruppe konnte weitere Literatur nennen, wenn sie diese für relevant hielt. Listen der Publikationen nach Schlüsselfrage finden sich im Annex 1. Die Suchstrategien sind in der folgenden Tabelle dargestellt. **Für die Einleitung und für den Abschnitt zu den CFTR-Modulatoren wurde keine systematische Literaturrecherche vorgenommen. Die dort aufgeführten Empfehlungen basieren nur auf dem Konsens der Leitliniengruppe (Delphi-Verfahren).**

(s. DELBI Kriterium 8) **S2e S3**

Datenbank	Suchstrategie	Treffer
<b>MEDLINE</b>	Gesamt:	1828
GA1	((cystic fibrosis[MeSH Terms]) AND ("pancreatic function" OR "fecal elastase" OR "fat absorption") AND infant[MeSH]) Filters: Infant: birth-23 months; Datum der Recherche: 14. August 2017	125
GA2	(cystic fibrosis[MeSH Terms]) AND (liver OR bile OR pancreas OR intestine) AND sonography Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 14. August 2017	56
GA3	(cystic fibrosis[MeSH Terms]) AND (ph metry OR ph impedance OR reflux) AND infant[MeSH] Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 14. August 2017	46
GB1/2	(cystic fibrosis[MeSH Terms]) AND (("breast feeding" OR "formula feeding" OR "solid food")) Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 14. August 2017	33
GB3	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND ("feeding behavior" OR "eating behavior") Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	11
GB4/5		n.a.
GB6	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND malnutrition Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	191
GB7/8	(cystic fibrosis [mesh]) AND (dietary review OR dietary record) Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 21. August 2017	71
GB9	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (cystic fibrosis [mesh]) AND (enteral tube feeding OR oral calorie supplement*) Filters: German, English, Infant: birth-23	23

	months, Datum der Recherche: 21. August 2017	
GC1	((("pancreatic enzyme replacement therapy") OR PERT) AND ( ( German[lang] OR English[lang] ) AND infant[MeSH])) AND "Cystic fibrosis"[MeSH Terms] Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 21. August 2017	18
GC2	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (UDCA OR Ursodeoxycholic acid) Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	9
GD1	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND ("sodium chloride" OR "salt supplementation") Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	34
GD2	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND vitamin supplementation Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	46
GD3	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (trace element OR zinc OR selen OR iron) Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	95
GD4	(probiotic*) AND "Cystic fibrosis"[MeSH Terms], Datum der Recherche: 21. August 2017	21
GD5	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND "meconium ileus" Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	304
GD6	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND ("fatty acid*" OR EFA) Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 21. August 2017	40
PA1	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (respiratory culture* OR oropharyngeal swab* OR bronchoalveolar lavage) Filters: German, English, Infant: birth-23	155

	months, Datum der Recherche: 21. August 2017	
PA2	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND ("blood cell count" OR CRP OR IgG OR pseudomonas antibod*) Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	83
PA3	"diagnostic testing" allergy cystic fibrosis [mesh] Filters: Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	1
PA4	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND ("infant lung function" OR LCI OR "multiple breath washout" OR "lung clearance index") Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 21. August 2017	46
PA5	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (High resolution computed tomography OR HRCT OR chest radiograph OR magnetic resonance tomography OR MRI) Filters: German, English, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 21. August 2017	59
PA6	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND ("oxygen saturation" OR oximetry) Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	16
PB1	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (physiotherapy OR "airway clearance") Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	108
PB2	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (dornase alfa OR DNase OR pulmozyme) Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	28
PB3	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND "hypertonic saline" Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	13
PB4	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND bronchodilator Filters:	47

	English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	
PB5	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND prophyla* AND antibiotic* Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	23
PB6		n.a. (s.o., existierende Leitlinie verwendet)
PB7	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND acetylcysteine Filters: English, German, Infant: birth-23 months, Datum der Recherche: 15. August 2017	30
PB8	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND nasal lavage Filters: German, English, Datum der Recherche: 21. August 2017	57
PB9	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND (RSV OR palivizumab) Filters: German, English, Datum der Recherche: 21. August 2017	40
PB10	("Cystic fibrosis"[MeSH Terms]) AND influenza vaccination Filters: German, English, Datum der Recherche: 21. August 2017	26
<b>Cochrane Library</b>	Stichworte: „cystic fibrosis“ AND infant* am Datum der Recherche: 17.5.2017	20

o **Auswahl der Evidenz und Zuordnung zu den Schlüsselfragen**

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Literatur wurde in einem zweistufigen Prozess mit Hilfe des Leitlinienportals einem Titel-/Abstraktscreening und einem Volltextscreening unterzogen. Bei Vorliegen der folgenden Gründe wurde die Literaturstelle von der weiteren Verwendung für die Leitlinienentwicklung ausgeschlossen:

keine CF; falsche Altersgruppe (keine Säuglinge und Kleinkinder in den ersten beiden Lebensjahren); Grundlagenforschung; nicht zugelassene Therapie; sonstige (z.B. keine Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem; nicht relevant für das Leitlinienthema

In einigen Fällen stellte sich heraus, dass die gefundene Literatur nicht relevant für die zugehörige Suchfrage war, aber für eine andere Schlüsselfrage relevante Teilaspekte enthielt. In diesen Fällen wurde die Literatur nicht ausgeschlossen, sondern der anderen Schlüsselfrage zugeordnet.

Listen mit der Literatur zu allen Schlüsselempfehlungen finden sich in Annex 1.

(s. DELBI Kriterium 9) **S2e S3**

○ **Bewertung der Evidenz** (mit Hilfe strukturierter Checklisten, z.B. SIGN) **S2e S3**

Für jede eingeschlossene Literaturstelle wurde im CGS Leitlinienportal eine Bewertung vorgenommen. Die Evidenzgrade wurden in Anlehnung an die Empfehlungen des Oxford Centre for evidence-based medicine ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)) vergeben. Dabei wurden Therapiestudien, Diagnostikstudien und systematische Reviews unterschieden. Die Bewertung wurde durch eine Person mit methodischer Erfahrung aus dem Mukoviszidose Institut vorgenommen und durch die jeweiligen Arbeitsgruppen, vor allem auf den medizinischen Inhalt hin, geprüft. Im Fall von Uneinigkeit wurden die Bewertungen mit der Leitlinienleitung diskutiert und eine Einigung herbeigeführt.

<b>Evidenzlevel</b>	<b>Therapiestudien (auch Beobachtungsstudien)</b>	<b>Diagnostikstudien</b>
<b>1a</b>	Systematischer Review von RCTs	Systematischer Review von Level 1 Diagnostikstudien
<b>1b</b>	Einzelne RCTs	Kohortenstudien mit guten Referenzstandards zur Validierung eines diagnostischen Tests
<b>2a</b>	Systematischer Review von Kohortenstudien	Systematischer Review von Level 2 Diagnostikstudien
<b>2b</b>	Einzelne Kohortenstudien	Explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards
<b>3a</b>	Systematische Reviews von Fallkontrollstudien	Systematische Reviews von Level 3 Diagnostikstudien
<b>3b</b>	Einzelne Fallkontrollstudien	Nicht konsekutiv durchgeführte Studie oder Studie ohne konsistent angewandte Referenzstandards
<b>4</b>	Fallserien; Grundlagenarbeiten	Fallkontrollstudien mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard
<b>5</b>	Expertenmeinung, (nicht systematischer) Review	Expertenmeinung

Bei methodischen Mängeln oder hohem Verzerrungsrisiko wurde dem Evidenzlevel ein „-“ beigefügt.

Eine Übersicht der für die Schlüsselfragen verwendeten Literatur mit den zugehörigen Evidenzgraden findet sich in Annex 1.

**Erstellung von Evidenztabelle** **S2e S3**

Die den Schlüsselempfehlungen zugrunde liegenden Evidenzen wurden mit Hilfe des Leitlinienportals unter [www.leitlinienentwicklung.de](http://www.leitlinienentwicklung.de) der CGS User Group in Evidenztabelle zusammen gefasst. Die Evidenztabelle finden sich in Annex 3.

**Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung**

**Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung**

Die Leitliniengruppe bestand aus insgesamt 35 Mitgliedern und traf sich während der Leitlinienentwicklung insgesamt dreimal. Das initiale Treffen wurde am 27.9.2014 in Waldthausen unter Moderation von PD Dr. Helmut Sitter durchgeführt. Hier wurde entschieden, die Leitlinie auf S3-Niveau durchzuführen. Weiterhin wurden die im Zusammenhang mit der Fragestellung relevanten Themenbereiche konsentiert. Es wurde entschieden, das Leitlinienmanuskript dreiteilig zu gliedern: der erste Teil ist danach ein Grundlagenteil; weiterhin gibt es einen gastrointestinalen Teil und einen pneumologischen Teil. Für jeden Teil wurde je eine verantwortliche Person und mitwirkende Personen als Arbeitsgruppen bestimmt. Außerdem wurde diskutiert, welche weiteren Fachgesellschaften und Interessengruppen in die Leitlinienentwicklung einbezogen werden sollten, um die Vollständigkeit der Leitliniengruppe zu gewährleisten.

Die Anmeldung der Leitlinie erfolgte am 3.12.2014. Zur Erleichterung der Literatuarbeit wurde das Leitlinienportal [www.leitlinienentwicklung.de](http://www.leitlinienentwicklung.de) bzw. dann nachher umgestellt auf [www.guideline-service.de](http://www.guideline-service.de) der CGS User Group verwendet.

Die Schlüsselfragen, zu denen systematisch nach Evidenz gesucht wurde (s.o.), wurden im ersten Halbjahr 2017 nach dem PICO-Schema umformuliert und die Literaturrecherchen durchgeführt. Die Literaturrecherchen wurden wie oben beschrieben durchgeführt. Die Auswahl ist unter „Auswahl der Evidenz und Zuordnung zu den Schlüsselfragen“ beschrieben.

Die Arbeitsgruppen erarbeiteten auf Basis der identifizierten Literatur Textbausteine zur Beantwortung der Schlüsselfragen nach folgendem Schema: Frage, kurze Einleitung mit Zusammenfassung der gefundenen Evidenz, Vorschlag für eine Empfehlung und Empfehlungsgrad basierend auf der Evidenz der gefundenen Literatur. Die Bewertung der gefundenen Primärliteratur ist oben, im Kapitel „Bewertung der Evidenz“, beschrieben.

Der Manuskriptentwurf mit den Textentwürfen wurde den Gruppenmitgliedern vor den Konsensuskonferenzen elektronisch zur Verfügung gestellt.

Am 28.05.2018 fand unter Moderation von PD Dr. Sitter (AWMF) in Frankfurt die erste Konsensuskonferenz statt. Zur Konsentierung der Schlüsselempfehlungen wurde ein nominaler Gruppenprozess durchgeführt, der wie folgt ablief:

- Kommentierung des Textvorschlags durch jedes anwesende Mitglied der Leitliniengruppe
- Sammlung der Kommentare durch Moderator
- Diskussion der Kommentare
- ggf. Überarbeitung des Entwurfs und Abstimmung des Formulierungsvorschlags (bei Empfehlungen mit Empfehlungsgrad)

Nach der Konsensuskonferenz erfolgte die Überarbeitung der Texte wie im Mai beschlossen. Es wurden drei Telefonkonferenzen am 24.8.2018, am 28.8.2018 und am 1.10.2018 durchgeführt, um die Überarbeitungen zu besprechen und die nächste Konsensuskonferenz vorzubereiten. Bei der letzten Telefonkonferenz wurde entschieden, vor der abschließenden Konsensuskonferenz im November ein vorbereitendes DELPHI-Verfahren durchzuführen, um bei der Konsensuskonferenz ausreichend Zeit für die Diskussion und Konsentierung der verbliebenen Empfehlungen zu haben. Die Fragen GB1 bis GB8, GC2, GD1-GD4 und GD6 wurden in dieses Verfahren gegeben. Das schriftliche DELPHI-Verfahren wurde mit Hilfe des CGS-Usergroup Leitlinienportals durchgeführt. So konnte eine anonyme Teilnahme der Gruppenmitglieder gewährleistet werden. Es wurde eine Rücklaufquote von 70,77% erreicht. Das Ergebnis mit allen Kommentaren und Zustimmungquoten wurde an die Gruppe zurückgegeben. Die Empfehlungen GB3, GB4, GB7, GB8, GC2, GD1 und GD6 wurden als konsentiert betrachtet und hatten 94 und mehr % Zustimmung gezeigt, s. auch Annex Delphi1. Bei den anderen Fragen gab es zu viel Diskussionsbedarf für eine sofortige Entscheidung; sie wurden auf der nächsten Konsensuskonferenz abschließend diskutiert.

Die zweite Konsensuskonferenz fand am 21.11.2018 in Würzburg statt. Es moderierte wieder Hr. PD Dr. Sitter (AWMF). Wieder wurde für die verbliebenen noch offenen Empfehlungen ein nominaler Gruppenprozess durchgeführt. Wenn nichts Anderes vermerkt ist, handelt es sich bei den Entscheidungen in den Konferenzen um Mehrheitsentscheidungen, d.h. jede Empfehlung wurde mit mindestens einfacher Mehrheit verabschiedet. Konsens war dabei definiert als Mehrheit über 75%. Lag der Wert darunter, wurde die Frage nochmals diskutiert. Lediglich bei der Frage nach der RSV-Prophylaxe mit Palivizumab wurde auch nach eingehender Diskussion kein Wert über 75% erreicht.

Eine Aufstellung der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen und Anwesenden bei den Konsensuskonferenzen findet sich in Annex 2.

Da nach der letzten Konsensuskonferenz die Zulassung von Ivacaftor auf die in der Leitlinie behandelte Altersgruppe erweitert wurde, war eine Ergänzung der Leitlinie sinnvoll, die mit einem nochmaligen Delphi-Verfahren konsentiert wurde. Neben der Konsentierung der Empfehlung zu Ivacaftor, wurden in diesem Konsensprozess außerdem noch drei Klarstellungen in der Einleitung und sechs Umformulierungen für Empfehlungen abgestimmt, die sich bei der Betrachtung des Gesamtmanuskripts u.a. aus Konsistenzgründen ergeben hatten. Das schriftliche DELPHI-Verfahren wurde mit Hilfe des CGS-Usergroup Leitlinienportals durchgeführt. So konnte eine anonyme Teilnahme der Gruppenmitglieder gewährleistet werden. Diejenigen Delegierten, die in ihren Interessenskonfliktformularen Zahlungen von Vertex Pharmaceuticals angegeben hatten, wurden gebeten, sich bei der Abstimmung zu den CFTR-Modulatoren/Ivacaftor zu enthalten. Auch die tabellarische Übersicht (s. Abschnitt Unterstützende Materialien) wurde in diesem Schritt konsentiert. Es wurde eine Rücklaufquote von 59,69% erreicht. Insgesamt wurde eine gute Zustimmungsquote für alle Fragen erreicht, so dass die Empfehlungen mit einigen kleinen redaktionellen Änderungen als konsentiert betrachtet wurden (Annex Delphi2). Der Vorschlag aus den Kommentaren zum chirurgischen Vorgehen (GD5) wurde nochmals mit den Experten aus der Leitliniengruppe diskutiert. Schließlich wurde aber die ursprüngliche, bereits konsentierte Formulierung beibehalten. Abschließend wurden das Gesamtmanuskript und die tabellarische Übersicht noch einmal an die gesamte Leitliniengruppe gegeben, v.a. auch um den Gesamtzusammenhang deutlich zu machen.

(s. DELBI Kriterium 10) **S2k S3**

### **Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsgraden**

Jedes Kapitel zur Beantwortung einer Schlüsselfrage beginnt mit einem einleitenden Text, der auf das medizinische Problem eingeht und die vorliegende Evidenz zusammenfasst. Die Evidenzlevel der verwendeten Literatur sind jeweils direkt im Text bei der Literaturstelle vermerkt. Die Literaturextraktion und -bewertung wurde mit Hilfe des CGS-Leitlinienportals durch Mitarbeiter des Mukoviszidose Instituts vorgenommen. Die ermittelten Evidenzgrade wurden dann durch die jeweiligen Arbeitsgruppen geprüft. Bei Diskrepanzen wurde der Evidenzgrad mit der medizinischen Leitung diskutiert und ggf. angepasst.

Basierend auf der Literatur wurden von den Arbeitsgruppen Schlüsselempfehlungen formuliert, die im nominalen Gruppenprozess oder Delphi-Verfahren konsentiert wurden. Für jede Schlüsselempfehlung wurde unter Einbeziehung der vorliegenden Evidenz auch ein Empfehlungsgrad konsentiert. Dabei sollte grundsätzlich ein Evidenzlevel von 1 zu einem Empfehlungsgrad A, ein Evidenzlevel von 2 zu einem Empfehlungsgrad von B und Evidenzlevel zwischen 3 und 5 zu einem Empfehlungsgrad 0 führen. Es konnte jedoch von dieser Regel abgewichen werden. Dies war insbesondere bei hoher medizinischer Notwendigkeit einer Empfehlung der Fall, wenn gleichzeitig durch die Seltenheit der Erkrankung und die Altersgruppe (<2 Jahre) bedingt die Evidenz gering war.

Der Empfehlungsgrad (s. Tabelle) ist für jede Schlüsselempfehlung explizit angegeben.



(s. DELBI Kriterium 12) **S2e S3**

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

#### 4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

- **Pilottestung**  
Da sich die Veröffentlichung der Leitlinie durch Neuzulassung eines Medikamentes im Anwendungsgebietes und Nachkonsentierung einer zugehörigen Empfehlung stark verzögert hatte, wurde auf die zunächst geplante Pilottestung verzichtet.  
(s. DELBI Kriterium 7)
- **Externe Begutachtung**  
Da sich die Veröffentlichung der Leitlinie durch Neuzulassung eines Medikamentes im Anwendungsgebietes und Nachkonsentierung einer zugehörigen Empfehlung stark verzögert hatte, wurde auf die zunächst geplante externe Begutachtung verzichtet.  
(s. DELBI Kriterium 13)

#### Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen **S2k S2e S3**

Das fertige Manuskript wurde an alle Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften zur Freigabe versandt und von allen Fachgesellschaften ggf. nach kleineren redaktionellen Änderungen frei gegeben.

#### 5. Redaktionelle Unabhängigkeit

##### Finanzierung der Leitlinie

Die Fachgesellschaften 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, Literaturrecherchen, Literaturbewertung, Methodenreport etc.) und die Finanzierung des Leitlinienportals und Bezuschussung der Expertentreffen. Dabei ist durch das Mukoviszidose Institut keine Beeinflussung der Inhalte der Leitlinie erfolgt – die Mitarbeiter des MI hatten auch kein Stimmrecht bei den Konsensuskonferenzen. Die folgenden Fachgesellschaften haben freundlicherweise Reisekosten für ihre Delegierten übernommen:

- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)

(s. DELBI Kriterium 22) **S2k S2e S3**

##### Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Jedes Mitglied der Leitlinien-Entwicklungsgruppe wurde gebeten, über das Leitlinienportal das AWMF-Formular zu Interessenkonflikterklärungen auszufüllen. Dabei wurde die Regel zu den Interessenkonflikten mit Stand 2010 verwendet, die in der Zwischenzeit (2018) aktualisiert wurde. Das Vorliegen der ausgefüllten Formulare bzw. deren Aktualisierung wurde für alle an den Beschlüssen beteiligten Personen jeweils vor den Konsensuskonferenzen noch einmal konkret abgefragt und geprüft. Dies wurde auch zu Beginn der Konsensuskonferenzen thematisiert. Die angegebenen Daten aus den Formularen wurden in einer Tabelle zusammengefasst und durch die medizinische Leitung bewertet. Es wurden durch die medizinische Leitung keine Interessenskonflikte identifiziert, die zum Ausschluss von Teilnehmern an der gesamten Leitlinienentwicklung oder an bestimmten Beschlüssen auf den Konsensuskonferenzen geführt hat. Für das letzte Delphiverfahren wurden jedoch diejenigen, die finanzielle Zuwendungen von Vertex im COI-Formular angegeben hatten, gebeten sich bei der Abstimmung zu den Modulatoren zu enthalten, da hier ein potentieller Interessenkonflikt nicht ausgeschlossen werden konnte. Es wurde darüber hinaus darauf geachtet, protektive Faktoren zu unterstützen, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken können. So war die Gruppe pluralistisch zusammengesetzt, die Evidenz wurde systematisch aufbereitet (s. Kapitel xxx) und die Konsensfindung erfolgte auf den Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch den AWMF-zertifizierten Leitlinienberater PD Dr. Helmut Sitter.

Eine detaillierte Übersicht zu den Angaben der Mitglieder der Leitlinien-Entwicklungsgruppe findet sich in Annex4.

(s. DELBI Kriterium 23) **S2k S2e S3**

## **6. Verbreitung und Implementierung**

### **Konzept zur Verbreitung und Implementierung**

Unter [www.muko.info/leitlinien](http://www.muko.info/leitlinien) bietet der Mukoviszidose e.V. eine Zusammenstellung von Links zu allen bekannten Leitlinien im Mukoviszidose Bereich. Auch die vorliegende Leitlinie soll hier verlinkt werden, um einen breiten Zugang zur Leitlinie zu ermöglichen. Auch auf der Website der AWMF wird die Leitlinie zu finden sein. So ist ein einfacher, kostenfreier Zugang zu den Texten gewährleistet. Weiterhin sind Publikationen in nationalen und/oder internationalen Fachzeitschriften geplant.

Die Leitlinie soll außerdem auf der Deutschen Mukoviszidose Tagung (DMT) in Würzburg vorgestellt werden. Diese Tagung ist die größte Tagung für Behandler von Patienten mit Mukoviszidose im deutschsprachigen Raum. Weiterhin wird die Leitlinie auf den Fachtagungen der beteiligten Fachgesellschaften, insbesondere GPP und DGKJ präsentiert.

Über die Medien des Mukoviszidose e.V. soll die Leitlinie bei Behandlern und Patienten (Selbsthilfe) bekannt gemacht werden.

Leitliniengerechtes Arbeiten ist Bestandteil des Kriterienkatalogs für die Zertifizierung muko.zert für spezialisierte Mukoviszidose-Einrichtungen.

So werden alle Behandlergruppen, die regelmäßig Mukoviszidose-Patienten 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 Behandler (Ärzte, Physiotherapeuten, Ernährungsberater, Pflegekräfte) ein.  
(s. DELBI Krit. 27, 28)

- **Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie**

Um die Anwendbarkeit für die verschiedenen Anwendergruppen, besonders für Behandler in ihrer täglichen Arbeit, zu vereinfachen, wurden die folgenden unterstützenden Materialien für die vorliegende Leitlinie erarbeitet: Tabellarische Übersicht der wichtigsten Empfehlungen der Leitlinie mit Empfehlungsgrad A und B. Darüber hinaus soll eine laienverständliche Version erarbeitet werden.

(s. DELBI Kriterium 18)

- **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.

(s. DELBI Kriterium 19, 20)

### **Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren**

Das leitlinienkonforme Arbeiten ist Bestandteil des Kriterienkatalogs des Zertifizierungsverfahrens muko.zert. 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, insbesondere die richtige Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern gleich nach dem Neugeborenen-Screening, ist eine Steigerung der Versorgungsqualität dieser Patientengruppe zu erwarten, für die es bislang in Deutschland noch keine Behandlungsstandards gab. In den USA konnte z.B. nachgewiesen werden, dass durch die frühe Diagnose und entsprechende frühe Therapie die Kinder nach dem ersten Lebensjahr ein normales Gewicht aufwiesen (**Leung et al 2017**). Neben einer guten körperlichen Entwicklung konnte in Australien ebenfalls ein positiver Effekt auf die Lungenfunktion und ein Überlebensvorteil gezeigt werden (**Dijk et al 2011**). Durch die in der Leitlinie beschriebenen frühen Interventionen sind neben der direkten Gewichtssteigerung ein insgesamt stabilerer Krankheitsverlauf und eine höhere Lebenserwartung der Patienten mit Mukoviszidose zu erwarten.

(s. DELBI Kriterium 21)

## **7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

**Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status** (Gültig bis Januar 2025)

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte am 24.9.2019. Eine redaktionelle Überarbeitung wurde vorgenommen am 20.1.2020. Die vorliegende Leitlinie ist voraussichtlich gültig bis 23.09.2024.

### **Aktualisierungsverfahren**

Spätestens 5 Jahre nach Erscheinungsdatum soll die Leitlinie aktualisiert werden. Sollten sich schon vorher wichtige neue Erkenntnisse ergeben, werden die Mitglieder des Leitungsgremiums (Frau Dr. Jutta Hammermann, Herr PD Dr. Lutz Nährlich) eine Aktualisierung initiieren. Halten Nutzer der Leitlinie eine Aktualisierung für erforderlich, so sollen diese sich an die Leitlinienkoordinatoren wenden.

(s. DELBI Kriterium 14)

**Versions-Nummer: 1.0**

**Erstveröffentlichung: 01/2020**

**Nächste Überprüfung geplant: 09/2024**

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!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**