

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	026/022	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

„Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“: *Pseudomonas aeruginosa*

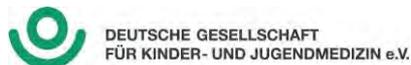
S3-Leitlinie der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP),

der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)
(federführende Fachgesellschaften)

und

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)
Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.
Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
Patient: innenvertreter
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)
Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)/Mukoviszidose e.V.



Version: 27.09.2022

Herausgebende

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP),
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)
(federführende Fachgesellschaften)**

Bitte wie folgt zitieren:

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PNEUMOLOGIE UND BEATMUNGSMEDIZIN (DGP) / GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE PNEUMOLOGIE E.V. (GPP)

LUNGENERKRANKUNG BEI MUKOVISZIDOSE: PSEUDOMONAS AERUGINOSA

VERSION DATUM: 27.9.2022

VERFÜGBAR UNTER: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>

ZUGRIFF AM (DATUM):

S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“: *Pseudomonas aeruginosa*

Autoren: C. Schwarz¹, J. Bend¹⁵, H. Hebestreit³, M. Hogardt⁴, C. Hügel, J. S. Illing, J.G. Mainz, E. Rietschel³, S. Schmidt⁷, B. Schulte-Hubbert, H. Sitter, M. Wielpütz, J. Hammermann²

I. Baumann⁵, F. Brunsmann¹³, D. Dieninghoff, E. Eber¹¹, H. Ellemunter¹², P. Eschenhagen, C. Evers¹⁴, S. Gruber, A. Koitschev⁵, J. Ley-Zaporozhan⁸, H.-J. Mentzel⁹, T. Nüßlein, F. C. Ringshausen⁶, L. Sedlacek, C. Smaczny, O. Sommerburg, S. Sutharsan, R.-P. Vonberg, A.-K. Weber¹⁵, J. Zerlik¹⁰

Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:

¹ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), federführende Fachgesellschaft

² Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), federführende Fachgesellschaft

³ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

⁴ Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)

⁵ Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO)

⁶ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

⁷ Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

⁸ Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)

⁹ Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)

¹⁰ Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.

¹¹ Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)

¹² Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Patient:innenvertreter:

¹³ Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)

¹⁴ Mukoviszidose e.V.

Leitliniensekretariat/Methodische Literaturrecherche und -bewertung:

¹⁵ Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)

Korrespondenz:

Prof. Dr. Carsten Schwarz

Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Potsdam

Charlottenstr. 72 | 14467 Potsdam

Carsten.Schwarz@klinikumwb.de

Inhaltsverzeichnis

Herausgebende	2
S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
00 Einleitung	11
01 Stellenwert der Pseudomonas-Antikörper.....	19
01.1. Welche Evidenz existiert, dass die Bestimmung der Pseudomonas-Antikörper den Infektionsstatus der CF-Patient:innen widerspiegelt?	19
01.2. Welche Antikörper können bestimmt werden?.....	19
01.3. Sensitivität und Spezifität der Verfahren zur Bestimmung von Pseudomonas-Antikörpern	19
01.4. Wie sind die Antikörpertiter (in Abhängigkeit von Untersuchungsmaterial, Zielantigenen und Methodik) zu interpretieren?	20
01.5. Wie häufig sollten <i>Pseudomonas</i> -Antikörper bestimmt werden (in Abhängigkeit vom aktuellen Besiedlungsstatus)?.....	20
01.6. Ab welchem Zeitpunkt kann man auf die Bestimmung der <i>Pseudomonas</i> -Antikörper verzichten?.....	20
01.7. Wie ist das Vorgehen bei positivem Antikörpernachweis, aber fehlendem mikrobiologischem Nachweis?	21
02 Mikrobiologische Diagnostik	21
02.1 Was ist das geeignete Material für eine mikrobiologische Diagnostik?.....	21
02.2 Wie oft soll eine Diagnostik aus respiratorischem Material durchgeführt werden?	23
02.3 Können Proben von Atemwegssekreten von den Patient:innen oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden?.....	24
02.4 Welche Voraussetzungen muss ein mikrobiologisches Labor erfüllen, um entsprechende Proben zu untersuchen?.....	26
02.5 Mit welcher Konzentration von hypertonem NaCl sollte das induzierte Sputum gewonnen werden?.....	27
03 Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor	27
03.1 Wie sollen Proben aus Atemwegsmaterialien im mikrobiologischen Labor aufbereitet und die Erregerdifferenzierung durchgeführt werden?.....	27
03.2 Sollen mukoide und nicht mukoide Formen sowie Small Colony Variants (SCVs) im Befund ausgewiesen werden?.....	29
03.3 Molekultypisierung: Soll eine molekularbiologische Diagnostik routinemäßig bei bisher PA-negativen Patient:innen durchgeführt werden?.....	30
03.4 Gibt die Molekultypisierung von Isolaten eine Mehrinformation zur Beantwortung der Frage von intermittierender oder chronischer Besiedlung?..	31
03.5 Welchen Stellenwert haben andere Nonfermenter und wie gelingt ihre sichere Identifizierung und Abgrenzung gegenüber <i>P. aeruginosa</i>	31

04 Stellenwert der Resistenztestung	33
04.1 Wann ist eine Resistenztestung notwendig zur Auswahl von Antibiotika? 33	
04.1.1 Systemische Gabe (intravenöse Gabe, orale Gabe)	33
04.1.2 Inhalative Gabe.....	36
04.2 Welche Testverfahren sollen für die Resistenztestung ausgewählt werden?	36
04.2.1 Konventionelle Testung.....	36
04.2.2 Antibiotika-Kombinations-Testung	38
04.2.3 Biofilm-Testung.....	39
04.2.4 Testung in artifiziellem Sputum-Medium	40
04.3 Wie viele Pseudomonas-Isolate sollen für die Resistenztestung ausgewählt werden?	40
04.4 Welche Antibiotika sollen getestet werden?	42
04.5 Wie häufig ist eine Resistenzbestimmung für die Einteilung der Multiresistenz (3MRGN und 4MRGN) der <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion sinnvoll?.....	43
05 Eradikationstherapie	43
05.1 Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patient: innen mit erstem PA-Nachweis in den unteren Atemwegen empfohlen (für die oberen Atemwege s. Kapitel 11)	43
05.2 Sind zur Eradikationstherapie intravenöse, orale und inhalative Antibiotika beziehungsweise deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patient: innen sollte primär intravenös therapiert werden?	52
05.3 Bei welchen Patient: innen sollte bei Erstnachweis einer PA-Infektion eine sequentielle Kombinationstherapie aus einem intravenösen Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?.....	53
05.4 Was ist zu tun, wenn zum ersten Mal PA in Proben aus unteren Atemwegssekreten nachgewiesen wurde? Sollten Infektparameter aus dem Blut bestimmt werden (Blutbild; Diff.-Blutbild; Blutsenkung; CRP)? Bei Erstkolonisation? Bei Erstinfektion? Welche Rolle spielt das Ergebnis der Blutuntersuchung (Infektparameter) bei der Therapieentscheidung?.....	53
05.5 Spielt das Ergebnis der Lungenfunktion eine Rolle bei der Therapieentscheidung?.....	54
05.6 Spielt das Alter der Patient: innen eine Rolle für das Therapieregime? Welche Dosierung sollte eingesetzt werden, welche Dosisintervalle sind sinnvoll?.....	55
05.7 Welche Inhalationsdevices sind für welche Altersgruppe sinnvoll (Zu Inhalation in die oberen Atemwege/ Nasennebenhöhlen s. Kap 11)?.....	56
05.8 Welche Safety-Parameter sollten bestimmt werden (u.a. Serumspiegel; Hörtests)?.....	57

05.9 Wie stellt man nach versuchter Eradikationstherapie den Behandlungserfolg fest?.....	58
05.10 Welche Kontrolluntersuchungen in welchem Abstand sind nach Eradikationstherapie erforderlich?	59
05.11 Welche Therapie ist erforderlich, wenn der Versuch der Eradikation nicht erfolgreich war?.....	60
06 Inhalative Suppressionstherapie.....	61
06.1 Welche Indikation gibt es für die inhalative Suppressionstherapie?.....	61
06.2 Welche inhalativen Antibiotika stehen für welche Altersgruppen zur Verfügung und welche Dosierungen sollten appliziert werden?.....	61
06.3 Mit welchen Inhalationsgeräten sollten die inhalativen Antibiotika appliziert werden?	62
06.4 Wann sollte eine Feuchtinhalation, wann eine Trockenpulverinhalation erfolgen?	62
06.5 Welcher antibiotische Zyklus sollte gewählt werden (on/off oder dauerhaft)?.....	63
06.6 Wann sollten inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?.....	64
06.7 Wann sollten inhalative Antibiotika mit einer antibiotischen i.v. Therapie kombiniert werden?	64
06.8 Wie soll die antimikrobielle Aerosoltherapie mit anderen Inhalativa und Physiotherapie koordiniert werden?	65
06.9 Sollten Nebenwirkungen überwacht werden? Wenn ja, welches Monitoring und wie häufig?	65
06.10 Wie sollte weitertherapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?	66
06.11 Was sollte bei einer Schwangerschaft beachtet werden?.....	67
06.12 Was sollte in der Stillzeit beachtet werden?	68
7 Suppressionstherapie und Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation - orale Suppressionstherapie	69
7.1. Welche oralen Antibiotika stehen zur oralen Antibiotikatherapie von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zur Verfügung?.....	69
7.2. Ist eine orale Antibiotikatherapie wirksam?	69
7.3 Welche Indikationen gibt es für eine orale Antibiotikatherapie (in Abgrenzung zur intravenösen)?.....	70
7.4 Wie lange sollte die orale Antibiotikatherapie angewandt werden?.....	70
7.5. Welche Dosierung sollte erfolgen?	70
7.6. Sollten Nebenwirkungen überwacht werden? Wenn ja, welches Monitoring und wie häufig?	70
7.7. Wie sollte weiter therapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?.....	71

7.8. Was sollte während einer Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?	71
7.9. Was ist bei der Kombination einer oralen Antibiotikatherapie mit einer inhalativen Antibiotikatherapie zu beachten?.....	71
7.10. Was ist bei der Kombination einer oralen Antibiotikatherapie mit einer intravenösen Antibiotikatherapie zu beachten?.....	71
8 Suppressionstherapie und Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation - intravenöse Suppressionstherapie	72
8.1 Wann sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?	72
8.2. Wie sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?.....	72
8.2.1 Welche Antibiotika und in welcher Dosierung sollten diese eingesetzt werden?	72
8.2.2 Sollte eine i.v. Antibiotikatherapie als Kombinationstherapie erfolgen?.....	73
8.2.3 Welche Antibiotikakombinationen sind sinnvoll?	74
8.2.4 Wie sollten die einzelnen Antibiotika verabreicht werden?	74
8.3. Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen und auf welches?	75
8.3.1 Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen?	75
8.3.2 Wie finde ich das richtige Antibiotikum?.....	77
8.4. Hinsichtlich welcher möglichen Nebenwirkungen ist ein Monitoring erforderlich und wie häufig?	79
8.5. Wie sollte mit dem Auftreten von Unverträglichkeiten umgegangen werden?	81
8.6. Welche Supportivtherapie sollte während einer i.v. Antibiotikatherapie weitergeführt werden?.....	82
8.7. Wie lange sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?	83
8.8. Sollten i.v. Antibiotika mit inhalativen Antibiotika kombiniert werden?	84
8.9. Wann sollten i.v. verabreichte Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?	85
8.10. Wann soll eine i.v. Antibiotikatherapie stationär durchgeführt werden? ..	85
8.11. Unter welchen Voraussetzungen und wie kann eine Antibiotikatherapie ambulant durchgeführt werden?	86
9 Supportive Therapien – Erstnachweis	87
9.1 Sollte mit hypertoner Kochsalzlösung oder mit Dornase alfa inhaliert werden? Sollen Physiotherapie und Sport nach PA-Erstnachweis verändert werden?.....	88
10 Supportive Therapien - chron. PA.....	89
10.1 Sollte die bestehende supportive Therapie im Falle einer chronischen Pseudomonas-Infektion angepasst werden?	89

10.2	Sollten über die bestehenden Therapien hinaus im Falle einer chronischen <i>Pseudomonas</i> -Infektion zusätzliche supportive Therapien eingesetzt werden?	89
10.3	Wann, wie häufig und in welcher Dosierung sollten hyperosmolare Kochsalzlösung und/oder rhDNAse und/oder Mannitol bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion eingesetzt werden?	90
10.4	Gibt es eine Indikation für Acetylcystein (inhalativ, oral oder i.v.) bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion?	90
10.5	Welchen Stellenwert haben antiinflammatorische Substanzen: inhalative und systemische Kortikosteroide, Ibuprofen bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion?	91
10.6	Welchen Stellenwert haben Betamimetika und Anticholinergika bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion?	92
10.7	Welchen Stellenwert haben orale Makrolide, insbesondere Azithromycin bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion?	93
10.8	Sollen die Frequenz, die Intensität und die angewendeten Maßnahmen der Physiotherapie bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion angepasst werden? 95	
10.9	Sollen Trainingstherapie und Sport bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion angepasst werden?	95
10.10	Ist eine stationäre oder ambulante rehabilitative Maßnahme bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion sinnvoll?	96
10.11	Sollen spezifische psychologische und soziale Beratungen bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion über das Bestehende hinaus angeboten werden? 96	
10.12	Soll die Ernährung inkl. Nahrungsergänzungsmittel und Probiotika bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion angepasst werden?	97
10.13	Soll eine organspezifische Therapie bzw. eine Korrektoren-/Potentiators-Therapie bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion angepasst werden? 98	
10.14	Welchen Stellenwert haben komplementäre Therapieverfahren bei chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektion?	98
11	Obere Atemwege	99
11.1	Welchen Stellenwert hat der Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in den oberen Atemwegen (OAW)?	99
11.2	Wie häufig sollten mikrobiologische Untersuchungen aus den oberen Atemwegen (OAW) und Nasennebenhöhlen erfolgen?	100
11.3	Wie sollten diese Proben gewonnen werden (Nasenabstrich vs. nasale Lavage, Technik der Probengewinnung)?	100
11.4	Wie sollte die Therapie durchgeführt werden? Wie sollten Medikamente in den OAW appliziert werden?	101
11.5	Welche Medikamente sollen verwendet werden?	101

11.6 Welchen Stellenwert hat die supportive Therapie?.....	102
11.7 Welche Indikationen gibt es für ein chirurgisches Vorgehen?.....	102
11.8 Wie sollte die konservative Therapie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs der OAW erfolgen?	103
11.9 Antibiotische Therapie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs.	104
12 Radiologie.....	104
12.1 Wann sollte eine bildgebende Diagnostik erfolgen? Wie oft? Verlauf?.....	104
12.2 Ist eine Änderung der Indikation zur radiologischen Diagnostik bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion erforderlich?.....	104
12.3 Wie beeinflussen die Befunde die Therapie der <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion?.....	107
13 Informationsstrategie Patient: innen und Ärzt: innen-Patient: innen Interaktion.....	108
13.1. Wann soll die Patient: in eine Basisinformation über die besondere Rolle erhalten, die eine mögliche Besiedlung der Lunge mit PA bei CF spielt?	108
13.2 Ist es notwendig, die Basisinformation über die mögliche Besiedlung der Lunge mit PA regelmäßig zu aktualisieren?	109
13.3 Welche Informationen benötigen Patient: innen für die Einhaltung des Regimes zur rechtzeitigen Diagnosestellung der Besiedlung der Lunge mit PA?.....	110
13.4 Welche Informationen sind auf die Frage von Patient: innen nach Präventionsmöglichkeiten zu geben?.....	110
13.5 Welche Informationen für die Patient: innen sind erforderlich, wenn PA erstmals nachgewiesen wurde?	111
13.6 Welche Informationen benötigt die Patient: in nach Abschluss der Eradikationstherapie?.....	112
13.7 Welche Basisinformationen über die Besonderheiten der chronischen PA-Infektion soll die Patient: innen erhalten, um ein ausreichendes Verständnis der neuen Phase der Erkrankung sicherzustellen? Wie sollte die Kommunikation im weiteren Verlauf der Erkrankung erfolgen?	113
13.8 Welche Informationen über die Wirkungsweise des Antibiotikums in der suppressiven Therapie soll die Patient: in / sollen die Angehörigen erhalten, um die eigenverantwortliche Beteiligung der Patient: innen / der Angehörigen an der Therapie der chronischen <i>Pseudomonas</i> -Infektion zu unterstützen?	115
13.9 Wie kann die Kommunikation zwischen Patient: innen/Angehörigen und Ärzt: in hinsichtlich der Vermeidung bzw. Erkennung von unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie der chronischen PA-Infektion erfolgreich gestaltet werden?	115
13.10 Welche Informationen sollen zwischen Ärzt: in und Patient: innen/Angehörigen ausgetauscht werden, um damit Belastungen und Ängste der Patient: innen/ Angehörigen in Bezug auf die Therapie der chronischen PA-Infektion zu reduzieren?.....	116

13.11 Anlagen Patient: inneninformationen:	117
13.11.1 Patient: inneninformation (Muster): Basisinformation zu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA)	117
13.11.2 Patient: inneninformation (Muster): Informationen bei Erstrnachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	118
13.11.3 Planungshilfe für die respiratorischen Proben	119
Plan für die Probenentnahme zur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Diagnostik bei <i>Pseudomonas</i> -negativen Mukoviszidose-Patient: innen	119
13.11.4 Tabellarische Übersicht zur Planung der Probenentnahme für mikrobiologische Diagnostik zur frühzeitigen Feststellung einer Besiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Muster)	121
13.11.5 Chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Mukoviszidose: Patient: inneninformation	122
Hinweis zu Markennamen.....	124
Danksagung.....	124
Leitliniengruppe.....	125
Abkürzungsverzeichnis	127
Literaturverzeichnis	127

00 Einleitung

A Einleitung: Hintergrund, Methoden, Definitionen

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

Gründe für die Themenwahl

Laut Deutschem Mukoviszidose Register [1] 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 am Ende 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.

Zielorientierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie soll zur weiteren Optimierung der Versorgung von Patient:innen mit Mukoviszidose beitragen, i.e. Verbesserung der Lebensqualität von Patient:innen mit Mukoviszidose durch ein späteres Einsetzen der chronischen PA-Infektion und weniger Exazerbationen bei einem möglichst minimierten Therapieregime. Dies soll durch eine Standardisierung der Diagnostik und der Behandlungspfade sowie durch

Sicherung von Qualitätskriterien der Behandlung der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose erreicht werden.

Adressaten der Leitlinie

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 Behandlergruppen. Weiterhin richtet sich die Leitlinie zur Information an Physiotherapeut:innen, Ernährungsberater:innen und Pflegekräfte sowie psychosoziale Kräfte und Mukoviszidose Patient:innen und ihre Angehörigen. Weiterhin werden Kostenträger und Fachberufe im Gesundheitswesen angesprochen.

Patient:innenzielgruppe

Patient:innen mit Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) aller Altersstufen und geschlechtsunabhängig 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. Die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten wie auch für den stationären Bereich.

Abgrenzung zu anderen Mukoviszidose-Leitlinien

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um die Aktualisierung der Leitlinien 026 - 022 (Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Modul 1, Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*) [2] und 020 – 018 (Lungenerkrankung bei Mukoviszidose Modul 2: Chronische *Pseudomonas* – Infektion) [3], die gleichzeitig zu einer gemeinsamen Leitlinie mit dem Thema der *Pseudomonas*-Infektion (Erstnachweis und chron. Infektion) zusammengeführt wurden.

Die Leitlinie AWMF 026-023 (Diagnose der Mukoviszidose) [4] behandelt die Primärdiagnose der Grunderkrankung Mukoviszidose. Diese Leitlinie befindet sich gerade 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 [5]) geht es um die besonderen Bedürfnisse der Patient:innengruppe in den ersten beiden Lebensjahren. Es gibt theoretisch Überschneidungen in Bezug auf die *Pseudomonas*-Infektion, denn das Leitlinienprojekt bezieht sich auch auf die Altersgruppe der 0-2-Jährigen. Dies wurde aber bei der Erstellung der Leitlinie 026-024 berücksichtigt, indem auf die *Pseudomonas*-Leitlinien 026-022 und 020-018 (Modul 1 und 2) verwiesen und die entsprechenden Empfehlungen übernommen wurden.

Abgrenzung zu Modulatortherapie-Leitlinie

CFTR-Modulatoren sind neue Therapien, die am Basisdefekt der Mukoviszidose angreifen. Mit der Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor wurde 2020 ein solches Medikament erstmals für eine größere Patient:innengruppe zugelassen. In der vorliegenden Leitlinienaktualisierung wird die Lungeninfektion durch *Pseudomonas aeruginosa* thematisiert – Modulatortherapien werden lediglich als supportive Therapien kurz gestreift (s. Kapitel 9/10). Grundsätzlich haben Modulatortherapien keine direkte antimikrobielle Wirkung; sie können sich aber trotzdem (positiv) auf die Lungenerkrankung auswirken. So waren die *Pseudomonas*-Nachweise nach einer Ivacaftor-Therapie bei CF-Patient:innen mit der seltenen G551D Mutation ab 6 Jahre signifikant reduziert [6]. Allerdings ist die Datenlage dazu insgesamt noch sehr limitiert [7], so dass in dieser Aktualisierung (noch) nicht darauf eingegangen wird. Das Thema wird jedoch im angemeldeten Leitlinienprojekt 020-026 „CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose - Living Guideline“ bearbeitet.

Methodik

Die Leitlinie wurde als S3-Leitlinie entwickelt. Es wurden zunächst die relevanten Fachgesellschaften identifiziert und nach ihrem Interesse an der Mitarbeit und ggf. Benennung von Delegierten gefragt. Weiterhin wurde die Leitlinie bei der AWMF angemeldet, so dass auch weitere Fachgruppen die Gelegenheit hatten, an der Leitlinie mitzuwirken. Zur Evidenz-Basierung wurden in einem ersten Schritt evt. vorhandene Leitlinien zum Thema gesucht und bewertet (DELBI). In einem zweiten Schritt wurden auf Basis des in der Leitliniengruppe konsentierten Fragenkatalogs systematische (Update-) Literaturrecherchen in der MEDLINE durchgeführt. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte in (online) Gruppentreffen mit einem nominalen Gruppenprozess unter externer Moderation durch einen AWMF-zertifizierten Moderator. Außerdem wurden schriftliche Delphiverfahren über das Leitlinienportal der cgs-usergroup genutzt. Patient:innenvertreter waren im gesamten Prozess eingebunden. Experten und weitere Patient:innenvertreter hatten darüber hinaus in einem öffentlichen Konsultationsverfahren die Gelegenheit das prä-finale Manuskript zu kommentieren. Jedes Mitglied der Leitliniengruppe hat seine potentiellen Interessenkonflikte offengelegt. Kosten für die Leitlinie wurden z.T. durch die Patient:innenorganisation Mukoviszidose e.V., teilweise durch die beteiligten Fachgesellschaften getragen. Einfluss auf die Inhalte wurde jedoch nicht genommen; die Leitliniengruppe war stets redaktionell unabhängig.

Die Schlüsselempfehlungen werden jeweils mit einem kurzen Text eingeleitet, 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 (A) wurde in der Regel bei einem hohen Evidenzlevel (1-2) vergeben. Für jede Schlüsselempfehlung wurde unter Einbeziehung der vorliegenden Evidenz ein Empfehlungsgrad (A, B oder O, s.unten) konsentiert. Der Empfehlungsgrad ist für jede Schlüsselempfehlung explizit angegeben. Da es sich bei der Mukoviszidose um eine seltene Erkrankung handelt, wurde z.T. auch bei weniger klarer Evidenz eine starke Empfehlung ausgesprochen. Eine hohe Konsensstärke unterstützte diese Entscheidungen (starker Konsens mindestens 95% Zustimmung). Die Konsensstärke („Konsens“ oder „starker Konsens“) ist jeweils nach dem Empfehlungsgrad in Klammern angegeben. Die genaue Prozentzahl der Zustimmung ist in der Kurzfassung der Leitlinie angegeben.

Definition Empfehlungsgrad:

- A Starke Empfehlung (soll)
- B Empfehlung (sollte)
- O Empfehlung offen (kann)

Das genaue methodische Vorgehen (u.a. systematische Recherchen, redaktionelle Unabhängigkeit, Interessenskonflikte, Patient:innenbeteiligung) sowie die Bewertung der verwendeten Literatur in Evidenztabellen kann dem Leitlinienreport entnommen werden. Neben der Langversion der Leitlinie gibt es außerdem eine Kurzversion für Ärzt:innen und eine laienverständliche Version für Patient:innen ist geplant.

B Definitionen

Kolonisation/Infektion:

Im Rahmen des EuroCareCF-Projektes wurde eine Definition der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion vorgenommen und die Gruppe der *Pseudomonas aeruginosa*-freien Patient:innen definiert [8]. Dazu wurden die in der Literatur vorhandenen Definitionen zusammengestellt und eine Empfehlung abgeleitet. Die Definition in dieser Leitlinie wird an die Definition der EuroCareCF Gruppe angelehnt. Alle Definitionen hängen von der Häufigkeit und Art der Probenahme ab. Laut der Definition von EuroCareCF gelten CF-Patient:innen als *Pseudomonas aeruginosa*-frei, wenn seit der Diagnose ‚Mukoviszidose‘ jährlich mindestens sechs Sputumproben oder acht tiefe

Rachenabstriche analysiert worden sind, in der kulturabhängigen Diagnostik niemals *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde und der Titer der *Pseudomonas*-Antikörper immer unter dem Grenzwert lag (Grenzwert hängt vom verwendeten Testsystem ab). Laut der Definition von EuroCareCF liegt eine chronische Atemwegsinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei einer Patient:in mit Mukoviszidose vor, wenn in den letzten 12 Monaten mindestens sechs Sputumproben oder acht tiefe Rachenabstriche analysiert worden sind und in mindestens der Hälfte der untersuchten Proben in der kulturabhängigen Diagnostik *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde. Ansonsten spricht man von einem intermittierenden Nachweis (weniger als mind. die Hälfte der Proben positiv).

Es ist schwierig, zwischen Erstkolonisation und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* zu unterscheiden. Eine Erstkolonisation kann klinisch stumm verlaufen. Bei Infektionszeichen kann klinisch nicht zwischen *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Erregern als Hauptursache unterschieden werden. Es gibt auch keine typischen Infektionskomplikationen, die auf *Pseudomonas aeruginosa* hinweisen. Eine Differenzierung zwischen Erstkolonisation und Infektion durch serologischen Nachweis ist nicht möglich.

Erstnachweis/intermittierende/chronische Infektion Pseudomonas-

Ein Erstnachweis von PA liegt dann vor, wenn zum ersten Mal in einer Probe aus Atemwegssekreten PA nachgewiesen wurde. Ein positiver PA-Antikörper Titer gegen ein speziesspezifisches *Pseudomonas*-Epitop kann einen Hinweis auf eine Kolonisation/Infektion mit PA geben. Eine mikrobiologische Untersuchung der Proben aus Atemwegssekreten sollte routinemäßig mindestens sechsmal im Jahr durchgeführt werden; mindestens viermal davon beim Routineambulanztermin und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt.

Eine chronische Kolonisation der unteren Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* liegt vor, wenn über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr in der Hälfte oder mehr der untersuchten Proben *Pseudomonas aeruginosa* in der kulturabhängigen Diagnostik nachgewiesen werden konnte [8, 9]. Pro Jahr sollen mindestens sechs Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) gleichmäßig über das Jahr verteilt (mind. einmal jedes Quartal) gewonnen werden. Nur wenn bei positivem *Pseudomonas aeruginosa* Antikörpertiter und auf Grund der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik aus den letzten Jahren bereits bekannt ist, dass die CF-Patient:in in den Atemwegen chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert ist, reicht eine Mindestzahl von vier bakteriologischen Analysen pro Jahr aus.

Man spricht von einer intermittierenden Kolonisation oder Infektion, wenn mittels kulturabhängiger Diagnostik in weniger als der Hälfte der mindestens sechs binnen eines Jahres asservierten Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden konnte. Der intermittierende Nachweis in Proben aus den tiefen Atemwegen kann auf der rezidivierenden Re-Kolonisation mit demselben Klon aus den oberen Atemwegen [10, 11], fluktuierender Persistenz geringer Keimzahlen ober- und unterhalb der Nachweisgrenze oder Re-Kolonisation mit einem anderen Klon beruhen. Die Nachweisgrenze von *Pseudomonas aeruginosa* liegt bei der kulturabhängigen Diagnostik bei ca. 50 KBE pro mL Sputum oder BAL und ist in der Sensitivität den kulturunabhängigen PCR-gestützten Verfahren nicht unterlegen [12].

Eradikation

Da sich Pseudomonaden in sehr geringen Konzentrationen in den Atemwegen befinden können, ist es schwierig eine Eradikation zweifelsfrei nachzuweisen. Eine einzelne negative Probe wird demnach nicht als Beweis für eine Eradikation angesehen. Drei negative respiratorische Kulturen über einen Zeitraum von sechs Monaten werden als Indiz für die Eradikation des Erregers akzeptiert [13]. Andere Autoren fordern zusätzlich negative Befunde zu spezifischen PA-Antikörpern [14] [15] [8].

Zur Frage wie man nach versuchter Eradikationstherapie den Behandlungserfolg feststellt, s. Kapitel 5.9.

Pseudomonas-negativ

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

- pro Jahr in verschiedenen Monaten mindestens sechs Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) für die bakteriologische Analyse gewonnen wurden und bisher noch kein kultureller Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* dokumentiert wurde

oder

- der letzte kulturelle Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mindestens ein Jahr zurückliegt, seit dem letzten Nachweis mindestens sechs Rachenabstriche, Sputen oder BAL-Proben *Pseudomonas aeruginosa* negativ waren und die Patient:in seronegativ für *Pseudomonas aeruginosa*-Antikörper ist [9]. Eine Aussage über den Kolonisationsstatus kann unter einer *Pseudomonas*-wirksamen antiinfektiven Suppressionstherapie nur getroffen werden, wenn ein kultureller Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* gelingt. Ein fehlender kultureller Nachweis während einer antiinfektiven Therapie gegen *Pseudomonas* darf nicht als erfolgreicher Eradikationsversuch oder fehlende Kolonisation gewertet werden.

Ende der chronischen Infektion

Entsprechend der Definition von [9] kann man von einem Ende der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* sprechen, wenn der letzte kulturelle Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* mindestens ein Jahr zurückliegt, seit dem letzten Nachweis mindestens sechs Rachenabstriche, Sputen oder BAL Proben *Pseudomonas aeruginosa* negativ waren und die Patient: in seronegativ für *Pseudomonas aeruginosa*-Antikörper ist (Antikörpertiter negativ).

Respiratorische Proben

Tiefer Rachenabstrich: Zur Optimierung der Sensitivität von tiefen Rachenabstrichen ist folgendes festzustellen: Nicht das einfache „Abstreichen des Rachens“ ist ausreichend, sondern die Gewinnung von Material aus den unteren Atemwegen mit einem Abstrichset ist anzustreben. Hierzu ist spontanes oder durch Touchieren der Rachen-Hinterwand ausgelöstes Husten und Aufnahme des hochgehusteten Materials aus den unteren Atemwegen Methode der Wahl.

Induziertes Sputum: Die Sputuminduktion erfolgt mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung; vor dieser Inhalation wird ein β -2-Mimetikum zur Bronchodilatation inhaliert.

Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Eine BAL dient der Gewinnung von Proben aus Atemwegssekreten im Rahmen einer Bronchoskopie. Für die Durchführung einer BAL s. [16].

Exazerbation (modifizierte Fuchskriterien nach Bilton 2011 [17])

Eine pulmonale infektbedingte Exazerbation wird definiert als Notwendigkeit für eine zusätzliche Antibiotikatherapie, die angezeigt ist aufgrund einer kürzlichen Änderung in mindestens zwei der folgenden Symptome:

- Veränderung der Sputummenge oder -farbe
- Vermehrter Husten
- Zunehmende Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl
- Signifikanter Gewichtsverlust
- Abfall der Lungenfunktion um mehr als 10% und/oder Zunahme der radiologischen Veränderungen
- Zunehmende Atemnot

Suppressionstherapie/Exazerbationstherapie

Die chronische Besiedlung bzw. Infektion der unteren Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* führt zu einer progressiven Verschlechterung der Lungenfunktion. Pulmonale Exazerbationen führen zu dauerhaften Verlusten bei der Lungenfunktion.

Das Ziel der Suppressionstherapie ist die Zurückdrängung der chronischen Infektion, um strukturelle Schäden am Bronchialsystem und Lungenparenchym zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Die Suppressionstherapie wird durchgeführt, wenn eine chronische Besiedlung vorliegt.

Die Suppressionstherapie ist wirksam. Dies ist in älteren Studien gut belegt. Es gibt sehr wenige wissenschaftlich valide Untersuchungen zum Thema elektive vs. symptombezogene i.v. Therapie. In einer Cochrane-Analyse [18] werden zwei ältere Studien zu diesem Thema ausgewertet. Es ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in der Lungenfunktion nach einem Jahr bzw. drei Jahren und kein Unterschied im Ernährungszustand. Bei dem dreimonatigen Regime wurden 40% der Therapien wegen akuter Exazerbationen durchgeführt. Bei der Akut-Therapie-Gruppe erhielten die Patient:innen im Schnitt drei i.v. Therapien pro Jahr. Es gab keine Hinweise auf eine vermehrte Resistenzentwicklung in der elektiven Gruppe. Die unterschiedlichen **Verlaufsformen der CF (PI vs. PS, „milde“ Verlaufsform, Genetik)** sind bezüglich Wirksamkeit einer Suppressionstherapie nicht untersucht, und dies ist bei den wenigen Studien auch nicht berücksichtigt. Um solche Fragen zu klären, sind große Patient:innenkollektive notwendig, was in der Praxis schwer umzusetzen ist [19]. Auch zu anderen wichtigen Faktoren (erhöhtes IgG) bei der Indikationsstellung kann keine Aussage getroffen werden.

Die Exazerbationstherapie wird anlassbezogen bei pulmonaler Verschlechterung z.B. im Rahmen von Atemwegsinfektionen durchgeführt. Der Therapiebeginn erfolgt kurzfristig nach Indikationsstellung unabhängig davon, wann die letzte Antibiotika-Gabe erfolgt ist. Eine Exazerbationstherapie wird in der Regel mit intravenösen oder oralen Antibiotika durchgeführt, meist parallel zur ganzjährigen oder intermittierenden inhalativen Antibiotika Therapie.

Supportive Therapie

Die supportive Therapie umfasst alle medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen, für welche eine positive Beeinflussung der Lungenerkrankung bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion belegt oder zu erwarten ist. Hierzu zählen Pharmakotherapie, Physiotherapie,

Trainingstherapie und Sport, Rehabilitation, psychologische und soziale Beratung, Ernährungstherapie, sowie alternative Heilverfahren.

01 Stellenwert der *Pseudomonas*-Antikörper

01.1. Welche Evidenz existiert, dass die Bestimmung der *Pseudomonas*-Antikörper den Infektionsstatus der CF-Patient:innen widerspiegelt?

Pseudomonas aeruginosa ist ein Umweltkeim und bei Exposition werden sowohl gesunde Probanden als auch CF-Patient:innen Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* bilden. Vor diesem Hintergrund wird der Befund plausibel, dass eine positive Antikörper-Bestimmung keinen positiven prädiktiven Wert für den künftigen kulturellen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in respiratorischen Sekreten von CF-Patient:innen besitzt ([20]; Evidenzlevel 2) und dass die Höhe des basalen Antikörpertiters nicht mit dem Eradikationserfolg einer künftigen pseudomonaswirksamen Ersttherapie assoziiert ist ([21]; Evidenzlevel 1). *Pseudomonas*-Antikörper und Infektionsstatus lassen sich nur im Kontext mit dem gewählten Zielantigen und dem Ergebnis der bakteriologischen Diagnostik interpretieren.

01.2. Welche Antikörper können bestimmt werden?

Antikörpertiter lassen sich für standardisierte Zelllysate, Zellwandantigene oder sezernierte Proteine bestimmen. Konstitutiv hoch immunogene Zellwandantigene wie das O-Antigen des Lipopolysaccharids werden schon im Frühstadium der Kolonisation nachgewiesen, während sich eine Immunantwort auf sezernierte Virulenzeffektoren erst bei höherer Keimbelastung nachweisen lässt. Der Antikörpertiter gegen diese sezernierten Proteine (z.B. Elastase, Alkalische Protease, Exotoxin A) ist während der chronischen Kolonisation nicht proportional zur Keimzahl, da infolge von Mutationen und Übergang in den sessilen Lebensstil die *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien die Sekretion von Virulenzeffektoren vermindern oder sogar ganz einstellen ([22]; Evidenzlevel 4).

01.3. Sensitivität und Spezifität der Verfahren zur Bestimmung von *Pseudomonas*-Antikörpern

In Longitudinal- und Querschnittstudien sind Antikörpertiter gegen Zelllysate, Zellwandantigene oder sezernierte Proteine im Serum von Mukoviszidose-Patient:innen untersucht worden (umfassender Literaturüberblick in [23, 24]). Als Techniken wurden ELISA, Immunelektrophorese, Radioimmunoassay oder Western-Immunblot eingesetzt. In sechs von 29 publizierten Studien wurde ein kommerziell erhältlicher ELISA-Test auf die sezernierten Virulenzeffektoren Elastase, Alkalische Protease und Exotoxin A genutzt.

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

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

Zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises von *Pseudomonas aeruginosa* ist eine positive Antikörper-Bestimmung gegen Exotoxin A und alkalische Protease signifikant mit einem höheren Risiko der Re-Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* nach Frühtherapie assoziiert ([25]; Evidenzlevel 1; [26]; Evidenzlevel 2). Andererseits besitzt Antikörper-Negativität gegen Elastase, Alkalische Protease und Exotoxin A ein Jahr nach Eradikationstherapie einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 75% bzw. 82% für den Langzeiterfolg der Eradikationstherapie ([27]; Evidenzlevel 3).

Antikörpertiter gegen konstitutiv exprimierte Zellwandantigene oder gegen Zelllysate spiegeln die Keimlast wider und können daher bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion zur Beurteilung von pulmonalen Exazerbationen und zur Erfolgskontrolle pseudomonaswirksamer Suppressionstherapien herangezogen werden ([28]; Evidenzlevel 3); ([23], Übersichtsarbeit).

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

Es wird empfohlen, die Antikörpertiter gegen sezernierte *Pseudomonas aeruginosa*-Proteine (Elastase, Alkalische Protease und Exotoxin A) zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie zu bestimmen (s. Empfehlung unten).

Wenn der Langzeitverlauf der chronischen Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* anhand von Antikörpertitern dokumentiert werden soll, sollten Antikörpertiter gegen obligat exprimierte Antigene bestimmt werden ([28], Evidenzlevel 3); [23] Übersichtsarbeit). Antikörperbestimmungen gegen sezernierte Virulenzeffektoren, Exopolysaccharide, LPS, Flagellen und Pili sind während der chronischen Infektion nicht aussagekräftig, da *Pseudomonas aeruginosa* die Produktion dieser Antigene in der CF-Lunge stark moduliert oder sogar einstellt ([22], Evidenzlevel 4).

01.6. Ab welchem Zeitpunkt kann man auf die Bestimmung der *Pseudomonas*-Antikörper verzichten?

Antikörpertiter gegen hoch immunogene Antigene (Virulenzeffektoren, Exopolysaccharide, LPS, Flagellen oder Pili) sollten zum Zeitpunkt des kulturellen Erstnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie bestimmt werden. Die Antikörper-Testung dieser hoch immunogenen Antigene ist im Zustand der chronischen *Pseudomonas*-Infektion (s. B

Definitionen) nicht mehr indiziert, da *Pseudomonas aeruginosa* die Produktion dieser Antigene in der CF-Lunge moduliert oder sogar ganz einstellt ([22]; Evidenzlevel 4). Zur Verlaufskontrolle der chronischen Infektion eignet sich die Antikörper-Bestimmung gegen standardisierte Zelllysate oder konstitutiv exprimierte Zellwandantigene (s.o.).

01.7. Wie ist das Vorgehen bei positivem Antikörpernachweis, aber fehlendem mikrobiologischem Nachweis?

Eine positive Antikörper-Bestimmung bei fehlendem mikrobiologischen Nachweis besitzt keinen positiven prädiktiven Wert für den künftigen kulturellen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in respiratorischen Sekreten von CF-Patient:innen ([20]; Evidenzlevel 2). Das weitere Vorgehen orientiert sich an den Ergebnissen der nachfolgenden mikrobiologischen Untersuchungen von Proben aus Atemwegssekreten.

Empfehlung:

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

02 Mikrobiologische Diagnostik

02.1 Was ist das geeignete Material für eine mikrobiologische Diagnostik?

Der frühzeitige Erregernachweis stellt bei Patient:innen mit CF die Basis für eine erfolgreiche Behandlung und ggf. antibiotische Therapie dar ([29]; NICE [30], Leitlinie). Zur Abklärung einer Kolonisation oder Infektion der oberen und/oder unteren Atemwege eignen sich die bronchoalveoläre Lavage (BAL), ein tiefer Rachenabstrich, Sputum, induziertes Sputum. Zur Erfassung der Kolonisation der oberen Atemwege kann eine diagnostische nasale Lavage oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen. (s. Kapitel 11). Welches Material eingesandt wird, hängt v.a. von der klinischen Fragestellung und davon ab, ob die Patient:in expektoriert.

Zur Erfassung der Kolonisation der unteren Atemwege sollte bei Patient:innen, die expektorieren können und bei Exazerbation primär Sputum untersucht werden. Sputum ist ein geeignetes Material, da einfach durch spontane Expektion zu gewinnen und somit für Patient:innen wenig belastend. Sputum-produzierende CF-Patient:innen überführen das Sputum nach spontaner Expektion in ein steriles Probengefäß. Bei Patient:innen, die grundsätzlich expektorieren könnten (ab ca. 5 Jahren) aber spontan kein Sputum produzieren, sollte die Möglichkeit des

induzierten Sputums in Betracht gezogen werden. Bei Kleinkindern sollte die Sputuminduktion mit Hilfe eines Physiotherapeut:innen durchgeführt werden ([5], Leitlinie). Bei Patient:innen, die nicht spontan oder nach Induktion expektorieren können, wird i.d.R. ein tiefer Rachenabstrich verwendet.

Spontan gewonnenes und induziertes Sputum sind allgemein als höherwertiges Material einzustufen als ein tiefer Rachenabstrich und sollen somit in der mikrobiologischen Diagnostik bevorzugt werden, da einigen Studien zufolge die Nachweisrate von CF-Erregern einschließlich *P. aeruginosa* optimiert werden kann ([31-33] Evidenzlevel 2).

Inwiefern tiefe Rachenabstriche bei Patient:innen, die nicht expektorieren können, das Erregerspektrum in den tieferen Atemwegen widerspiegeln, wird unterschiedlich bewertet. Der Vergleich von oropharyngeal gewonnenen Proben mit Bronchialsekret bei Patient:innen, die nicht expektorieren können, ergab eine Sensitivität und Spezifität für den kulturellen Nachweis von *P. aeruginosa* von 70% und 83% bzw. 80% und 91% für den Nachweis von *S. aureus* ([34] Evidenzlevel 1). Der Vergleich von Rachenabstrichen mit der bronchoalveolären Lavage (BAL) ergab für den Nachweis typischer CF-Pathogene eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 94% ([35] Evidenzlevel 1). Ein negativer Rachenabstrich bei Kindern unter 5 Jahren wird allgemein als Hinweis auf eine nicht erfolgte *P. aeruginosa*-Kolonisation der unteren Atemwege gewertet. Zur Optimierung der Sensitivität tiefer Rachenabstriche ist jedoch **festzustellen: Nicht das einfache „Abstreichen des Rachens“ ist ausreichend**, sondern die Gewinnung von Material aus den unteren Atemwegen mit einem Abstrichset ist anzustreben. Hierzu ist spontanes oder durch Touchieren der Rachenhinterwand ausgelöstes Husten und Aufnahme des hochgehusteten Materials aus den unteren Atemwegen die Methode der Wahl.

Andere Materialien sollten insbesondere bei klinischer Verschlechterung der Patient:in untersucht werden, wenn die Ursache anderweitig nicht zu klären ist. Hierzu gehören Materialien, die invasiv bzw. instrumentell aus verschiedenen Abschnitten der Lunge gewonnen werden (Tracheal- und Bronchialsekret, BAL). Eine BAL kann bei CF-Patient:innen mit klinischen Symptomen und negativer bakteriologischer Kultur sowie fortbestehender Symptomatik trotz adäquater Antibiotikatherapie indiziert sein, denn nicht alle bakteriellen Erreger, die aus einer BAL isoliert werden, sind auch mittels Sputum oder Rachenabstrich nachweisbar. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass invasiv gewonnene Materialien (BAL) in ihrer Aussagekraft nicht-invasiv gewonnenen Proben (Sputum, Rachenabstriche, induziertes Sputum) überlegen sind, weshalb eine BAL nicht regelhaft durchgeführt werden sollte. In einer Studie mit Kindern nach Neugeborenen-Screening bis zum Alter von 5 Jahren, in der der Effekt einer BAL-basierten Therapie mit der Standarddiagnostik verglichen wurde, ergab sich kein signifikanter

Unterschied in der Häufigkeit der *P. aeruginosa*-Infektionen ([36] Evidenzlevel 2).

Empfehlungen:

Zur Abklärung einer Besiedlung oder Infektion der unteren Atemwege ist Sputum ein geeignetes Material und soll durch spontane Expektoration gewonnen werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Bei Patient:innen, die kein Sputum expektorieren, sollte die Möglichkeit des induzierten Sputums ggf. mit Hilfe einer Physiotherapeut:in in Betracht gezogen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: starker Konsens)

Bei Patient:innen, die nicht spontan oder nach Induktion expektorieren können soll ein tiefer Rachenabstrich verwendet werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Wenn eine Erfassung der Kolonisation der oberen Atemwege erfolgen soll, soll eine diagnostische Nasenspülung oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (s. Kapitel 11).

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Andere Materialien (Tracheal-, Bronchialsekret, BAL) sollten insbesondere bei klinischer Verschlechterung der Patient:in /lokalisierten Befunden in der Bildgebung und wiederholt negativen Sputum- bzw. Rachenabstrichbefunden untersucht werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: starker Konsens)

02.2 Wie oft soll eine Diagnostik aus respiratorischem Material durchgeführt werden?

Die in der Literatur verfügbaren Empfehlungen zur Häufigkeit der mikrobiologischen Diagnostik sind uneinheitlich und unter Umständen an die individuelle Patient:innensituation bzw. klinische Hinweise für das Vorliegen einer Lungenbeteiligung anzupassen. Die derzeitige Studienlage erlaubt keine evidenzbasierte Empfehlung, die Untersuchungsfrequenz

altersabhängig zu modifizieren. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt entsprechend den CF-spezifischen Qualitätsstandards [37].

Empfehlungen:

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)

[5] Leitlinie

Darüber hinaus sollten bei *P. aeruginosa*-negativen Patient:innen mikrobiologische Untersuchungen mindestens sechsmal und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt stattfinden (mindestens vier davon bei Routineambulanzterminen).

Liegt eine chronische Infektion vor ($\geq 50\%$ *P. aeruginosa*-positive Proben bei mindestens sechs Probenahmen pro Jahr), sollte die Untersuchung respiratorischer Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) mindestens vierteljährlich (bzw. mindestens viermal im Jahr) anlässlich von Routineambulanzterminen durchgeführt werden sowie bei jeder klinischen Verschlechterung oder Exazerbation. Der Nachweis multiresistenter *P. aeruginosa*-Stämme bzw. anderer multiresistenter Erreger mit besonderer epidemiologischer Relevanz bei CF erfordert keine engmaschigere Probenahme.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: starker Konsens)

[29, 30]

02.3 Können Proben von Atemwegssekreten von den Patient:innen oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden?

Die korrekte Probenahme und der korrekte Probentransport beeinflussen maßgeblich die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik. Bereits bei Transport- bzw. Lagerzeiten von mehr als zwei Stunden kann es zur Einschränkung der mikrobiologischen Diagnostik kommen. Daher ist grundsätzlich auf kurze Lagerungs- und Transportzeiten (optimal weniger als zwei Stunden) zu achten und von einem zeitintensiven Transport bzw. Versand mikrobiologischer Proben, wo immer möglich, abzusehen [37, 38]. Ist dies nicht realisierbar, ist ein (Post-) Versand bzw. Transport der Probe

innerhalb von 24 Std. bis zu maximal 48 Std. in Abhängigkeit der klinischen Fragestellung bzw. dem adressierten Erregerspektrum akzeptabel [37, 38] CF-Patient:innen werden häufig in von ihrem Wohnort entfernten spezialisierten Einrichtungen betreut. In der Betreuung von CF-Patient:innen ist somit, häufiger als bei anderen Patient:innenkollektiven, ein Transport mikrobiologischer Proben unverzichtbar (z.B. nach Heimtherapie, hohe Probenfrequenz, Probenentnahme durch Eltern bzw. einen:eine Ärzt:in vor Ort aufgrund weiter Entfernung zu einer CF-Einrichtung). Weiter ist die Durchführung mikrobiologischer Untersuchungen nur in ausgewiesenen Laboratorien mit spezieller Erfahrung in der Erregerdiagnostik bei CF zu empfehlen.

Die Einschränkungen in der Aussagekraft der mikrobiologischen Diagnostik infolge von Lagerung und Transport sind in Abhängigkeit von Keimspektrum und Keimdichte einer Probe, den Lagerungsbedingungen (4 °C bzw. bei Raumtemperatur) sowie der Transportzeit uneinheitlich ([39] Evidenzlevel 4, [40] Evidenzlevel 2). Einige Mikroorganismen, wie *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* sind gegenüber Austrocknung, Transport und Kälte sehr empfindlich. Eine Kühlung reduziert dagegen das Risiko einer Überwucherung relevanter Erreger durch Keime der Normalflora bzw. weniger empfindliche, schnell wachsende Keimpopulationen wie *Enterobacterales* oder Nonfermenter. Eine generelle Empfehlung für die optimale Probenlagerung kann daher nicht abgeleitet werden. Im Allgemeinen wird empfohlen, Proben aus Atemwegssekreten bevorzugt bei 4 °C zu lagern [37, 38]. Ebenso begünstigen verlängerte Transportzeiten das vorzeitige Absterben und Überwuchern empfindlicher Keime ([41] Evidenzlevel 2). Entscheidend bei der Beurteilung mikrobiologischer Befunde ist v.a. die zugrundeliegende klinische Fragestellung. Im Hinblick auf den kulturellen Nachweis von *P. aeruginosa* als Zielerreger der vorgelegten Leitlinie gilt, dass *P. aeruginosa* als ubiquitärer Umweltkeim weniger empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen ist. Ein Probenversand zum alleinigen qualitativen Nachweis von *P. aeruginosa* bei der Fragestellung eines etwaigen Erstnachweises ist daher als weniger problematisch anzusehen. Ein Versand innerhalb von 48 Std. unter Verwendung geeigneter mikrobiologischer Transportmedien erscheint hier vertretbar. Inwieweit die Sensitivität der Kultur durch einen verlängerten Probentransport gerade bei geringen Keimzahlen beeinflusst wird, ist nicht bekannt. Bei der mikrobiologischen Abklärung einer Exazerbation sollte dagegen aufgrund der oben genannten Einschränkungen auf einen Probenversand von zu Hause verzichtet werden. Mikrobiologische Proben (v.a. Sputum bzw. tiefe Rachenabstriche) sind möglichst morgens zu entnehmen und schnellstmöglich ohne weitere Lagerung direkt per Post zu versenden, so dass sie zeitnah bestenfalls innerhalb von 24 Std., spätestens jedoch innerhalb von 48 Std. (zulässig bei der gezielten Fragestellung nach einem *P. aeruginosa*-Erstnachweis) und unter Aussparung des Wochenendes im Labor ankommen. Die

häusliche Probenentnahme sollte nur nach gründlicher Unterweisung der Eltern bzw. der Patient:innen durch das Ambulanzpersonal vor allem hinsichtlich geeigneter Entnahmetechnik, Probenbeschriftung und Verpackung erfolgen. Das Datum der Probenahme (inkl. Uhrzeit) ist zu vermerken. Die Entnahme eines tiefen Rachenabstrichs (mit Gewinnung hochgehusteten Sekrets) erfordert einen erfahrenen Untersucher, weshalb von einer regelhaften Abnahme von tiefen Rachenabstrichen im häuslichen Bereich abgesehen werden sollte. Mögliche qualitative Einschränkungen infolge des Postversandes, insbesondere hinsichtlich des Nachweises empfindlicherer Atemwegserreger (z.B. *H. influenzae*), sind bei der Beurteilung des mikrobiologischen Befundes zu berücksichtigen.

Empfehlung

Proben von Atemwegssekreten können von Patient:innen oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden unter Berücksichtigung der Einhaltung kurzer Lagerungs- und Transportzeiten und unter Verwendung geeigneter mikrobiologischer Transportmedien. Die häusliche Probenentnahme ist nach gründlicher Unterweisung der Eltern bzw. des Patient:innen vor allem hinsichtlich geeigneter Entnahmetechnik, Probenbeschriftung und Verpackung möglich, um mikrobiologische Kontrolluntersuchungen v.a. zum kulturellen Nachweis von *P. aeruginosa* zu ermöglichen. Die Einschränkungen infolge des Postversandes, insbesondere hinsichtlich des Nachweises anderer empfindlicherer Atemwegserreger, sind bei der qualitativen und quantitativen Beurteilung des mikrobiologischen Befundes zu berücksichtigen.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Das mikrobiologische Labor muss die Anforderungen der Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBäk) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen [42] und der Norm DIN EN ISO 15189:2014 [43] hinsichtlich Qualität und Kompetenz medizinischer Laboratorien erfüllen. Darüber hinaus muss das mikrobiologische Labor die in der MIQ24 festgelegten CF-spezifischen Qualitätsstandards erfüllen [37]. Bei speziellen Fragestellungen empfiehlt sich im Einzelfall die Kontaktaufnahme zu dem zuständigen Konsiliarlabor bzw. Referenzlabor (Liste der Ansprechpartner: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_node.html). Eine Akkreditierung der Labordiagnostik und des Qualitätsmanagementsystems durch externe Begutachtung und regelmäßige Überwachung durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) ist wünschenswert, gesetzlich jedoch nicht verpflichtend.

02.5 Mit welcher Konzentration von hypertonem NaCl sollte das induzierte Sputum gewonnen werden?

In der Literatur wird überwiegend eine Inhalation mit 3%iger NaCl-Lösung über 12 Minuten angegeben; diese wird gut vertragen und führt reproduzierbar zu einer guten Sputuminduktion [44], [45]. Im klinischen Alltag wird bei pneumologischen Patient:innen Sputum in der Regel durch eine Inhalation mit 3 ml 3-7% NaCl-Lösung gewonnen. Vor der Inhalation wird ein β -2-Mimetikum (DA-Form oder Feuchtinhalation, z.B. Salbutamol) inhaliert. Abweichungen betreffen in der Regel nur Patient:innen in klinischen Studien.

Empfehlung

Induziertes Sputum soll mit einer 3-7% NaCl-Lösung gewonnen werden. Vor der Inhalation soll ein Bronchodilatator (z.B. Salbutamol) inhalativ angewendet werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

03 Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor

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

Die Verarbeitung respiratorischer Proben, die Methoden zur kulturellen Anzucht und Erregeridentifizierung im Rahmen der mikrobiologischen Stufendiagnostik bei CF sind detailliert in den mikrobiologisch-infektiologischen **Qualitätsstandards (MIQ24) „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“** beschrieben [37]. Zielsetzung ist der möglichst sensitive kulturelle Nachweis aller darin genannten, für CF-Patient:innen relevanten Erreger. Alle Proben müssen hinsichtlich ihrer CF-Herkunft eindeutig gekennzeichnet werden.

Zur mikrobiologischen Diagnostik eignen sich Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, Bronchialsekret und BAL (zum Stellenwert von nasaler Lavage bzw. Nasenabstrich s. Kapitel 11). CF-Sputum mit hoher Viskosität sollte vor der Verarbeitung durch die Vorbehandlung mit Dithiothreitol (DTT) verflüssigt bzw. homogenisiert werden.

Es gibt keine eindeutige Empfehlung zur regelhaften Mikroskopie von CF-Sputa bzw. tiefen Rachenabstrichen. Zur zytologischen Beurteilung der

Sputumqualität kann eine mikroskopische Beurteilung sinnvoll sein (v. a. bei jungen Patient:innen spricht der Nachweis von Plattenepithelzellen für eine Kontamination mit oropharyngealer Flora). Eine BAL ist grundsätzlich mikroskopisch zu beurteilen.

Sputa und tiefe Rachenabstriche sollten semiquantitativ, d.h. mittels 3-Ösenausstrich, angelegt werden. Eine BAL sollte immer quantitativ verarbeitet werden (Angabe der Erregermenge in koloniebildenden Einheiten pro mL). Bei chronischer *P. aeruginosa*-Infektion mit hohen Keimzahlen sollte zusätzliche eine Sputumverdünnung angelegt werden. Die kulturelle Nachweisrate aus Rachenabstrichen im Vergleich zur BAL ist variabel (36%-71% für *P. aeruginosa* und 50%-86% für *S. aureus*) ([46] Evidenzlevel 5). Der kulturelle Nachweis von *P. aeruginosa* aus tiefen Rachenabstrichen im Vergleich zu Bronchialsekret erreicht etwa einen positiven Vorhersagewert von 83% und einen negativen von 70% (Übersicht in [47]).

Die Kultivierung bakterieller Atemwegserreger beinhaltet hochwertige Universalmedien wie Blut- und Kochblutagar. Sie erlauben i.d.R. das Wachstum aller relevanten CF-Keime einschließlich Small-Colony-Varianten (SCV) von *P. aeruginosa* und *S. aureus*. Die Basiskultur beinhaltet mindestens ein Selektivmedium für *P. aeruginosa* bzw. andere Nonfermenter, für *S. aureus*, für *B.-cepacia*-Komplex (BCK) und ein selektives Pilzmedium. Die Anlage anaerober Kulturen wird derzeit nicht empfohlen. Angaben zu den medienabhängigen Inkubationszeiten und Bebrütungstemperaturen sind der **MIQ24 „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ zu entnehmen** [37].

Die Erregeridentifizierung mittels mikrobiologischer Standardmethoden sollte immer bis auf Speziesebene erfolgen. Die verlässlichsten Ergebnisse insbesondere in Bezug auf untypische *P. aeruginosa*-Morphotypen und die Identifizierung anderer Nonfermenter erzielt die MALDI-TOF Technologie („**Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight**“), die heute als Methode der Wahl anzusehen ist ([48] [49] Evidenzlevel 2). Insbesondere die Abgrenzung von *P. aeruginosa* gegenüber anderen Nonfermentern ist mittels MALDI-TOF-MS unproblematisch. Zweifelhafte Ergebnisse sind durch alternative Verfahren wie die Gensequenzierung (z. B. 16S rDNA) zu verifizieren. *B.-cepacia*-Komplex-Isolate sollten bei Erstnachweis und zumindest einmal jährlich molekularbiologisch bis auf Speziesebene (präferentiell mittels *recA*-Gensequenzierung) identifiziert werden (z. B. am Konsiliarlabor für Mukoviszidose). Bei nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) sollte ebenfalls eine Speziesidentifizierung erfolgen (z. B. mittels 16S

rDNA- bzw. *hsp65*-Gensequenzierung).

Die Identifizierung CF-relevanter Pilze erfolgt mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie oder durch Sequenzanalyse (z. B. der ITS-Region). Details sind in den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards beschrieben [37].

Empfehlung:

Die mikrobiologische Aufarbeitung von CF-Proben sowie die kulturellen Nachweismethoden sollen, **wie in der MiQ24 „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ beschrieben, durchgeführt werden. Der kulturelle Erregernachweis bei CF stützt sich neben den Basisnährmedien (Blut-, Kochblutagar) v. a. auf Selektivmedien, die den Nachweis spezieller Erregergruppen verbessern (z. B. für *P. aeruginosa*, BCK, *A. fumigatus*, NTM). Die Erregeridentifizierung soll bis auf Speziesebene erfolgen, primär mithilfe hoch-spezifischer molekularer Verfahren (MALDI-TOF MS, PCR, Sequenzanalyse).**

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Im Rahmen der chronischen Infektion und als Ausdruck einer Adaptation an das besondere Milieu der CF-Lunge können im Erkrankungsverlauf verschiedenste phänotypische Varianten von *P. aeruginosa* auftreten (z. B. mukoide und Small Colony Varianten (SCV)). Eine Kolonisation der Atemwege erfolgt meist mit nicht mukoiden *P. aeruginosa*-Stämmen, die i.d.R. leichter mit Antibiotika eradiziert werden können als mukoiden Stämme. Auch bei einer frühen Infektion mit mukoiden Phänotypen kann eine Eradikation im Einzelfall erfolgreich sein und ist daher immer anzustreben. Neueren Daten zur Folge und anders als ursprünglich angenommen, ist das Auftreten mukoider Stämme nicht mit einer schlechteren Prognose jedoch mit einem chronischen Infektionsstadium und häufigeren Exazerbationen assoziiert ([50] Evidenzlevel 3). SCVs sind neben der kleinen Koloniegröße u. a. durch z.T. autoaggregative Eigenschaften und eine ausgeprägte Fähigkeit Biofilme zu bilden gekennzeichnet und mit der Persistenz von *P. aeruginosa* in der CF-Lunge assoziiert. Im mikrobiologischen Befund soll *P. aeruginosa* daher regelhaft, getrennt nach nicht mukoid, mukoid und SCV einschließlich der erstellten Empfindlichkeitsprofile aufgeführt werden.

Empfehlung:

Mukoide Stämme und SCVs sind typische *P. aeruginosa*-Wachstumsformen des chronischen Infektionsstadiums. Im mikrobiologischen Befund soll bei *P. aeruginosa* stets nach nicht mukoid und mukoid differenziert werden. Ebenso sollen SCVs als solche ausgewiesen werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

03.3 Molekulartypisierung: Soll eine molekularbiologische Diagnostik routinemäßig bei bisher PA-negativen Patient:innen durchgeführt werden?

Die Diagnose von Atemwegsinfektionen mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) ist heute etablierter Bestandteil der mikrobiologischen und virologischen Routinediagnostik, v. a. bei schwer kultivierbaren Erregern (z. B. Viren, Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen). Zunehmend kommen hierbei kommerziell verfügbare **Multiplex-PCR-Verfahren zum Einsatz (PCR = „Polymerase Chain Reaction“)**.

Da die CF-typischen Leitkeime im Allgemeinen leicht kultivierbar sind, gilt die Kultur weiter als Goldstandard. In den letzten Jahren wurde v.a. im Rahmen experimenteller Studien der direkte Nachweis verschiedener CF-Erreger mittels NAT untersucht. Für *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* und BCK haben sich PCR-Verfahren als hochspezifisch, sehr sensitiv und, vor allem bei sehr geringen Erregerzahlen, der Sputumkultur gegenüber als überlegen erwiesen ([51] Evidenzlevel 2, [52] Evidenzlevel 2). Vermutlich gilt dies gleichermaßen für den Nachweis von NTM. Ziel ist es, geringe bakterielle Erregerlasten aufgrund der besseren Sensitivität der Methodik frühzeitig zu diagnostizieren. Insbesondere für junge CF-Patient:innen, die nicht expektorieren können, kann der schnelle und sensitivere Nachweis mittels PCR zur Diagnose einer (Erst-)Besiedlung mit *P. aeruginosa* von Vorteil sein (Übersicht siehe [53]). Der klinische Nutzen einer PCR-Diagnostik in Studien mit hoher Fallzahl steht, u. a. wegen einer unzureichenden Verfügbarkeit der Methodik, weiterhin aus. Bei bekannter *P. aeruginosa*-Kolonisation bietet die aufwändigere und kostenintensivere PCR bei vergleichbarer Sensitivität jedoch keine Vorteile gegenüber der Sputumkultur. Es ist zu erwarten, dass molekulare Untersuchungen (z.B. PCR) zukünftig bei CF einen höheren Stellenwert einnehmen werden.

Empfehlung:

NAT zum Nachweis typischer CF-Leitkeime (z. B. *P. aeruginosa*) sollten wegen unzureichender Datenlage und mangelnder Verfügbarkeit nicht verwendet werden. Bei bekannt *P. aeruginosa*-positiven CF-Patient:innen bringt die PCR zum Erregernachweis gegenüber der Kultur keinen Vorteil.

Empfehlungsgrad B

(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Eine Molekulartypisierung ist prinzipiell dazu geeignet, eine chronische Infektion mit einem einzelnen Klon von einer chronischen Infektion mit mehreren Klonen und einem Erregerwechsel zu unterscheiden. Dies kann aufgrund phänotypischer Charakteristika von Kulturoisolaten nicht unterschieden werden. Die klinische Relevanz dieser Unterscheidung ist jedoch unklar. Die Molekulartypisierung von *P.-aeruginosa*-Isolaten ist darüber hinaus personal- und kostenintensiv und daher keine Standardmethode in der mikrobiologischen Routinediagnostik. Bei besonderen Fragestellungen, z. B. Verdacht auf ein Ausbruchsgeschehen, einer Patient:innen-zu-Patient:innen Übertragung und/oder Hinweisen auf eine spezifische Infektionsquelle, z. B. im Patient:innenumfeld, kann eine Molekulartypisierung zur Aufklärung des epidemiologischen Zusammenhangs in Erwägung gezogen werden.

Empfehlung:

Eine Molekulartypisierung ist kein Routineverfahren, kann aber bei besonderen Fragestellungen (z.B. Verdacht auf eine Patient:innen-zu-Patient:innen Übertragung) durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: O

(Konsensstärke: starker Konsens)

03.5 Welchen Stellenwert haben andere Nonfermenter und wie gelingt ihre sichere Identifizierung und Abgrenzung gegenüber *P. aeruginosa*

Neben *P. aeruginosa* sind v. a. die Spezies des BCK (Prävalenz ca. 2-3%) für CF-Patient:innen klinisch relevant, da Infektionen mit einer schlechteren Lebenserwartung assoziiert sind und schwere Verlaufsformen bis hin zu

einer akuten respiratorischen Insuffizienz beschrieben sind. Von den derzeit ca. 22 verschiedenen *B.-cepacia*-Komplex Spezies finden sich bei CF-Patient:innen am häufigsten *B. cenocepacia* und *B. multivorans*.

B. cenocepacia (und *B. gladioli*, obwohl nicht zum *B. cepacia*-Komplex gehörend) können nach Lungentransplantation schwere abszedierende und invasive Infektionen verursachen. Infektion mit *B. cenocepacia* stellen daher eine Kontraindikation für die Lungentransplantation dar [54].

S. maltophilia lässt sich bei bis zu 10% der deutschen CF-Patienten nachweisen, häufiger bei CF-Patient:innen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung. Ob *S. maltophilia* einen direkten Einfluss auf die Lungenfunktion bei CF hat, ist bisher nicht abschließend geklärt [55].

Häufig werden bei CF noch *Achromobacter* spp. (Prävalenz bei CF-Patient:innen in Deutschland ca. 1-6%), v. a. *A. xylosoxidans* und *A. ruhlandi* nachgewiesen. *Achromobacter* spp. sind insbesondere bei fortgeschrittener Lungenerkrankung nachweisbar. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass *Achromobacter* spp. zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF-Patient:innen beitragen können [56].

Weitaus seltener werden weitere Nonfermenter wie z.B. *Bordetella* spp., *Pandoraea* spp., *Cupriavidus* spp. und *Inquillinus limosus* nachgewiesen. Zum Teil ist ein Zusammenhang mit einer pulmonalen Verschlechterung beschrieben (z. B. für *I. limosus*, *Pandoraea* spp.). Im Zusammenhang mit dem Nachweis von *Inquillinus limosus* [57], *Achromobacter xylosoxidans* [56], [58] sowie *Pandoraea* spp. [59] aus den Atemwegen von CF-Patient:innen sind unter anderem schwere pulmonale Verschlechterungen und Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beschrieben.

Weiterhin können sporadisch Nonfermenter wie z. B. *Chryseobacterium* spp., *Ochrobactrum* spp., *Acinetobacter* spp., *Comamonas* spp. *P. putida*, *P. fluorescens* etc. bei CF-Patient:innen nachgewiesen werden. Diese Erreger sind nach derzeitigem Kenntnisstand ohne besonderen Krankheitswert und treten meist nur im Rahmen einer transienten Kolonisierung der CF-Atemwege auf.

Die Identifizierung von Nonfermentern sollte immer bis auf Speziesebene durchgeführt werden. Mittels MALDI-TOF MS können heute sowohl mukoide, nicht-mukoide als auch untypische, metabolisch inaktive oder ‚small-colony‘ *P. aeruginosa*-Phänotypen sicher identifiziert werden.

Ebenso lassen sich *S. maltophilia* und die meisten oben genannten Nonfermenter mittels MALDI-TOF MS problemlos bis auf Speziesebene identifizieren. Zweifelhafte Ergebnisse werden mit einem alternativen molekularen Verfahren (z.B. 16S rDNA Sequenzierung) überprüft. Bei allen Erstisolaten des *B.-cepacia*-Komplexes sollte laut MIQ 24 **„Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ eine Differenzierung mittels Sequenzanalyse, z.B. Sequenzierung des *recA*-Gens, erfolgen [37].**

Mittels MALDI-TOF MS können heute sowohl mukoide als auch untypische *P. aeruginosa*-Phänotypen sicher identifiziert werden. Die Spezies des *B.-cepacia*-Komplexes sowie nach Lungentransplantation *B. gladioli* gelten für CF-Patient:innen als pathogen. Die klinische Relevanz anderer Nonfermenter ist derzeit nicht abschließend beurteilbar und im Einzelfall abhängig von der klinischen Situation und der Frequenz des Nachweises zu bewerten. Pulmonale Verschlechterungen und Mensch-zu-Mensch Übertragungen sind für einige Spezies beschrieben. Zur Identifizierung von Nonfermentern ist heute die MALDI-TOF Technologie uneingeschränkt das Verfahren der ersten Wahl (Alby 2013, Wong 2020, Fernandez-Olmos 2012, Evidenzlevel 2).

Empfehlung:

Die Identifizierung von CF-relevanten Erregern soll durch MALDI TOF MS bis auf Speziesebene immer angestrebt werden. In unklaren Fällen soll die Identifizierung mittels Sequenzanalyse (z.B. des 16S rDNA Gens) erfolgen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

04 Stellenwert der Resistenztestung

04.1 Wann ist eine Resistenztestung notwendig zur Auswahl von Antibiotika?

04.1.1 Systemische Gabe (intravenöse Gabe, orale Gabe)

Die Verarbeitung von Proben aus den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose ist in den mikrobiologischen Qualitätsstandards MIQ24 festgelegt [37]. Die Resistenztestung erfolgt primär nach den Vorgaben des EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) und oder ggf. des CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute).

Den Bewertungskriterien der Resistenztestung liegen Antibiotika-Wirkspiegel zugrunde, die üblicherweise bei systemischer Gabe im Blut bzw. im Gewebe erreicht werden. Daher erscheint eine Resistenztestung bei der

systemischen Therapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sinnvoll. Eine reproduzierbare und exakte Empfindlichkeitsprüfung von *Pseudomonas aeruginosa* aus Atemwegssekreten von Menschen mit Mukoviszidose ist jedoch eine besondere Herausforderung an das mikrobiologische Labor. Problematisch erscheinen zum einen die unterschiedlichen Empfindlichkeiten innerhalb phänotypisch unterschiedlicher aber auch phänotypisch identischer Kolonien aus demselben Sputum und die Frage wie repräsentativ die Testung nur einzelner Isolate aus einer variablen Population von *Pseudomonas aeruginosa*, dessen Dichte 10^8 Kolonie-bildende Einheiten (KBE) pro ml Sputum übersteigen kann, ist ([60] Evidenzlevel 2). Zum anderen ist die Reproduzierbarkeit der Resistenztestung nur unzureichend, sowohl bei wiederholter Testung desselben Morphotyps im gleichen oder in verschiedenen mikrobiologischen Laboren. Die in vitro Bedingungen können außerdem die in vivo vorliegenden komplexen und variablen Verhältnisse (z.B. visköses Lungensekret, Wachstum im Biofilm, mikroaerophiles oder anaerobes Milieu) nicht ausreichend abbilden. Deshalb werden zurzeit neue Verfahren entwickelt, die diese Bedingungen besser abbilden sollen (siehe Frage 4.2).

In einer Studie von Hurley et al. 2012 ([61] Evidenzlevel 3) zeigte sich, dass eine Therapie der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion mit Antibiotika, die anhand der Ergebnisse der Resistenztestung ausgewählt wurden, kein besseres klinisches Ergebnis ergab im Vergleich zur Therapie mit zufällig ausgewählten Antibiotika. Gleiches wurde für die klassische Resistenztestung (Agardiffusion) ([61] Evidenzlevel 3), die Biofilm-Testung ([62] Evidenzlevel 3) und die Kombinations-Testung mehrerer Antibiotika ([63] Evidenzlevel 2) nachgewiesen.

Erstnachweis

Bei Erstnachweis werden üblicherweise nicht-mukoide, Antibiotika-sensitive Stämme nachgewiesen ([64] Konsensus). Isolate mit phänotypischen Zeichen einer bereits stattgehabten chronischen Adaptation sind i.d.R. mit einer erfolglosen Eradikation assoziiert ([65] Evidenzlevel 2). Eine Eradikation sogar von mukoiden Formen ist aber prinzipiell möglich (Überblick in [66]).

Gängige Praxis ist weiterhin die Testung aller potentiell pathogenen Erregerspezies einschließlich dominierender Morphotypen von PA. Trotz der genannten Limitationen hinsichtlich Methodik und Aussagekraft der Empfindlichkeitsprüfung in vitro, welche eher in chronischen Infektionsstadien von Bedeutung sind, wird eine Resistenztestung beim Erstnachweis von PA allgemein empfohlen.

Empfehlung

Die Empfindlichkeitsprüfung beim Erstdnachweis von PA in der Routinediagnostik, einschließlich dominierender Morphotypen, soll trotz bekannter Einschränkungen in der klinischen Aussagekraft durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Chronische Infektion

Mit zunehmender Schwere der Erkrankung nimmt die Zahl der nachweisbaren Erregerspezies und deren Resistenzrate zu. Eine bessere klinische Ansprechrate einer nach Resistenztestung gesteuerten Therapie bei chronischer PA - Erkrankung ist nicht nachweisbar ([67] Evidenzlevel 1).

Exazerbation

Die Rate von Exazerbationen bei CF steht in klarer Beziehung zur Verschlechterung der Lungenfunktion und damit zur Prognose. Bisher gelang es jedoch nicht, zu zeigen, dass durch eine entsprechend der Resistenztestung gesteuerte antibiotische Behandlung die Prognose der Erkrankung verbessert wird. Die Kenntnis der Ergebnisse einer Resistenztestung zur Steuerung der antibiotischen Therapie verbessert auch bei akuten Exazerbationen den akuten Therapieerfolg nicht ([68] Evidenzlevel 1). Eine Resistenztestung bei Exazerbationen wird daher nicht empfohlen, da die bisherigen Daten keinen Benefit durch die Einbeziehung der Ergebnisse der Resistenztestung zeigen ([69] Evidenzlevel 2).

Aufgrund dessen wurde bei der Europäischen Konsensus Konferenz 2012 die Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa* für die Therapie von Exazerbationen aufgrund der fehlenden Effektivität in Frage gestellt ([68] Evidenzlevel 1). Laut der Europäischen Konsensus Konferenz ist eine Resistenztestung jedoch notwendig, um erstens resistente und multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate zu identifizieren und zu überwachen, z.B. mittels molekularer Typisierung; um zweitens neu aufgetretene *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate bei individuellen Patient:innen zu testen und drittens bei Änderung der empirischen Antibiotikatherapie in Folge eines Nichtansprechens der eingesetzten Antibiotika. Darüber hinaus muss eine Antibiotikatherapie nicht notwendigerweise entsprechend der Empfindlichkeitstestung umgestellt werden, z.B. wenn die Therapie mit einem resistent getesteten Antibiotikum klinisch Erfolg zeigt ([70] Konsensuspapier).

Empfehlung:

Zur antibiotischen Therapie bei Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion sollte die Resistenztestung nicht herangezogen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

04.1.2 Inhalative Gabe

Bei der Inhalation von Antibiotika werden in gut ventilierten Lungenabschnitten sehr hohe Wirkspiegel im Sputum erreicht. In schlechter ventilierten Lungenabschnitten sind die Spiegel geringer. Für inhalativ applizierte Antibiotika sind derzeit weder bei EUCAST noch bei CLSI Grenzwerte zur in vitro Empfindlichkeitsprüfung etabliert. Lediglich das spanische Komitee für Antibiotikatestung empfahl 2005 für die Inhalation **von Tobramycin Grenzwerte von $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ als empfindlich und $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ als resistent** ([71] Evidenzlevel 1). Bisher wurde nicht gezeigt, dass die Nutzung dieser Werte mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert ist. Die Lungenfunktion verbesserte sich unter inhalativem Tobramycin bei allen Patient:innen, auch bei denen, bei denen *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate mit einer MIC **$> 128 \mu\text{g/ml}$ nachweisbar waren** ([71] Evidenzlevel 1).

Eine orientierende Bestimmung kann z.B. durch den Einsatz von Teststreifen mit erhöhten Antibiotika-Konzentrationen (High-Level-MHK) durchgeführt werden.

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

Empfehlung:

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

04.2 Welche Testverfahren sollen für die Resistenztestung ausgewählt werden?

04.2.1 Konventionelle Testung

Mikrodilution

Die Mikrodilution wird international als Referenzmethode zur Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten anerkannt. Die Methode beruht auf der Bestimmung der MHK in einem flüssigen Nährmedium. Es wurde keine Literatur gefunden, die belegt, dass die Steuerung der Antibiotika-Therapie durch die Ergebnisse der Mikrodilution einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat.

Automatisierte Systeme

Für die Routineresistenztestung werden in mikrobiologischen Laboratorien in der Regel verschiedene automatisierte Systeme eingesetzt. Bei der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion werden zumeist Erreger nachgewiesen, die sich über Jahre an die Bedingungen in der Lunge angepasst haben. Isolate bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion weisen oftmals einen veränderten Phänotyp, wie z.B. mukoides Wachstum oder kleine Kolonievarianten (small colony variants, SCV) auf, was mit veränderten Wachstumseigenschaften verbunden ist und die verlässliche Testung in automatisierten Systemen gegenüber anderen Methoden zusätzlich erschwert. So wiesen in der Arbeit von Burns et al. die automatisierten Systeme eine extrem hohe Fehlerrate im Vergleich zur Referenzmethode (Mikrodilution) auf ([72] Evidenzlevel 2). Besser scheinen die Ergebnisse der Resistenztestung für halb-automatisierte Systeme übereinzustimmen, da keine wachstumsabhängige Messmethode, sondern eine Endpunktbestimmung der Resistenztestung nach Übernachtkultur der Erreger zu Grunde liegt ([73] Evidenzlevel 3).

Agardiffusion

Die Agardiffusion wird, wie auch die MHK-Bestimmung mittels Mikrodilution, gegenwärtig für Routine-Untersuchungen der Resistenztestung als geeignetes Verfahren auch für Isolate bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion angesehen. Eine gute Übereinstimmung der Resistenztestung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate mittels Agardiffusion wurde von Burns et al. als gut übereinstimmend mit der Agardilutionsmethode als Referenzmethode für nahezu 600 CF-Isolate gezeigt ([74] Evidenzlevel 1). Eine aktuellere Arbeit, die 71 CF-Isolate mittels Agardiffusion mit der Agardilution vergleicht, kommt zu völlig anderen Ergebnissen ([75] Evidenzlevel 2). Die Autoren zeigen auf, dass bei der Testung mehrerer Antibiotika stark unterschiedliche Ergebnisse der Agardiffusion im Vergleich zur Agardilution auftraten.

Gradientendiffusionstest

Der Gradientendiffusionstest stellt ein Verfahren dar, welches aus einer Kombination von Agardiffusion und Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) besteht. Burns et al. zeigten in ihrer Analyse von 600 CF-Isolaten eine gute Übereinstimmung der Resistenztestung mittels Gradientendiffusionstest zur Referenzmethode mittels Mikrodilution

([74] Evidenzlevel 1). Im Unterschied dazu stehen die Ergebnisse von Bradbury et al., die aufzeigten, dass im Vergleich von Gradientendiffusionstest und Mikrodilution stark unterschiedliche Ergebnisse ermittelt wurden ([75] Evidenzlevel 2).

Empfehlung

Eine Resistenztestung chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate soll nicht mittels automatisierter Systeme durchgeführt werden. Die Agardiffusion, der Gradientendiffusionstest und die Mikrodilution sind geeignete Verfahren und sollen qualitätsgesichert durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

04.2.2 Antibiotika-Kombinations-Testung

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

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

Für die Auswahl einer antibiotischen Therapie sind einerseits die in vitro MHK-Bestimmung der Einzelsubstanzen und von Kombinationen bedeutsam ([76] Evidenzlevel 2), andererseits ist der klinische Nutzen dieses Vorgehens in vivo nachzuweisen. In einer prospektiven, randomisierten, doppel-blinden, kontrollierten Studie an 132 Patient:innen mit multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa* wurde untersucht, ob bei einer akuten Exazerbation die Auswahl von Antibiotika-Kombinationen anhand der Ergebnisse des Antibiotika-Kombinations-Tests einen klinischen Nutzen ergab (Zeit bis zur nächsten Exazerbation). Die Studie ergab ein besseres Ergebnis für die Kontrollgruppe, die Unterschiede waren aber nicht signifikant ([68] Evidenzlevel 1 [69] Evidenzlevel 2). Es besteht somit keine Evidenz für einen klinischen Nutzen einer Kombinationstestung im Vergleich zur konventionellen Testung.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

04.2.3 Biofilm-Testung

Herkömmliche Verfahren zur Resistenztestung werden bei Mukoviszidose-Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zunehmend als unzureichend prädiktiv angesehen. Bisher werden einzelne oder wenige Isolate bei aerobem und planktonischem Wachstum angezüchtet und feste Grenzwerte für die Resistenztestung genutzt. Bei Mukoviszidose-Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion wächst der Erreger zum Teil in Biofilmen unter mikro-aerophilen bis anaeroben Bedingungen in einem zähen Schleim.

Eine Möglichkeit, die in vivo bestehenden Bedingungen in vitro besser abzubilden, könnte die Biofilm-Testung darstellen. Es gibt verschiedene Methoden der Biofilmtestung, wie z.B. Mikrotiter-Platten basierte Assays, das Calgary-System und das Flow-Cell System. Neue pharmakodynamische Parameter, wie die minimale Biofilm-Hemmkonzentration, die minimale Biofilm-Eradikations-Konzentration, die Biofilm-Bakterizidie-Konzentration und die Biofilm-Präventions-Konzentration kennzeichnen die Aktivität der verschiedenen Antibiotika unter Biofilm-Bedingungen. Die mit dieser Methode durchgeführten Resistenztestungen identifizieren meist andere wirksame Antibiotika im Vergleich zur konventionellen Testung ([77] Evidenzlevel 4). Eine andere Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit der Testung von Antibiotikaresistenzen unter Biofilmbedingungen. Das primäre Zielkriterium war die Verminderung der Dichte von *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum nach einer antibiotischen Therapie, die durch Biofilm- oder konventionelle Testung gesteuert wurde. Es konnte kein Unterschied in der klinischen Effektivität der antibiotischen Behandlung zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ([62, 69, 78] Evidenzlevel 3,2,1) .

Die Biofilmtestung ist für die Routine derzeit noch zu aufwändig. Eine Standardisierung des Verfahrens, der einzelnen Parameter und Antibiotika-Grenzwerte steht noch aus. Eine klinische Relevanz konnte bisher nicht gezeigt werden.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

04.2.4 Testung in artifiziellem Sputum-Medium

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

Das ASM ist ein Kulturmedium, welches die typischen Bestandteile des Mukoviszidose- Sputums enthält (inklusive Aminosäuren, Mucin und freier DNA). *Pseudomonas aeruginosa* wächst in ASM in ähnlicher Form wie in der CF-Lunge inklusive der Bildung von Biofilmen. Wurde die Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa* unter mikroaerophilen Bedingungen durchgeführt, so zeigte sich z.B. eine erheblich höhere Resistenzrate gegenüber Tobramycin im Vergleich zu aeroben Wachstum ([79] Evidenzlevel 3).

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Die Erstinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* erfolgt mit einem Wildtyp-Stamm (ohne Resistenzen) oder einem human-adaptierten Stamm (multiple Resistenzen, 2-4 MRGN). Ein Wildtyp-Stamm passt sich den lokalen Bedingungen in der CF-Lunge an, kenntlich an der dann mukoiden Wuchsform und dem Erwerb von Resistenzen. Die unterschiedlichen Wachstumsbedingungen in der stärker beeinträchtigten CF-Lunge fördern die Entstehung unterschiedlicher Phänotypen, so dass unterschiedliche Stämme nachgewiesen werden können. Im Sputum sind Stämme aus gut ventilerten Bereichen reichlich vorhanden, während die Stämme aus infiltrativen Veränderungen im Rahmen einer Exazerbation durch die wechselnde Drainage auch nur in wechselndem Umfang nachweisbar sind. Das mikrobiologische Labor steht vor der Herausforderung, neben den reichlich vorhandenen Stämmen aus den gut ventilerten Abschnitten (aber mit geringer therapeutischer Relevanz) auch die schwerer nachweisbaren, aber für die Behandlung der Exazerbation bedeutsamen Keime aus

infiltrativen Bereichen nachzuweisen. Der/die behandelnde Ärzt:in wiederum kann sich bei einem Mukoviszidose-Patient:innen mit fortgeschrittener pulmonaler Beteiligung nicht sicher sein, ob der nachgewiesene einzelne Stamm mit seinem Resistenzmuster bzw. bei Anzucht mehrerer Stämme welcher dieser Stämme / welche Resistenztestung pathogenetisch relevant ist. Bei fortgeschrittener Lungenerkrankung ist daher die durch eine Resistenztestung gesteuerte Therapie nicht mit einem besseren Erfolg assoziiert ([69] Evidenzlevel 2).

Während der Adaptation von *Pseudomonas aeruginosa* an das Atemwegsmilieu bei Mukoviszidose weisen die Erreger nicht nur zahlreiche phänotypische, sondern auch zahlreiche genetische Veränderungen (Genmutationen) auf. So treten unter anderem auch Mutationen und damit Defekte in DNA-Reparatursystemen auf, die dazu führen, dass die Erreger eine besonders hohe Mutationsfrequenz aufweisen und daher als Mutator-Stämme bezeichnet werden. Solche Mutator-Stämme können bei der Resistenztestung im mikrobiologischen Labor mittels Agardiffusion oder Gradientendiffusion dadurch auffallen, dass sich in einem klar abgrenzbaren Hemmhof eines Antibiotikums zahlreiche resistente Subpopulationen (Satellitenkolonien) befinden ([80] Evidenzlevel 3). Das Auftreten von Mutator-Stämmen kann dazu führen, dass während einer antibiotischen Therapie besonders schnell resistente Erregervarianten selektiert werden, was ein weiterer Grund für den Misserfolg einer antibiotischen Therapie sein kann.

Während der chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion der Atemwege der Mukoviszidose-Patient:innen kommt es außerdem zur Diversifizierung von *Pseudomonas aeruginosa* als Adaptationsmechanismus an das besondere Milieu der Atemwege, wo *Pseudomonas aeruginosa* sich gegen die Wirtsabwehr, Antibiotikatherapien und ko-infizierende Erreger zur Wehr setzen muss. Daher können sich in Sputen von Mukoviszidose-Patient:innen unterschiedliche *Pseudomonas aeruginosa*-Morphotypen befinden, die unter Umständen sehr unterschiedliche Resistenzen aufweisen können. Auch können ein und derselbe Morphotyp unterschiedliche Resistotypen aufweisen [37]. In einer Studie von ([81] Evidenzlevel 4) wurden kürzlich über einen Zeitraum von einem Jahr aus den Sputen von 10 Patient:innen, die chronisch mit dem „Liverpool epidemic strain“ infiziert waren, willkürlich 40 Kolonien ausgewählt und in Bezug auf phänotypische Unterschiede während stabiler Phasen und Exazerbationen untersucht. Unter anderem wurde auch das Resistenzverhalten untersucht. Bei 1.720 Isolaten wurden 398 verschiedene Haplotypen gefunden. In den Sputen einzelner Patient:innen zeigte sich ein schneller Wechsel verschiedener Haplotypen. Um eine dezidierte Resistenztestung aller dominierenden *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate zu erhalten, müssten idealerweise aus

den Sputen eine hohe Anzahl an Isolaten zur Resistenztestung ausgewählt werden. Dieses ist jedoch unter Routinebedingungen nicht möglich. Auch gibt es noch keine Studien, die zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der sehr intensiven Resistenztestung und einer besseren Voraussage der klinischen Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie besteht. Außerdem bleibt unklar, wie im klinischen Alltag mit unterschiedlichen Resistenzmustern aus dem Sputum desselben Patient:innen umgegangen werden soll.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

04.4 Welche Antibiotika sollen getestet werden?

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

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Testung von *Pseudomonas aeruginosa* orientieren sich an der MiQ24 [37], an EUCAST. Hinsichtlich der Einteilung von *Pseudomonas aeruginosa* als MRGN sind die KRINKO-Empfehlungen ([82] Leitlinie) zu berücksichtigen (siehe Punkt 2).

Empfehlungen

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

Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem, Tobramycin, Ciprofloxacin, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Colistin

Empfehlungsgrad: A

Darüber hinaus können getestet werden:

Piperacillin-Tazobactam, Amikacin, Aztreonam, Fosfomycin, Levofloxacin, und Cefiderocol.

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Die Einteilung der Multiresistenz (3MRGN/4MRGN) von *Pseudomonas aeruginosa* ist im Rahmen der routinemäßig vierteljährlichen Kontrollen der CF-Patient:innen ([83] Konsensuspapier) entsprechend dem Schema der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut (RKI) durchzuführen. Die KRINKO empfiehlt in den Hygienemaßnahmen bei Infektion oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen die Etablierung gezielter Screeningprogramme für Risikopatient:innen, zu denen auch Mukoviszidose-Patient:innen gehören. Es werden Wiederaufnahmescreenings in Bereichen oder Einrichtungen mit regelmäßigen oder häufigen Wiederaufnahmen der Patient:innen empfohlen ([84] Leitlinie). Diese nicht nur auf *Pseudomonas aeruginosa* ausgerichteten Empfehlungen zur Durchführung eines MRGN-Screenings sind klinikintern in Absprache mit der Krankenhaushygiene durchzuführen.

Empfehlung

Die Resistenztestung zur Bestimmung von 2MRGN, 3MRGN und 4MRGN *Pseudomonas aeruginosa* soll in Absprache mit der Krankenhaushygiene, jedoch mindestens vierteljährlich, erfolgen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

05 Eradikationstherapie

05.1 Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patient:innen mit erstem PA-Nachweis in den unteren Atemwegen empfohlen (für die oberen Atemwege s. Kapitel 11)

Unbehandelt führt eine Erstinfektion mit *P. aeruginosa* häufig zu einer chronischen Infektion, die mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, häufigeren Exazerbationen und einer höheren Mortalität einhergeht ([85] Konsensuspapier). Eine aktualisierte Cochrane-Analyse hat gezeigt, dass (i) zur Behandlung der frühen *P. -aeruginosa*-Infektion eine Inhalationstherapie mit Antibiotika alleine oder in Kombination mit einer oralen Therapie besser wirkt als gar keine Therapie und (ii) dass es keine Evidenz dafür gibt, dass bei einer maximalen Beobachtungszeit von bis zu 2 Jahren ein bestimmtes Antibiotikaregime hinsichtlich des Eradikationserfolges überlegen ist und somit bevorzugt zum Einsatz kommen sollte ([86] Evidenzlevel 1). Nach Empfehlung von ECFS und CFF sollte die Eradikationstherapie nicht später als 4 Wochen nach einem erfolgten PA-Erstnachweis beginnen.

Die Cochrane-Analyse berücksichtigt in der Neufassung von 2017 sieben RCTs mit insgesamt 744 Patient:innen. Diese 7 Studien (je Evidenzlevel 1),

werden nachfolgend kurz zusammengefasst (für weitere Informationen siehe Evidenztabelle im Anhang):

Valerius 1991 ([87] Evidenzlevel 1): Es wurden 26 Patient:innen im Alter von 2-9 Jahren in die Studie eingeschlossen, die zuvor keine Anti-PA-Therapie erhalten hatten. Es wurde Ciprofloxacin (250-750mg abhängig vom Körpergewicht) oral und Colistin-Inhalation 2 x 1 Mio. für 3 Wochen) mit keiner Therapie verglichen. Endpunkt war die Zeit bis zu einer chronischen PA-Infektion. Nach 2 Jahren lag die Zahl der chronisch Infizierten bei den behandelten Patient:innen mit 14% deutlich niedriger als mit 58% in der Vergleichsgruppe ohne Therapie ($p < 0,05$).

Wiesemann 1998 ([88] Evidenzlevel 1): Die Studienpopulation bestand aus 22 Patient:innen im Alter von 4-18 Jahren. Verglichen wurde eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (2x 80 mg über 12 Monate) mit Placebo. Allerdings beendeten nur 12 Patient:innen die Studie. In der Tobramycin-Gruppe war am Ende der Therapie bei 7 von 8 Patient:innen die Kultur negativ (88%). Bei den 4 Patient:innen der Placebogruppe war bei allen die Kultur positiv.

Gibson 2003 ([89] Evidenzlevel 1): Es sollten 98 Patient:innen im Alter von 6 Monaten bis 6 Jahren in die Studie eingeschlossen werden. Die Studie wurde aber nach 21 Patient:innen aufgrund des eindeutigen Ergebnisses abgebrochen. Verglichen wurde eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (2 x 300 mg über 28 Tage) mit Placebo. Untersucht wurde die Eradikation mittels BAL, die am Beginn der Studie und nach 28 Tagen durchgeführt wurde. Am Ende der Therapie waren bei allen 8 Patient:innen der Verumgruppe die PA-Kulturen negativ, in der Placebogruppe jedoch nur bei 1 von 13 (7,4%).

Proesmans 2012 ([90] Evidenzlevel 1): Bei 58 Patient:innen im Alter von 0-16 Jahren wurde eine Inhalationstherapie mit Tobramycin (2 x 300 mg über 28 Tage) mit der Kombinationstherapie aus Colistin (2 x 2 Mio.) und oralem Ciprofloxacin (30mg/kg pro Tag) über 3 Monate verglichen (29 Patient:innen je Gruppe). Eine erfolgreiche Eradikation, definiert als PA-negative Sputum-Kulturen in den ersten 6 Monaten, wurde bei 16 von 29 Patient:innen in der Tobramycin- und nur bei 10 von 29 Patient:innen in der Colistin/Ciprofloxacin-Gruppe, trotz der deutlich längeren Therapiedauer, erreicht. Dieser Unterschied war nicht signifikant, so dass die Studie keine Überlegenheit einer der beiden Eradikationsschemata zeigen konnte.

Ratjen 2010 ([91] Evidenzlevel 1): Bei der ELITE (early inhaled Tobramycin for eradication)-Studie wurde bei 88 Patient:innen im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren eine Tobramycin-Inhalation (2 x 300 mg) über 28 Tage mit der gleichen Therapie über einen Zeitraum von 56 Tagen verglichen. Eine Eradikation jeweils 1 Monat nach Therapieende wurde bei 93 bzw. 92% der Patient:innen erreicht. 665 bzw. 69% der Patient:innen blieben über einen Beobachtungszeitraum von 27 Monaten negativ. Der primäre Endpunkt, der

Median bis zum Wiederauftreten von PA unterschied sich zwischen kürzerer und längerer Therapiedauer nicht signifikant. Patient:innen, bei denen am Ende des ersten Monats PA-Antikörper nachweisbar waren, wurden ausgeschlossen, was die Eradikationsrate wahrscheinlich optimiert.

Treggiari 2011 ([92, 93] Evidenzlevel 1): Bei der EPIC (Early *Pseudomonas* Infection Control)-Studie: wurde Tobramycin inhalativ (2 x 300 mg) plus Ciprofloxacin (15-20mg/kg/Tag) bzw. plus Placebo miteinander verglichen. Tobramycin inhalativ plus Ciprofloxacin bzw. Placebo wurde entweder in definiertem Abstand oder alternativ nur bei positiver PA-Kultur gegeben (als Erhaltungstherapie über 60 Wochen). Es wurden 304 Kinder im Alter von 1-12 Jahren in die Studie eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war eine pulmonale Exazerbation mit Notwendigkeit einer i.v.-Therapie bzw. die Rate positiver PA-Kulturen. Bei einer pulmonalen Exazerbationsrate wurde im Vergleich kein signifikanter Unterschied festgestellt, die Zugabe von Ciprofloxacin erbrachte keine zusätzliche Wirkung (HR=1,45; 95%CI: 0,82-2,54). Die Chochrane-Analyse kommt zu dem Schluss, dass hinsichtlich mikrobiologischem Endpunkt nur ein nicht signifikanter Trend zu Gunsten der regelmäßigen Inhalation von Tobramycin im Vergleich zur Kultur-abhängigen Inhalation besteht (OR=0,51; 95%CI: 0,31- 0,82).

Taccetti 2012 ([94] Evidenzlevel 1): Bei 223 Patient:innen im Alter von >1 bis 35 Jahren wurde eine Inhalationstherapie mit Tobramycin plus oralem Ciprofloxacin (118 Patient:innen) mit einer Inhalationstherapie mit Colistin (2 x 2 Mio.) plus oralem Ciprofloxacin (115 Patient:innen) für 4 Wochen verglichen. Der primäre Endpunkt war die erfolgreiche Eradikation, definiert als 3 aufeinanderfolgende PA-negative Kulturen in den ersten 6 Monaten. PA-Kulturnegativität fand sich bei 65,2% in der Colistin- bzw. und 62,8% in der Tobramycin-Gruppe. Nach Studienende und am Ende der Nachbeobachtungszeit von im Median 16 Monaten war im Vergleich beider Studienarme kein signifikanter Unterschied feststellbar (OR=1,28; 95%CI: 0,72-2,29).

Ratjen 2019 ([95] [96] Evidenzlevel 1): Bei der EARLY-Studie wurde bei 51 Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis <7 Jahren eine Tobramycin-Inhalation (2 x 300 mg) über 28 Tage mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt war die PA-Kulturnegativität an Tag 29. In der Tobramycin-Gruppe waren an Tag 29 84,6% und in der Placebogruppe nur 24,0% PA-negativ bzw. 76% und 47,8% an Tag 63 (Cross-Over-Design). Die Studie zeigte eine Überlegenheit von Tobramycin gegenüber Placebo in Patient:innen unter 7 Jahren. Die Studie wurde durch eine Pharmafirma gesponsert.

Langton Hower 2020 ([97] Evidenzlevel 1): bei der multizentrischen TORPEDO-CF (Trial of Optimal Therapy for *Pseudomonas* Eradication in Cystic Fibrosis)-Studie wurde Ceftazidim und Tobramycin intravenös für 10 Tage (137 Patient:innen) mit oralem Ciprofloxacin für 12 Wochen (149 Patient:innen) verglichen. In beiden Studienarmen wurde gleichzeitig inhalatives Colistin für 12 Wochen verabreicht. Insgesamt erreichten 44%

(55/125) bzw. 52% (68/125) den primären Endpunkt definiert als PA-negative Kulturen nach 3 und 15 Monaten. Die Studie zeigte einen nicht signifikanten Vorteil der oralen Therapie und liefert somit in der Gesamtbewertung keine Evidenz dafür eine intravenöse Therapie der oralen Therapie vorzuziehen (RR=0,84; 95%CI: 0,65-1,09; p=0,18).

Eine Suche nach weiteren RCTs, die nach dem Cochrane-Review publiziert wurden, ergab keine weiteren randomisierten klinischen Studien. Bei der Literaturrecherche wurde noch die offene Studie ALPINE (Aztreonamlysin for *Pseudomonas* Infection Eradication) identifiziert, bei der Aztreonamlysin (3 x 75mg über 28 Tage) zur Inhalation bei Patient:innen im Alter von 3 Monaten bis <18 Jahren untersucht wurde. Am Ende der Behandlung waren 89,1%, 4 Wochen später 75,2% und weitere 20 Wochen später 58,2% der Patient:innen frei von PA. Die Autoren schlussfolgerten, dass Aztreonamlysin Eradikationsraten vergleichbar mit denen anderer Therapieregime erreicht.

Weiter wurden 3 Studien mit niedrigerem Evidenzlevel (2) identifiziert, die den Nutzen einer intravenösen Antibiotikatherapie untersuchten (für eine zusammenfassende Darstellung s. Evidenztabelle im Anhang).

Munck 2001 ([98] Evidenzlevel 2): In einer nicht kontrollierten Studie wurden 19 Patient:innen (Alter 3 Monate bis 15 Jahre) mit einem Therapieschema bestehend aus einer 3-wöchigen i.v.-Therapie (Ceftazidim oder Imipenem mit Tobramycin) kombiniert mit einer anschließenden Colistin-Inhalation über 2 Monate therapiert. Unmittelbar nach der Therapie war PA bei allen 19 Patient:innen negativ.

Douglas 2009 ([99] Evidenzlevel 2): In dieser nicht kontrollierten Kohortenstudie wurde eine Eradikationstherapie intravenös über 2 Wochen (Ticarcillin/Clavulansäure mit Tobramycin oder Ceftazidim mit Tobramycin) zusammen mit einer anschließenden Tobramycin-Inhalation (2 x 80 mg) in Kombination mit Ciprofloxacin über 1 Monat durchgeführt. Therapiert wurden 26 Patient:innen unter 6 Jahren, bei denen PA primär in der BAL nachweisbar war. Zur Überprüfung des Eradikationserfolges wurde eine neuerliche BAL 3 Monate nach Therapieende durchgeführt. Eine Eradikation gelang bei 77% nach einem Therapie-Zyklus und bei insgesamt 88% nach einem 2. Zyklus.

Kenny 2014 ([100] Evidenzlevel 3): In einer nicht kontrollierten Kohortenstudie wurden erwachsene CF-Patient:innen mit einer Kombinationstherapie (inhalativ plus oral bzw. intravenös) behandelt. In 15 von 20 Patient:innen (79%) konnte eine Eradikation (definiert als kein Nachweis von *P. aeruginosa* nach 12 Monaten in mindestens 3 Sputumproben), sodass auch bei Erwachsenen CF-Patient:innen eine erfolgreiche Eradikation möglich ist.

Zusammenfassung: Die Durchführung einer Therapie zur Eradikation von *P. aeruginosa* ist besser als keine Therapie ([85-89] Evidenzlevel 1). Bisher wurden verschiedene Strategien zur Eradikation von *P. aeruginosa* beschrieben. Diese unterscheiden sich in der Wahl der Antibiotika, der Dosis und Dauer der

Therapie. Die Medikamente wurden inhalativ, oral oder intravenös oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die jeweiligen Eradikationsraten variieren in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum. In den bislang verfügbaren Studien konnte keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden ([86] Evidenzelevel 1). Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass bei wiederholtem *P. aeruginosa* Nachweis eine Therapie über 3 Monate (dänisches Schema) wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([101, 102] Evidenzlevel 2).

- Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil gegenüber einer Dauer von 28 Tagen bringt ([91], Evidenzlevel 1).
- Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycin-Inhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate ([93] Evidenzlevel 1).
- Die intravenöse Gabe von Ceftazidim und Tobramycin führt im Vergleich zur oralen Gabe von Ciprofloxacin über 12 Wochen zu keiner besseren Eradikationsrate ([97] Evidenzlevel 1).
- Es gibt insgesamt nur eine schwache Evidenz über die Wirksamkeit intravenöser Therapien bei Erstnachweis ([97] Evidenzlevel 1; [98]; [99] Evidenzlevel 2).

Empfehlungen

Eine Eradikation soll durchgeführt werden. Die Eradikationstherapie soll nicht später als 4 Wochen nach einem PA-Erstnachweis beginnen.

Empfehlungsgrad A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Die Eradikation kann mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen

ODER mittels Ciprofloxacin p.o. über 3 Wochen kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Monate durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad 0
(Konsensstärke: Konsens)

Eine intravenöse Therapie kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

Falls eine Inhalation nicht möglich ist, soll eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Zu Dosierungen und Therapiedauer der einzelnen Antibiotika s. Tabelle 5.1.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Tabelle 5.1: Dosierung, Dosis-Intervall und Zulassung der

pseudomonaswirksamen Antibiotika**; für altersabhängige Therapie bitte die jeweils einschlägigen länderspezifischen Fachinformationen beachten

Intravenöse Antibiotikadosierung

In alphabetischer Reihenfolge, zur Indikation bitte Hinweise im Kapitel 8.2.3 beachten

Wirkstoff	Dosierung ERWACHSENE	Dosierung KINDER
Aminoglykoside		
Amikacin	1x 20 mg/kgKG/Tag** Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 40-60 mg/l (Zielspiegel 40 mg/l) Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, <4mg/l	Neugeborene: Initial 1x 10 mg/kgKG/Tag Danach 1x 7,5 mg/kgKG/Tag 4 Wochen bis 12 Jahre: 1x 20 mg/kgKG/Tag >12 Jahre; > 33 kgKG: 1x 20 mg/kgKG/Tag Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 40-60 mg/l (Zielspiegel 40 mg/l) Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, <4mg/l
Tobramycin	1x7,5-12mg/kgKG/Tag** Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 20-30 mg/l (Zielspiegel 20 mg/l) Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, <1mg/l	1x7,5-12mg/kgKG/Tag** Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 20-30 mg/l (Zielspiegel 20 mg/l) Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, <1mg/l
Betalactam-Antibiotika		
Carbapeneme		
Meropenem	3x 2g/Tag <u>ODER</u> (bei entsprechender Indikation)	≥50 kgKG: Erwachsenenendosis ≥3Monate und <12 Jahre:

	Kontinuierliche Infusion: Startdosis 2g, dann 4-6g über je 24h	3x 40mg/kgKG/Tag, max. 3x 2g/Tag < 3 Monate*: 3x 30- 40mg/kgKG pro Tag
Cephalosporine		
Cefepim	3x 2 g/Tag	3x 50 mg/kgKG/Tag, max. 3x 2g/Tag
Cefiderocol	3x 2g/Tag Infusion über 180 min	Keine Daten verfügbar/keine Erfahrung
Ceftazidim	3x 3g/Tag (150-250mg/kgKG/Tag in 3 ED, max. 12g/Tag) <u>ODER</u> (bei entsprechender Indikation) Kontinuierliche Infusion: Startdosis 3g, dann 6g über je 24h	≥40 kgKG: 3x 3 g/Tag >2 Monate und <40 kgKG: 3x 100mg/kgKG/Tag, max. 3x 3g/Tag Neugeborene und Säuglinge ≤2 Monate: 3x 30 mg/kgKG/Tag
Ceftazidim/ Avibactam	3x 2g Ceftazidim +0,5g Avibactam /Tag Infusion über 120 min	≥3-6 Monate 3x 40mg Ceftazidim +10mg Avibactam/kgKG/Tag 6 Monate-18 Jahre 3x 50 mg Ceftazidim +12,5mg Avibactam /kgKG/Tag Maximal 3x 2g Ceftazidim +0,5g Avibactam /Tag Infusion über 120 min
Ceftolozan/ Tazobactam	3x 2g Ceftolozan +1g Tazobactam/Tag Infusion über 60 min	Keine Daten verfügbar/keine Erfahrung
Monobactame		
Aztreonam	4x 3g/Tag Importarzneimittel Bei Betalactamallergie	4x 75 mg/kgKG/Tag, maximal 4x 3g Importarzneimittel Bei Betalactamallergie
Penicilline		
Piperacillin/ Tazobactam	3-4x 4g Piperacillin+0,5g Tazobactam/Tag	2-12 Jahre: 4x 100mg Piperacillin+12,5mg Tazobactam/kgKG/Tag, max. 4x 4+0,5g/Tag <2 Jahre*: 3x 100+12,5mg/kgKG pro Tag
Epoxid-Antibiotika		
<u>Fosfomycin</u>	3x 4g/Tag Rasche Resistenz- entwicklung, daher nur mit einem weiteren pseudomonaswirksamen	1 Monat bis 12 Jahre 3x 67mg/kg/Tag Max. 3x 4g/Tag Jugendliche >12 Jahre 3 x 4g/Tag

	Antibiotikum als Kombinationspartner	
Fluorchinolone		
Ciprofloxacin	2x 750mg/Tag Orale Gabe erwägen (gleiche Bioverfügbarkeit)	2x 20mg/kg/Tag, max. 2x 750 mg/Tag Orale Gabe erwägen (gleiche Bioverfügbarkeit)
Levofloxacin	2x 500 mg/Tag Orale Gabe erwägen (gleiche Bioverfügbarkeit)	Kontraindiziert in der Wachstumsphase
Polymyxine		
Colistimethat-Natrium***	3x 3 Mio IE/Tag <u>Kritisch kranke</u> Patient: innen: Loading Dose einmalig 9 Mio IE	3x 25.000 bis 3x 50000 IE/kgKG/Tag, maximal 3x 3 Mio IE/Tag <u>Kritisch kranke</u> Patient: innen: Loading Dose einmalig 75.000 IE/kgKG

*In diesen Altersgruppen sind keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit verfügbar. Die Dosierungsangaben sind der AWMF-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ entnommen

**Spiegelkontrollen aufgrund hoher interindividueller Unterschiede empfohlen. Besonderheiten der Pharmakokinetik bei CF sind nach bisherigen Erkenntnissen überwiegend durch die Körperzusammensetzung (geringere Körpermasse bei CF) bedingt. Bei diesen Patient:innen erfordert dies eine höhere Dosierung wasserlöslicher Arzneimittel bezogen auf das Körpergewicht. Bei normal- oder übergewichtigen Patient:innen mit CF sollte initial der niedrigere Dosisbereich bezogen auf das Körpergewicht gewählt werden.

***Colistimethat-Natrium (CMS):

Zur Dosierung stehen begrenzte Erfahrungen zur Verfügung (Angabe EMA). Hohe Dosierungen sind häufig mit unerwünschten Wirkungen am zentralen und peripheren Nervensystem verbunden. Daher kann bei Nebenwirkungen (z.B. neurologisch) eine Dosisanpassung in Anlehnung an die gewichtsadaptierte Dosis bei Kindern notwendig werden. Die Anwendung von Colistimethat-Natrium sollte nur im Rahmen einer Kombinationstherapie erfolgen.

In der EU wird die Dosierung in internationalen Einheiten angegeben. Da Colistimethat-Natrium ein Prodrug ist, ist die Angabe der Colistin-Basen-Aktivität (CBA) und Colistimethat-Natrium (CMS) möglich (in den USA und anderen Ländern üblich). Es besteht die Gefahr von Medikationsfehlern!

Umrechnung:

0,4 mg CBA = 12.500 IE CMS = 1 mg CMS
 1 mg CBA = 30.000 IE CMS = 2,4 mg CMS
 33 mg CBA = 1.000.000 IE CMS = 80 mg CMS

Inhalative Antibiotikadosierung

Wirkstoff	Verfügbare Applikationsformen	Dosierung ERWACHSENE	Dosierung KINDER
Aztreonamlysin*	Feuchtinhalation - Pulver + 1 ml Lösungsmittel - nur mit Spezialvernebler (in der Packung enthalten), in	3x 75 mg/Tag	≥6 Jahre: 3x 75 mg/Tag

	Kombination mit speziellem Inhaliergerät		
Colistin*	Feuchtinhalation - 1 Mio IE = 80 mg Colistimethat-Natrium - Pulver + 3 ml Lösungsmittel	2x 1-2 Mio. IE/Tag	<2 Jahre: 2x 0,5-1 Mio IE/Tag ≥2 Jahre: 2x 1-2 Mio IE/Tag
	Feuchtinhalation 2 Mio IE = 160 mg Colistimethat-Natrium - Pulver + 4 ml Lösungsmittel	2x 1-2 Mio. IE/Tag	<2 Jahre: 2x 0,5-1 Mio IE/Tag ≥2 Jahre: 2x 1-2 Mio IE/Tag
	Trockenpulver-Kapseln à 1662500IE = 125mg - nur mit Spezial- Pulverinhalator (in der Packung enthalten)	2x1 Kapsel/Tag	≥6 Jahre: 2x1 Kapsel/Tag
Levofloxacin*	Feuchtinhalation - 240 mg/3 ml Lösung für Vernebler - nur mit Spezialvernebler (in der Packung enthalten), in Kombination mit speziellem Inhaliergerät	2x 240 mg/Tag	Zulassung ≥18 Jahre
Tobramycin*, **	Feuchtinhalation - 300 mg/5 ml Lösung für Vernebler	2x 300 mg/Tag	≥6 Monate: 2x 300 mg/Tag
	Feuchtinhalation - 170 mg/1,7 ml Lösung für Vernebler - bioäquivalent zu 300 mg/5 ml - nur mit Spezialvernebler (in der Packung enthalten), in Kombination mit speziellem Inhaliergerät	2x 170 mg/Tag	≥6 Jahre: 2x 170 mg/Tag
	Feuchtinhalation - 40 mg/1 ml Lösung für Vernebler	2x 80 mg u.U. 2x 160 mg bis 2x 300 mg	0 - <10 Jahre: 2x 40 mg ≥10 Jahre: 2x 80 mg Alle Altersgruppen: u.U.: 2x 160 mg bis 2x 300 mg
	Feuchtinhalation - 80 mg/2 ml Lösung für Vernebler	2x 80 mg u.U. 2x 160 mg bis 2x 300 mg	≥10 Jahre: 2x 80 mg Alle Altersgruppen: u.U.: 2x 160 mg bis 2x 300 mg
	Feuchtinhalation - 160 mg/2 ml Lösung für Vernebler	u.U. 2x 160 mg bis 2x 300 mg	Alle Altersgruppen: u. U. 2x 160 mg bis 2x 300 mg

	Trockenpulver-Kapseln à 28 mg mit Spezial- Pulverinhalator (in der Packung enthalten)	2x4 Kapseln/Tag	≥6 Jahre: 2x4 Kapseln/Tag
--	--	--------------------	-------------------------------------

* Zulassung im sog. On/off-Schema

** zur altersabhängigen Dosierung der Tobramycin-Inhalation: Für die Altersgruppe von Kindern unter sechs Jahren sind Zulassungen für inhalative Antibiotika nicht oder nur zum Teil vorhanden. Um eine sachgerechte Therapie der Pseudomonasinfektion auch in dieser Altersgruppe durchführen zu können, müssen teilweise Off-Label-Empfehlungen ausgesprochen werden

Orale Antibiotikadosierung

Wirkstoff	Dosierung ERWACHSENE	Dosierung KINDER
Ciprofloxacin	2x 750mg/Tag	2x 20mg/kg/Tag, max. 2x 750mg/Tag
Levofloxacin	2x 500 mg/Tag	Kontraindiziert in der Wachstumsphase

05.2 Sind zur Eradikationstherapie intravenöse, orale und inhalative Antibiotika beziehungsweise deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patient:innen sollte primär intravenös therapiert werden?

Zur Wirksamkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie wurden keine randomisierten kontrollierten Studien gefunden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage, insbesondere aufgrund des Fehlens vergleichender Untersuchungen, ist unklar, welchem Eradikationsschema (inhalativ, inhalativ plus oral, intravenös plus inhalativ) der Vorzug gegeben werden sollte ([86] Evidenzlevel 1). Am besten untersucht sind die folgenden Therapien:

- Tobramycin inhalativ über 4 Wochen ([91, 93] Evidenzlevel 1) eine Kombination mit Ciprofloxacin brachte jedoch keinen zusätzlichen Effekt ([92, 93] Evidenzlevel 1)
- Das dänische Schema mit Colistin/Ciprofloxacin über 3 Wochen und bei wiederholtem Nachweis Colistin/Ciprofloxacin über 3 Monate ([90, 92] Evidenzlevel 1).

Ist eine Inhalation nicht möglich, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei nicht-erfolgreicher Eradikation kann die intravenöse Kombinationstherapie ggf. unter Wechsel der gewählten Antibiotika wiederholt werden (s. auch Frage 5.11). Eine primär intravenöse Eradikationstherapie über 2 Wochen sollte auch bei Patient:innen durchgeführt werden, bei denen im Rahmen des Erstnachweises eine, wenn auch milde, pulmonale Exazerbation besteht ([103, 104] Evidenzlevel 2, Leitlinie). Falls eine Eradikation mit inhalativen und oralen Antibiotika zu keinem Erfolg führt, sollte eine Kombinationstherapie aus intravenösen Antibiotika und inhalativem Colistin durchgeführt werden ([104] Leitlinie). Für die verschiedenen Regime konnte weder eine Über- noch eine Unterlegenheit gezeigt werden.

Empfehlungen

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des ersten P.-

aeruginosa-Nachweises soll primär eine intravenöse Therapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Anschließend zum besseren Erfolg der Eradikation kann eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (4 Wochen) oder Colistin inhalativ (3 Monate) und Ciprofloxacin p.o. (3 Wochen) durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

05.3 Bei welchen Patient:innen sollte bei Erstnachweis einer PA-Infektion eine sequentielle Kombinationstherapie aus einem intravenösen Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?

Es gibt nur eine schwache Evidenz, dass die intravenöse Therapie gefolgt von einer inhalativen Therapie zu einer Verbesserung des Eradikationserfolges führt. Die i.v. Therapie wurde hierbei mit einer anschließenden Inhalation von Colistin oder Tobramycin kombiniert ([98] Evidenzlevel 2; [99] Evidenzlevel 2; [97] Evidenzlevel 1).

Empfehlung:

Es gibt keine Patient:innengruppe, bei der eine sequentielle Kombinationstherapie durchgeführt werden sollte.

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation kann im Rahmen des *P. aeruginosa*-Erstnachweises eine sequentielle Kombination aus einem intravenösen und einem inhalativen Antibiotikum verabreicht werden.

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

05.4 Was ist zu tun, wenn zum ersten Mal PA in Proben aus unteren Atemwegssekreten nachgewiesen wurde? Sollten Infektparameter aus dem Blut bestimmt werden (Blutbild; Diff.-Blutbild; Blutsenkung; CRP)? Bei Erstkolonisation? Bei Erstinfektion? Welche Rolle spielt das Ergebnis der Blutuntersuchung (Infektparameter) bei der Therapieentscheidung?

Aus der vorhandenen Literatur lässt sich aktuell kein evidenzbasiertes Vorgehen zur Bestimmung von Infektparametern bei Erstkolonisation bzw. Erstinfektion mit *P. aeruginosa* ableiten. Die Parameter CRP und Leukozytenzahl werden häufig als Outcome-Parameter in Studien oder als Standardparameter zur Kontrolle eines Therapieeffekts von

Antibiotikatherapien verwendet ([105] Evidenzlevel 1; [89] Evidenzlevel 1). Dabei wird in der Literatur jedoch nicht differenziert, ob es sich um einen Erstnachweis von *P. aeruginosa* handelt oder um eine chronische *P. aeruginosa*-Infektion.

Sollten initial Infektionszeichen vorliegen, ist deren Kontrolle je nach klinischem Verlauf, spätestens zum Ende der Therapie, zu empfehlen.

Empfehlungen

Bei *P. aeruginosa*-Erstnachweis können Entzündungsparameter bestimmt werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

Unabhängig vom Ergebnis soll immer eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei signifikant erhöhten Entzündungszeichen soll die Therapie primär i.v. durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Eine anschließende inhalative Therapie kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

05.5 Spielt das Ergebnis der Lungenfunktion eine Rolle bei der Therapieentscheidung?

In einer Studie, in der eine Inhalation von Tobramycin über 2 Jahre mit Placebo verglichen wurde, wurden keine Veränderungen bei den Lungenfunktionsparametern nachgewiesen ([88] Evidenzlevel 1). In einer anderen Studie zeigte sich eine Verschlechterung der Lungenfunktion in der Gruppe der nicht behandelten Patient:innen im Vergleich zur behandelten Gruppe ([102] Evidenzlevel 2). Eine *P. aeruginosa*-Infektion führte dabei zu einer rascheren Verschlechterung der Lungenfunktion ([106] Evidenzlevel 3; [86] Evidenzlevel 1). Ob ein Lungenfunktionstest bei einer Erstinfektion mit PA durchgeführt werden sollte, ist aus den publizierten Daten nicht abzuleiten.

Empfehlung

Bei *P. aeruginosa*-Erstnachweis kann ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

Unabhängig vom Ergebnis des Lungenfunktionstests soll immer eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei signifikanter Verschlechterung der

Lungenfunktion soll die Therapie primär i.v. durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Eine anschließende inhalative Therapie kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

05.6 Spielt das Alter der Patient:innen eine Rolle für das Therapieregime? Welche Dosierung sollte eingesetzt werden, welche Dosisintervalle sind sinnvoll?

Es sollen nur Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind. Eine Inhalationstherapie wird, soweit möglich, bereits bei kleinen Kindern angestrebt. Bei Säuglingen und kleinen Kindern kann eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen, falls möglich nachfolgend über ein Mundstück. Kinder unter 3 Jahren inhalieren meist über eine Maske. Ist eine Inhalation nicht möglich bzw. kann eine korrekte Inhalationstechnik nicht sichergestellt werden, kann eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Diese Videos können die korrekte Inhalation sowohl für die Verschreibenden als auch für die Anwendenden sehr zeiteffektiv unterstützen:
<https://www.atemwegsliga.de/cystic-fibrosis-inhalationssysteme.html>

Eine Tobramycin-Inhalation erfolgt mit 2 x 40 mg bis 2 x 300 mg ([14] Leitlinie). Bei Patient:innen älter als 6 Jahre erfolgt die Tobramycin-Inhalation mit Tobramycin 2 x 300 mg über 28 Tage. Nach vorhandener Studienlage ist die Effektivität einer Eradikationstherapie mit 2 x 300 mg Tobramycin in der Altersklasse ab 6 Monaten vergleichbar zu den Ergebnissen anderer Altersklassen und auch als ausreichend sicher zu beurteilen, vor allem in Bezug auf die Serumtalspiegel von Tobramycin, die Nierenfunktionswerte und die Ototoxizität [107], [108], [96]. Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Analysen korrelieren dies mit einer geringeren systemischen Bioverfügbarkeit der Tobramycin-Inhalation in der Altersklasse bis 7 Jahre [109]. Da es sich nur bei der EARLY-Studie ([96] Evidenzlevel 1) um eine randomisiert-kontrollierte Studie handelt, erlaubt die derzeitige Datenlage jedoch keine evidenzbasierte Empfehlung zur einheitlichen Dosierung in der Altersgruppe unter 6 Jahren. Um eine Unterdosierung zu vermeiden, empfiehlt die Leitliniengruppe zur Eradikation ab 6 Monaten die Tobramycin-Inhalation von 2 x 300mg.

Die Therapie mit Ciprofloxacin oral kann ab dem 1. Lebensmonat mit 40 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg durchgeführt werden. In manchen Zentren wird nach erneutem Erregernachweis die Colistin-Inhalation einem Stufenschema folgend in erhöhter Dosis durchgeführt: beginnend mit 2 x 1 Million für 3 Wochen bei Erstnachweis, bei erneutem Erregernachweis mit 3 x 2 Millionen, ebenso

über 3 Wochen. Bei jedem weiteren Erregernachweis in gleicher Dosierung und Verlängerung der Inhalation auf 3 Monate ([102] Evidenzlevel 2; [104] Leitlinie).

Wenn der Eradikationsversuch mit inhalativen und oralen Antibiotika erfolglos ist oder es im Rahmen des Erstnachweises zu einer pulmonalen Exazerbation kommt, erfolgt eine intravenöse antibiotische Therapie meist in einer Kombination eines Beta-Lactam-Antibiotikums, z. B. Piperacillin/Tazobactam oder ein *Pseudomonas*-wirksames Cephalosporin, mit einem Aminoglykosid ([104] Leitlinie).

Dosierungen sowie Dosisintervalle siehe Tabelle 5.1.

Empfehlungen

Eine antibiotische Therapie soll hinsichtlich Dosierung und Dosierungsintervall laut Fachinformation durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Bei Säuglingen und kleinen Kindern kann eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen.

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

Zu Beginn der Eradikationstherapie soll die Inhalationstechnik überprüft werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Ist eine Inhalation nicht möglich bzw. kann eine korrekte Inhalationstechnik nicht sichergestellt werden, soll eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

05.7 Welche Inhalationsdevices sind für welche Altersgruppe sinnvoll (Zu Inhalation in die oberen Atemwege/ Nasennebenhöhlen s. Kap 11)?

Bei der Inhalationstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern muss man bedenken, dass die oberen und unteren Atemwege kleiner, die Atemfrequenz höher und das Atemzugvolumen geringer sind. Bei kleinen Kindern wird über eine Maske inhaliert, wobei jedoch wegen der Atmung durch die Nase die Lungendeposition reduziert sein kann. Manche Kinder werden unruhig und schreien, was die Deposition weiter reduziert. Zur

Verbesserung der pulmonalen Deposition sollte so früh wie möglich ein Mundstück verwendet werden ([110] Leitlinie).

Empfehlungen

Es sollen nur Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Zur Verbesserung der pulmonalen Deposition soll so früh wie möglich ein Mundstück verwendet werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

05.8 Welche Safety-Parameter sollten bestimmt werden (u.a. Serumspiegel; Hörtests)?

Die Inhalationstherapie mit Antibiotika wird üblicherweise gut vertragen. Die erste Inhalation mit einem Antibiotikum sollte aber aufgrund der Möglichkeit der akuten Bronchokonstriktion in der Klinik oder Praxis erfolgen, einschließlich einer Auskultation bzw. Durchführung einer Lungenfunktion bei allen Patient:innen vor und nach der Inhalation. Die Bronchokonstriktion kann gegebenenfalls mit einer Bronchodilatatortherapie verhindert werden, systemische Nebenwirkungen sind selten.

Im Rahmen klinischer Studien wurde keine Nephrotoxizität oder Hörverlust berichtet; ein milder bis moderater Tinnitus trat transient etwas häufiger in der Behandlungsgruppe als in der Placebogruppe auf ([89] Evidenzlevel 1).

In einer Studie war bei niedriger Patient:innenzahl bei einer Inhalation von Tobramycin 2 x 300 mg über 28 Tage das Serumkreatinin oder der Hörtest nicht unterschiedlich zur Placebogruppe ([89] Evidenzlevel 1). Die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gut toleriert, die Serumspiegel zeigten keine Akkumulation oder Altersabhängigkeit und die Autoren kommen zum Schluss, dass dieselbe Dosis für Säuglinge ab dem 6. Lebensmonat bis in das Erwachsenenalter verwendet werden kann ([91] Evidenzlevel 1).

Die Möglichkeit toxischer Medikamentenspiegel sollte bedacht werden, vor allem bei einer Kombinationstherapie inhalativer und intravenöser Antibiotika derselben Gruppe. Akute Niereninsuffizienz ist z.B. in Kombination mit Ciprofloxacin beschrieben, ebenso eine Vestibularisdysfunktion bei einem Patient:innen mit einer zuvor bestehenden Niereninsuffizienz. Die systemische Resorption kann bei effizienteren Inhalationssystemen höher sein ([104] Leitlinie).

Die regelmäßige Kontrolle von Serumspiegeln ist bei der Inhalation von Aminoglykosiden bei Patient:innen mit reduzierter Nierenfunktion sowie bei Patient:innen mit normaler Nierenfunktion, aber potenziell nephrotoxischer Begleitmedikation wie nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten, zu empfehlen.

Bei intravenöser Aminoglykosidgabe ist die Bestimmung von Serumspiegeln obligat. Ein Colistinspiegel kann in Routinelaboratorien nicht bestimmt werden ([110] Leitlinie). Aufgrund der ototoxischen Potenz von Aminoglykosiden ist vor der ersten intravenösen oder inhalativen Anwendung eine audiologische Diagnostik durchzuführen. Bei regelmäßigen intravenösen Aminoglykosidtherapien wird eine einmal jährliche audiologische Diagnostik empfohlen. Empfohlen wird hierbei die Messung der otoakustischen Emissionen (OAE) als objektives Messverfahren.

In der Schwangerschaft ist es empfohlen, Aminoglykoside nicht parenteral zu verwenden. Das Risiko bei inhalativer Administration ist wesentlich geringer. Eine Entscheidung ist aufgrund der individuellen Situation des Patient:innen zu treffen ([104] Leitlinie).

Empfehlungen

Die erste Inhalationstherapie mit einem Antibiotikum soll aufgrund der Möglichkeit einer Bronchokonstriktion in der Klinik oder Praxis durchgeführt werden. Aufgrund der ototoxischen Potenz von Aminoglykosiden soll vor der ersten intravenösen oder inhalativen Anwendung eine audiologische Diagnostik mittels Messung der otoakustischen Emissionen (OAE) als objektives Messverfahren durchgeführt werden. Ebenso soll diese bei regelmäßigen intravenösen Aminoglykosid-Therapien einmal jährlich erfolgen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Lungenfunktionswerte sollten vor und nach der Inhalation überprüft werden. Bei der Therapie mit Aminoglykosiden sollte bei Risikopatient:innen eine Untersuchung der Nierenfunktionsparameter und der Serumkonzentration (Talspiegel) erfolgen.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

05.9 Wie stellt man nach versuchter Eradikationstherapie den Behandlungserfolg fest?

Empfehlungen

Zur Kontrolle des Eradikationserfolgs soll eine Kultur (mindestens sechsmal pro Jahr) von Proben aus den Atemwegen (Sputum, induziertes Sputum,

tiefer Rachenabstrich, BAL) durchgeführt werden.

Es wurde keine klare Evidenz dafür gefunden, welche der letztgenannten Methoden bei Patient:innen, die nicht expektorieren können, angewendet werden soll.

[111] Evidenzlevel 1; [112] Evidenzlevel 2

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Bei Patient:innen, die nicht expektorieren können (z.B. Säuglingen und Kleinkindern), soll ein tiefer Rachenabstrich oder es kann eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A/O
(Konsensstärke: Konsens)

05.10 Welche Kontrolluntersuchungen in welchem Abstand sind nach Eradikationstherapie erforderlich?

Mikrobiologische Kontrolluntersuchungen sind wesentlich zur Dokumentation des Eradikationserfolges. Der optimale Zeitpunkt ist unklar ([29] Leitlinie). Der CF-Trust empfiehlt in seinem Papier von 2009 eine Nachuntersuchung (Sputum mit Standardmikrobiologie) in mindestens 8-wöchentlichen Abständen und bei Exazerbationen ([104] Leitlinie). Andere Publikationen nennen die regelmäßige Bestimmung von PA-Antikörpern „**möglicherweise hilfreich**“ ([14] Leitlinie). Weder für die Verwendung von HRCT noch MRT gibt es bislang ausreichend Daten, um auf die Sinnhaftigkeit für Kontrolluntersuchungen nach Eradikationstherapie rückschließen zu können. Lungenfunktionstests sind nach Auffassung der Arbeitsgruppe zu wenig sensitiv, aber auch hier gibt es zu wenige Daten, um dies abschließend beurteilen zu können. Ein Titeranstieg bei den PA-Antikörpern kann einen Hinweis auf eine persistierende Kolonisation oder Re-Infektion mit PA geben.

Empfehlung

Sputumproben bzw. ein tiefer Rachenabstrich sollen mindestens sechsmal pro Jahr (bestenfalls alle 2 Monate) entnommen und auf PA untersucht werden (s. Kapitel 2). Nach erfolgreicher Eradikationstherapie soll eine Kontrolle der PA-Antikörper nach 3-6 Monaten und dann wieder einmal jährlich erfolgen.

Zur Kontrolle der oberen Atemwege im Sinne der Erfolgskontrolle einer Eradikationstherapie s. Kapitel 11.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

05.11 Welche Therapie ist erforderlich, wenn der Versuch der Eradikation nicht erfolgreich war?

Die Erfolgsquote der Ersttherapie bei PA mit Tobramycin (300 mg 2 x täglich) über 4 Wochen oder Colistin-Inhalation (2 x 1 Mio. für 3 Wochen) mit Ciprofloxacin p.o. ist hoch (siehe Frage 6). Allerdings erfolgt bei über 50% der Patient:innen eine Rekolonisierung nach durchschnittlich 18 Monaten, häufig durch den gleichen PA Genotyp ([94] Evidenzlevel 1).

Aufgrund fehlender randomisiert-kontrollierter Studien ist die optimale Folgetherapie bei nicht erfolgreicher Ersttherapie unklar. Bei neuerlichem PA-Nachweis wird die Inhalationstherapie mit Colistin auf 3 x 2 Mio. täglich erhöht und bei einem dritten positiven Keimnachweis wird die Kombinationstherapie aus Colistin und Ciprofloxacin je über 3 Monate durchgeführt. Bei 80% der Patient:innen konnte mit dem dänischen Stufenschema eine chronische PA-Infektion verhindert werden ([113] Evidenzlevel 3). Weiterhin berichtet eine nicht kontrollierte australische Studie ([99] Evidenzlevel 2) über den Therapieeffekt einer Zweittherapie bei Kindern im Alter <6 Jahre. Die Erfolgsquote wurde durch eine Zweittherapie von 77% auf 88% gesteigert. Der zweite Eradikationszyklus erfolgte identisch zum ersten Therapieversuch mit Tobramycin plus Ticarcillin/Clavulansäure oder Ceftazidim über 14 Tage) gefolgt von einer 4-wöchigen inhalativen Tobramycin-Therapie (80mg zweimal täglich) kombiniert mit Ciprofloxacin. In der EPIC Studie wurde bei noch *P. aeruginosa*-positiven Patient:innen in Woche 3 nach Inhalation von Tobramycin (300 mg 2 x täglich über 4 Wochen) die Ersttherapie wiederholt ([92] Evidenzlevel 1). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde nach nicht erfolgreicher Ersttherapie mit Tobramycin (300 mg 2 x täglich über 4 Wochen) diese wiederholt, bei bestehendem *P. aeruginosa*-Nachweis gefolgt von einer intravenösen Therapie über 14 Tage und anschließender erneuter Tobramycin-Inhalation. Die kumulative Eradikationsrate lag bei 88,2% (95%, CI: 82,8%, 92,4%) ([114] Evidenzlevel 3).

Die derzeitige Datenlage erlaubt daher keine evidenzbasierten Empfehlungen, da keine doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien an einem größeren Patient:innenkollektiv zur Effektivität eines zweiten Eradikationszyklus nach erfolgloser Ersttherapie vorliegen ([70] Leitlinie; [115] Leitlinie). Eine sequentielle Therapie mit initial Tobramycin und Ceftazidim intravenös gefolgt von einer 4-wöchigen inhalativen Tobramycin-Therapie kann die *P. aeruginosa*-Eradikationsrate im Rahmen eines zweiten Eradikationszyklus erhöhen.

Empfehlung

Bei Nicht-Erfolg eines ersten Eradikationszyklus sollen folgende Therapiealternativen erwogen werden:

eine i.v. antibiotische Therapie über 2 Wochen

oder

eine Therapie mit inhalativem Colistin (3 x 2 Mio. IE) über 3 Monate und mit hoher Dosis Ciprofloxacin p.o. über 1-3 Monate

oder

Tobramycin inhalativ in einer Dosierung von 2 x 300 mg über 4 Wochen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

06 Inhalative Suppressionstherapie

06.1 Welche Indikation gibt es für die inhalative Suppressionstherapie?

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

Empfehlung

Eine inhalative Suppressionstherapie soll bei Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Zur inhalativen Suppressionstherapie der chronischen Atemwegsinfektion mit *P. aeruginosa* stehen folgende Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Aztreonamlysin, Colistimethat Natrium, Tobramycin und Levofloxacin ([116] Evidenzlevel 3; [117] Pharmakokinetikstudie; [118] Evidenzlevel 1; [119] Evidenzlevel 1).

Weitere Substanzen werden zurzeit für die Anwendung als inhalatives Antibiotikum entwickelt ([120] keine Bewertung). Die Tabelle 5.1 (S. 46)

zeigt die in Deutschland zur Verfügung stehenden inhalativen antibiotischen Wirkstoffe und die jeweiligen Dosierungen.

06.3 Mit welchen Inhalationsgeräten sollten die inhalativen Antibiotika appliziert werden?

Empfehlungen

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

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

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

06.4 Wann sollte eine Feuchtinhalation, wann eine Trockenpulverinhalation erfolgen?

Es gibt grundsätzlich zwei Applikationsformen für die inhalativen Antibiotika zur Suppressionstherapie von *P. aeruginosa*. Dies sind einerseits die Inhalationslösungen und andererseits Trockenpulver. Die Lungendeposition hängt stark von der Inhalationstechnik des Patient:innen ab. Die Inhalationstechniken sind in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben.

Trockenpulverinhalatoren können aufgrund der notwendigen koordinativen Fertigkeiten, welche notwendig sind, um einen genügend hohen inspiratorischen Fluss zu erreichen, erst ab dem Schulalter eingesetzt werden. Aus denselben Gründen ist die Trockeninhalation bei kognitiv eingeschränkten Patient:innen nicht geeignet.

Die Trockenpulverinhalation eignet sich aus folgenden Gründen besonders für CF-Patient:innen auf Reisen: Die Einzeldosen sind hygienisch in Blisters verpackt, es werden für die Inhalation weder Strom noch Batterien benötigt, die Medikamente müssen nicht gekühlt sein und die Inhalationsgeräte müssen nicht sterilisiert werden. In Regionen mit sehr hoher Luftfeuchtigkeit, z.B. in den Tropen, kann die Anwendung von Pulverinhalaten jedoch erschwert sein.

Patient:innen der Trockenpulvergruppe (TIP) zeigten in der EAGER Studie signifikant mehr Husten im Vergleich zur Gruppe mit Tobramycin-Inhalationslösung (TIS) (25,3% vs. 4,3%) und eine höhere Studienabbruchrate (26,9% vs. 18,2%), wahrscheinlich aufgrund dieser Nebenwirkungen ([121] Evidenzlevel 2). Colistin-Trockenpulver (Colistin

Dry Powder for Inhalation (CDPI)) wurde nur gegen TIS untersucht ([122] Evidenzlevel 2). Auch hier zeigte sich eine erhöhte Rate von Husten (75,4% vs. 43,5% und Rachenirritation (45,5% vs. 28,0%). Bei verstärktem Husten unter der Trockenpulverinhalation sollte als erstes die Inhalationstechnik überprüft werden, da eine zu schnelle Inhalation zu vermehrter inerter Impaktion im Nasenrachenraum führt und konsekutiv zu Husten.

In der EAGER Studie zeigte sich ein vom Alter der Patient:innen abhängiger Effekt auf die FEV1. Die stärkste Verbesserung war in der Altersgruppe der 6- bis 13jährigen zu verzeichnen, während gerade der Effekt des TIP bei Patient:innen im Alter >20 Jahren marginal war. In den Altersgruppen der 6- bis 20jährigen war der Effekt des TIP demjenigen des TIS sogar überlegen. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Effekt des Trockenpulvers bei Patient:innen mit reduzierter Lungenfunktion schlechter ist. Für das CDPI wurde keine solche Subgruppenanalyse publiziert.

Bezüglich einer inhalationsbedingten Atemwegsobstruktion, definiert als **akuter relativer Abfall des FEV1 von $\geq 20\%$, zeigte sich kein Unterschied** zwischen TIS und TIP (5,2% vs. 5,3%) und Dyspnoe als Nebenwirkung war in beiden Studien nicht häufiger in der Trockenpulvergruppe.

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

Diese Videos können die korrekte Inhalation sowohl für die Verschreibenden als auch für die Anwendenden sehr zeiteffektiv unterstützen: <https://www.atemwegsliga.de/cystic-fibrosis-inhalationssysteme.html>

Empfehlung

Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich neben den Vorgaben der Zulassung an patient:innenbezogenen Faktoren orientieren. Eine Überprüfung der Inhalationstechnik soll mindestens einmal jährlich erfolgen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

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

Eine antibiotische Inhalationstherapie kann on/off oder dauerhaft angewendet werden. Hierfür stehen verschiedene antibiotische Wirkstoffe zur Verfügung (siehe Tabelle 5.1). Bei einer nicht ausreichenden antibiotischen Wirkung der inhalativen Monotherapie (klinische Verschlechterung, Abnahme der Lungenfunktion) soll mit dem Ziel einer verstärkten *P. aeruginosa*-Suppression eine Intensivierung der

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

Für die Anzahl der Antibiotika, die in Folge inhaliert werden sollten, gibt es keine Evidenz. Inwieweit eine inhalative Kombinationstherapie einer Resistenzbildung vorbeugt, ist bis dato nicht geklärt. Somit wird diese Entscheidung nach Ermessen der: des behandelnden Arzt:in getroffen. Die inhalativen Antibiotika sollen mit den dafür zugelassenen Inhalationsgeräten verwendet werden.

Empfehlung

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

Bei klinischer Verschlechterung soll eine Intensivierung der Inhalationstherapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

06.6 Wann sollten inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?

Empfehlung

Bei Infektexazerbation sollten zur Verstärkung der Wirksamkeit inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika (i.d.R. Fluorchinolone) kombiniert werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

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

Für den Nutzen einer Kombinationstherapie, bestehend aus inhalativer und intravenöser antibiotischer Therapie, wurde keine Evidenz gefunden (für Übersicht s.auch ([70] Übersichtsarbeit, [123] Übersichtsarbeit). Zudem könnte die Kombinationstherapie zu einem vermehrten Auftreten

unerwünschter Wirkungen führen oder unerwünschte Wirkungen verstärken.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

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

Um eine bestmögliche Verteilung in den Lungen und eine optimale Wirkung der antimikrobiellen Aerosoltherapie zu erreichen, sollten besonders Patient:innen mit vermehrtem Sputum vor der Antibiotikainhalation physiotherapeutische Maßnahmen zur Bronchodilatation und Mukolyse durchführen.

Empfehlung

Wenn eine inhalative Antibiotikatherapie mit anderen inhalativen und/oder physiotherapeutischen Maßnahmen kombiniert wird, dann sollte folgende Reihenfolge beachtet werden:

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

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

06.9 Sollten Nebenwirkungen überwacht werden? Wenn ja, welches Monitoring und wie häufig?

Bei der Antibiotikainhalation ist das routinemäßige Monitoring der Serum-Spiegel nicht indiziert. Die Serum-Spiegel sind generell niedrig und sehr variabel. Sie unterscheiden sich nicht wesentlich bezüglich der verschiedenen Inhalationsmethoden. Bei gleichzeitiger hochdosierter inhalativer und systemischer Aminoglykosidtherapie kann eine genauere Überwachung der Spiegel notwendig werden. Audiometrie: Eine routinemäßige Kontrolle ist nicht notwendig. Bei Patient:innen mit

gehäuften systemischen Aminoglykosidtherapien sollten audiometrische Kontrollen mindestens einmal jährlich durchgeführt werden, z.B. im Rahmen des Check-Ups.

Nierenparameter: Bei Patient:innen mit normaler Nierenfunktion ist die jährliche Kontrolle der Nierenretentionswerte ausreichend.

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

Empfehlungen

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

06.10 Wie sollte weitertherapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?

Broncho-Obstruktion: Bei Tobramycin Inhalationslösung ist die Broncho-Obstruktion eine relativ häufige Nebenwirkung. Die Inhalation von schnell wirksamen Beta-Mimetika kann einen protektiven Effekt haben. Eine Umstellung auf Colistimethat-Natrium, Aztreonamlysin oder Levofloxacin kann versucht werden.

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

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

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

06.11 Was sollte bei einer Schwangerschaft beachtet werden?

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

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

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

Aztreonamlysin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Laut der Fachinformation liegen keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen vor. Tierversuche zeigten aber keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Somit darf die Inhalation mit Aztreonamlysin während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit Aztreonamlysin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Inhalatives Levofloxacin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichttragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen. Allerdings

wiesen laut www.embryotox.de Veröffentlichungen zu Fluorchinolonen mit über 1000 exponierten Schwangeren im ersten Trimenon kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach. Insbesondere wurden die Knorpelschäden, wie im Tierversuch bei jungen Hunden nach postpartaler Behandlung mit Fluorchinolonen gesehen, bei intrauterin exponierten Kindern nicht beobachtet. Die meisten Erfahrungen lägen lt. Embryotox aber zu Ciprofloxacin und Norfloxacin vor. Für das 2.-3. Trimenon/Perinatal sprächen bisherige Beobachtungen gegen ein fetotoxisches Risiko. Embryotox weist auf Penicilline, Cephalosporine und Makrolide als besser geeignete Alternativen hin.

[124] Leitlinie; [125] Leitlinie

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

06.12 Was sollte in der Stillzeit beachtet werden?

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

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

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

Aztreonamlysin ist für die Anwendung während der Stillzeit zugelassen. Inhalatives Levofloxacin ist während der Stillzeit kontraindiziert, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichtstragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen. Laut Embryotox (s. auch Kapitel 6.11) haben die meisten gestillten Kinder, deren Mütter unter Fluorchinolonen gestillt haben, keine Symptome, was insbesondere für die o.g. Knorpelschäden gilt. Dünnerer Stuhlgang/seltener Durchfall kann im Einzelfall vorkommen. Weitere Informationen s. www.embryotox.de

Empfehlung

Tobramycin, Colistin sollen während der Stillzeit nicht inhalativ angewendet werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

7 Suppressionstherapie und Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation - orale Suppressionstherapie

7.1. Welche oralen Antibiotika stehen zur oralen Antibiotikatherapie von *Pseudomonas aeruginosa* zur Verfügung?

Ciprofloxacin und Levofloxacin sind orale Antibiotika mit Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*. Sie haben eine hohe orale Bioverfügbarkeit.

Das Nebenwirkungsprofil und die Kontraindikationen sind vergleichbar.

7.2. Ist eine orale Antibiotikatherapie wirksam?

Bei erwachsenen Patient:innen ist eine orale Monotherapie über 2-3 Wochen wirksam. Sie ist gleich wirksam wie eine intravenöse Kombinationstherapie. Eine Cochrane Analyse fand keine konklusive Evidenz für eine bessere oder schlechtere Wirksamkeit einer oralen Antibiotikatherapie im Vergleich zu alternativen Antibiotikatherapien und es wird die Wahl des Applikationsweges nach klinischer Einschätzung empfohlen ([126] Evidenzlevel 1). Eine retrospektive Analyse zeigte bei Exazerbationen ein besseres Ansprechen der FEV1 auf eine i.v. Antibiotikatherapie im Vergleich zur oralen Antibiotikatherapie. ([127] Evidenzlevel 3)

Für Kinder und Jugendliche liegen keine Daten vor.

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

Je nach Schwere der Exazerbation kann entweder eine orale Antibiotikatherapie als Monotherapie, kombiniert mit inhalativer Antibiotikatherapie oder kombiniert mit einer intravenösen Antibiotika-Gabe durchgeführt werden. ([128] Evidenzlevel 5)

Aufgrund der nach Studienlage vergleichbaren Wirksamkeit von oraler und intravenöser antibiotischer Therapie kann die Entscheidung zwischen den beiden Applikationsformen auf praktischen Kriterien wie der Umsetzbarkeit basieren.

Für die Wirksamkeit einer langfristigen Suppressionstherapie durch orale Verabreichung der beiden Wirkstoffe finden sich in der Literatur keine Belege.

Empfehlung

In Abhängigkeit von der Schwere der Exazerbation sollte eine orale Antibiotikatherapie als Monotherapie oder kombiniert mit einer inhalativen/intravenösen Antibiotikatherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

7.4 Wie lange sollte die orale Antibiotikatherapie angewandt werden?

Fluorchinolone sollten in der Regel nicht als Langzeittherapie angewandt werden, für broncho-pulmonale Exazerbationen wird eine Therapiedauer von 2 bis 3 Wochen empfohlen (für Übersicht s. [129])

Empfehlung

Orale Fluorchinolone sollten bei Exazerbationen über eine Dauer von 2-3 Wochen angewandt werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

7.5. Welche Dosierung sollte erfolgen?

Empfohlen ist für Ciprofloxacin bei: Erwachsenen >50 kg Körpergewicht die Verabreichung von 750 mg alle 12 Stunden, bei Kindern und Jugendlichen <50 kg Körpergewicht 20 mg/kg alle 12 Stunden mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg. Die hohe Dosierung leitet sich aus der MHK nach EUCAST für Ciprobay bei *Pseudomonas aeruginosa* ab. Für Levofloxacin lautet die Empfehlung für Erwachsene 500 mg alle 12 Stunden. (Übersicht in [130])

7.6. Sollten Nebenwirkungen überwacht werden? Wenn ja, welches Monitoring und wie häufig?

Unter der Therapie mit Fluorchinolonen sind die in der Fachinformation aufgelisteten Nebenwirkungen zu berücksichtigen, insbesondere die Tendinitis.

7.7. Wie sollte weiter therapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?

Empfehlung

Bei Unverträglichkeiten sollte auf andere verträgliche intravenöse Antibiotika umgestellt werden.

Empfehlungsgrad: B

(Konsensstärke: starker Konsens)

7.8. Was sollte während einer Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Empfehlung

Fluorchinolone sollen während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Für weitere Informationen s. auch die Kapitel 6.11 und 6.12 sowie die Informationen auf www.embryotox.de

7.9. Was ist bei der Kombination einer oralen Antibiotikatherapie mit einer inhalativen Antibiotikatherapie zu beachten?

Empfehlung

Die Therapie mit Fluorchinolonen kann mit allen nicht aus der Gruppe der Fluorchinolone stammenden inhalativen Antibiotika kombiniert werden.

Empfehlungsgrad: O

(Konsensstärke: Konsens)

7.10. Was ist bei der Kombination einer oralen Antibiotikatherapie mit einer intravenösen Antibiotikatherapie zu beachten?

Fluorchinolone können mit allen nicht aus der Gruppe der Fluorchinolone stammenden intravenös zu verabreichenden Antibiotika kombiniert werden. (Überblick s. [131]).

Empfehlung

Die orale Antibiotikatherapie mit Chinolonen kann mit allen nicht aus der Gruppe der Chinolone stammenden intravenösen zu applizierenden Antibiotika kombiniert werden.

Empfehlungsgrad: O

(Konsensstärke: Konsens)

8 Suppressionstherapie und Therapie bei broncho-pulmonaler Exazerbation - intravenöse Suppressionstherapie

8.1 Wann sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

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

Die intravenöse Suppressionstherapie reduziert die Rate der Episoden mit pulmonalen Exazerbationen ([132] Evidenzlevel 2).

Statement

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

[83]; [29]; [70] Leitlinien

8.2. Wie sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

8.2.1 Welche Antibiotika und in welcher Dosierung sollten diese eingesetzt werden?

Variable Antibiotika kommen zum Einsatz, s. auch Tabelle 5.1.

Welche Antibiotika intravenös zum Einsatz kommen, hängt von vielen Faktoren ab, z.B. von Antibiotika-Unverträglichkeiten, Ansprechen und Nichtansprechen von vorhergehenden Antibiotikatherapien, anderen Organbeteiligungen sowie Ko-Kolonisation. Die Resistenztestung ist aufgrund des fehlenden direkten Einflusses auf den Erfolg der Therapie bei der Auswahl meist wenig hilfreich ([61] Evidenzlevel 3). Am häufigsten wird eine Kombination aus Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden verwendet.

Die Antibiotikadosis bei chronischer Suppressionstherapie entspricht der bei pulmonaler Exazerbation und soll bei CF deutlich höher angesetzt werden als bei Non-CF-Patient:innen. Die Wirkung von Beta-Lactam Antibiotika ist zeitabhängig, weshalb die Gabe dreimal täglich erfolgen soll. Der Effekt bei Aminoglykosiden ist Peak-abhängig. Die einmalige tägliche Verabreichung

von Aminoglykosiden ist gleich effektiv aber weniger toxisch als bei dreimal tgl. Gabe ([133] Evidenzlevel 1). Bei elektiver i.v. Therapie mit Tobramycin, einmal vs. dreimal tgl. zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirkung ([134] Evidenzlevel 2).

Empfehlung

Es lässt sich keine Empfehlung ableiten, welches Antibiotikum für die i.v. Therapie zu bevorzugen ist.

Empfehlung

Antibiotika sollen in der für Mukoviszidose empfohlenen Dosis unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen verabreicht werden. Alle Patient:innen sollen Tobramycin zur Vermeidung des Risikos einer höheren Nephrotoxizität und zur besseren Wirksamkeit als Einmalgabe täglich erhalten.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

8.2.2 Sollte eine i.v. Antibiotikatherapie als Kombinationstherapie erfolgen?

Die i.v. Therapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion wird üblicherweise als Kombinationstherapie durchgeführt. Es gibt keine Evidenz, dass eine Monotherapie äquivalent zu einer Kombinationstherapie ist ([135] Leitlinie). Eine Cochrane-Metaanalyse ([136]; [137] Evidenzlevel 1) verglich 43 Studien (Monotherapien vs. Kombinationstherapien) und kam aufgrund unterschiedlicher methodischer Qualität, Patient:innenzahlen pro Studie und Einschluss auch von historischen Publikationen vor 1988, zu keinem eindeutigen Ergebnis bei ungenügender Evidenz. In den Nachuntersuchungen nach 2-8 Wochen fand sich ein nicht signifikanter Trend zu mehr Resistenzbildungen bei Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie.

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

Empfehlung

Die Therapie soll als Kombinationstherapie durchgeführt werden, da keine Evidenz gefunden wurde, um eine Monotherapie als äquivalent oder besser zu empfehlen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

8.2.3 Welche Antibiotikakombinationen sind sinnvoll?

Kombinationstherapien sind sinnvoll, wenn zwei Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombiniert werden. Meist wird eine Kombination aus Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden verwendet (Ceftazidim plus Tobramycin). Eine effektive Alternative zu Ceftazidim ist z.B. Meropenem ([138] Evidenzlevel 3).

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

Empfohlene Kombinationen:

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

Weitere verwendete Antibiotika:

-Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Imipenem.

-in Ausnahmefällen Fosfomycin bei mangelndem Ansprechen auf die oben angegebenen Kombinationen oder Tobramycinunverträglichkeit

-Colistin

Empfehlung

Bei der Kombinationstherapie sollten zwei Antibiotika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus verwendet werden. Die am häufigsten verwendete Kombination ist Beta-Lactam-Antibiotika in Kombination mit Amikacin/Tobramycin.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke Konsens)

8.2.4 Wie sollten die einzelnen Antibiotika verabreicht werden?

Bitte um Beachtung der Fachinformation.

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

Bei Ceftazidim zeigten sich in einer randomisierten klinischen Studie keine signifikanten Unterschiede bei Dosierungen dreimal täglich über 30 Minuten vs. kontinuierlich über 24 Stunden in Kombination mit einmal täglich Tobramycin ([134] Evidenzlevel 2). Bei Patient: innen mit resistenten *Pseudomonas aeruginosa* war der Effekt von Ceftazidim auf die FEV₁

signifikant besser bei kontinuierlicher Infusion als bei intermittierender Gabe ([139] Evidenzlevel 3).

Unter i.v. Therapie mit Aminoglykosiden sollten Serumspiegelbestimmungen erfolgen, um mögliche nephro- und ototoxische Nebenwirkungen zu minimieren ([133] Evidenzlevel 1, [135] Leitlinie. Tal- und Spitzenspiegel s. Tabelle 5.1 oben und Frage 4. Ob eine Bestimmung des Tal- oder Spitzenspiegels erfolgen sollte, ist nicht festgelegt.

Ein Drugmonitoring im Speichel ist nicht geeignet ([140] Evidenzlevel 2).

Statement

Grundsätzlich sind Dosisintervalle und die Infusionsdauer für die Antibiotika der Fachinformation zu entnehmen. Bezüglich der Dosis s. Tabelle 5.1 oben.

Empfehlung

Eine prolongierte oder kontinuierliche Infusion kann mit dafür geeigneten Antibiotika (gilt nicht für Aminoglykoside) bei Besiedlung mit resistentem *Pseudomonas aeruginosa* und/oder mangelndem Therapieansprechen erwogen werden (s. Tabelle 5.1).

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

8.3. Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen und auf welches?

8.3.1 Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen?

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

In Abhängigkeit vom Studiendesign und Outcomeparametern wird das Versagen einer i.v. Antibiotikatherapie unterschiedlich definiert. In bis zu 25% der Exazerbationen wird ein FEV₁- Verlust von mehr als 10% der FEV₁ in der vorausgegangenen stabilen Phase beobachtet ([141] Evidenzlevel 2; [142] Evidenzlevel 3). Für diese Situationen wird kein Wechsel des Antibiotikums empfohlen ([68] Evidenzlevel 1, [141] Evidenzlevel 2).

Aktuell fehlen klinische Parameter, um ein Versagen einer Initialtherapie vorherzusagen (für Übersicht s. [70]), Studien nehmen nur in einer Minderheit Stellung zu Ursachen und Häufigkeit eines Antibiotikawechsels. Es wird eine Versagensrate mit Notwendigkeit eines Wechsels der Antibiotika zwischen 6% und 9% angegeben ([68] Evidenzlevel 1; [141] Evidenzlevel 2). Die diesen Studiendaten zugrunde liegenden CF-Patientenpopulationen sind heterogen, die spezifischen Daten betrachteten

zum Teil speziell Patient:innen mit Infektionen durch multiresistente gramnegative Keime, darunter auch andere als *Pseudomonas aeruginosa* ([68] Evidenzlevel 1).

Als Risikofaktoren für ein Therapieversagen wurden identifiziert: fortgeschrittene Lungenerkrankung, CFRD, CF related Lebererkrankung, niedrigere Ausgangs-FEV₁, erhöhte Entzündungsmarker und das Fehlen eines Aminoglykosids in der Kombinationstherapie ([141] Evidenzlevel 2).

Im Hinblick auf einen Wechsel der Antibiotikatherapie können in Anlehnung an Aaron folgende Kriterien für ein Therapieversagen angewandt werden ([68] Evidenzlevel 1):

- fehlende klinische Verbesserung bzw. Verschlechterung
- notwendige Verlegung auf eine Intensivstation
- Notwendigkeit einer Atmungsunterstützung (NIV)
- Entwicklung einer akuten respiratorischen Azidose (kapillärer oder arterieller pH <7,30, kapillärer oder arterieller pCO₂ >48 mmHg)
- persistierendes Fieber >38 °C über 5 Tage trotz i.v. Antibiotikatherapie

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

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

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

7. Liegt eine Erkrankung durch Schimmelpilze vor?
8. Liegt eine Infektion durch virale Erreger vor (z.B. Influenza, RS-Virus, etc.)?

Empfehlung

Ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum soll erfolgen bei:

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

8.3.2 Wie finde ich das richtige Antibiotikum?

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

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

Obwohl in der Routinediagnostik zur Antibiotikatherapie-Planung nicht empfohlen, kann eine Sensibilitätstestung nach Versagen einer initialen Antibiotikatherapie Zusatzinformationen zur Auswahl der Antibiotika liefern ([135] Leitlinie; [68] Evidenzlevel 1; [62] Evidenzlevel 3). Neuere Methoden, wie eine Testung im Biofilm ([143] Evidenzlevel 3), stehen noch nicht für die Routinediagnostik zur Verfügung, können aber in speziellen Fällen (z.B. vor Lungentransplantation, bei multiresistenten Erregern) hilfreich sein. So fand Moskowitz eine geringere Versagensrate, wenn mindestens eines der verwendeten Antibiotika auch in der Biofilmtestung eine Empfindlichkeit gezeigt hatte ([62] Evidenzlevel 3).

Für eine kalkulierte Zweitlinientherapie steht die gesamte Palette der unter 08.2.1 genannten pseudomonaswirksamen Antibiotika zur Verfügung. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen existieren unseres Wissens für

diese Situation nicht, vorrangig können hier pseudomonaswirksame Antibiotika eingesetzt werden, die ein erweitertes Wirkspektrum zeigen und im klinischen Alltag vertraut sind, wie Cefepim, Meropenem und Amikacin. So fand Blumer ([138], Evidenzlevel 3) in einer prospektiven Studie ein besseres Ansprechen unter der Kombination Meropenem/Tobramycin vs. Ceftazidim/Tobramycin.

Als Möglichkeit der Therapieoptimierung kann in der Kombinationstherapie auch die kontinuierliche Infusion von Ceftazidim oder eine prolongierte Infusionsdauer von Beta-lactam-Antibiotika mit dem Ziel einer verlängerten Bakterizidie in Erwägung gezogen werden ([139] Evidenzlevel 3).

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

- intravenöses Colistin in Kombination mit Piperacillin, Ceftazidim, Meropenem oder Ciprofloxacin ([144] Evidenzlevel 4).
- Fosfomycin in Kombination mit einem ggf. über Antibiotika-Kombinationstestung ermittelten zweiten Antibiotikum (Ceftazidim, Meropenem, Piperacillin, Aminoglycosid, Colistin, evtl. Rifampicin) ([145], [146], [147] Evidenzlevel 4).

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

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

Empfehlungen

Nach Versagen der Initialtherapie sollten nach vorheriger Diagnostik bisher noch nicht verabreichte pseudomonaswirksame Medikamente eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

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

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

8.4. Hinsichtlich welcher möglichen Nebenwirkungen ist ein Monitoring erforderlich und wie häufig?

Intravenös verabreichte Antibiotika haben häufig nephrotoxische Nebenwirkungen, können jedoch auch das hepatobiliäre System beeinflussen. Das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen wird durch die bei Mukoviszidose grundsätzlich hohen Therapiedosen und häufig durchgeführten Maßnahmen verstärkt. Erschwerend kommen bereits vorhandene Veränderungen durch eine Hepatopathie, mögliche medikamentenassoziierte Nephropathie und hohe inflammatorische Aktivität, Blutbildveränderungen, Hypoproteinämie, etc. hinzu. In den Fachinformationen der einzelnen Medikamente werden grundsätzlich Empfehlungen zum Monitoring speziell der Leber- und Nierenfunktion, sowie des Blutbildes und Serum-Eiweiß angegeben. Empfehlungen zu welchem Zeitpunkt der Behandlung und wie häufig diese Kontrollen durchgeführt werden sollten, sind in der Literatur nicht beschrieben. Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen wird empfohlen. Speziell bei der Therapie mit Aminoglykosiden sollte eine Serumspiegel-Kontrolle erfolgen, sowohl Talspiegel als auch Spitzenspiegel können bestimmt werden. Ebenfalls bei Aminoglykosiden ist aufgrund der Ototoxizität eine Kontrolle des Hörvermögens vor Therapie, bei Symptomen und im Verlauf bei langfristiger, bzw. wiederholter Therapie empfohlen. Drugmonitoring im Speichel ist nicht geeignet ([140] Evidenzlevel 2). Generell sind bei Patient:innen mit CF - wie bei allen anderen Patient:innen auch - Pilzinfektionen, insbesondere oral und genital, sowie unspezifische gastrointestinale Symptome wie milde Übelkeit und Diarrhoe häufige Nebenwirkungen einer i.v. Antibiotikatherapie. Diese dürfen bei all der Komplexität der Patient:innen nicht übersehen werden und sollten regelmäßig erfragt und entsprechend therapiert werden. Entsprechendes gilt für eine mögliche Infektion durch *Clostridium difficile*.

Patient:innen mit Mukoviszidose zeigen im Verlauf häufig Überempfindlichkeiten und allergische Reaktionen ([148]; [149] Evidenzlevel 3). Diese treten häufig innerhalb der ersten 4 Tage der Therapie auf. Dementsprechend ist eine klinische Überwachung vor allem in diesem Zeitraum indiziert.

Empfehlungen:

Grundsätzlich sollten zum Monitoring der i.v. Therapie mit Antibiotika die Fachinformationen der entsprechenden Medikamente beachtet werden.

Empfehlungsgrad: B

Empfohlen wird eine Kontrolle der Leber- und Nierenfunktionswerte, von Gesamtprotein, Albumin und Blutbild. Der Zeitpunkt der Kontrolle ist nicht definiert; er sollte etwa 1 Woche nach Therapiebeginn festgelegt werden.

Empfehlungsgrad: B

Speziell bezüglich der Nierenfunktion kann anhand der erhobenen Werte eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Empfehlungsgrad: O

Bei Therapie mit Aminoglykosiden ist vor Therapiebeginn und dann eine jährliche Kontrolle des Hörvermögens und des Gleichgewichts empfohlen. Hier sollten aufgrund der hohen dosisabhängigen Nephro- und Ototoxizität auch Serumspiegel-Kontrollen durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: B

Spitzenspiegel sollen nach der dritten Infusion und Talspiegel sollen vor der dritten oder vierten Infusion bestimmt werden. Speziell bei Mukoviszidose soll anhand des Spitzenspiegels auch noch eine Dosisanpassung nach oben oder unten erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Statement:

Zum Monitoring von Medikamentenunverträglichkeiten ist die klinische Überwachung vor allem in den ersten vier Tagen wichtig, speziell bei Patient:innen mit vorbeschriebenen Reaktionen.

8.5. Wie sollte mit dem Auftreten von Unverträglichkeiten umgegangen werden?

Bei toxischen Medikamentennebenwirkungen muss eine Dosisanpassung oder ein Therapieabbruch je nach Klinik erfolgen. Medikamentenunverträglichkeiten sind bei Mukoviszidose-Patient:innen häufiger als bei anderen Patient:innen aufgrund der regelmäßigen und wiederholten Gabe ([150], [149] Evidenzlevel 3). Diese können IgE-vermittelte allergische Reaktionen sein, in der Mehrzahl der Fälle ist jedoch kein spezifisches IgE nachweisbar. Die Symptome treten meist in den ersten 4 Tagen nach Therapiebeginn auf. Sie reichen von Hauterscheinungen, wie Pruritus, Urtikaria und Exantheme über Drug-Fever, Bronchokonstriktion, neurologische, kardiologische und/oder gastrointestinale Symptome bis hin zum anaphylaktischen Schock. Eine Unterscheidung zwischen IgE-vermittelter und nicht-IgE-vermittelter Reaktion ist allein anhand der Schwere oder Art der Symptomatik nicht möglich. Beim Auftreten von Unverträglichkeiten soll je nach Art und Schweregrad entschieden werden, ob eine Fortführung der Therapie unter symptomatischen Maßnahmen (z.B. Antihistaminika-Gabe bei Pruritus) möglich ist oder ob die Therapie abgebrochen werden muss. Aufgrund der Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen bei teilweise fehlenden Therapie-Alternativen und prospektiv eher zunehmender Therapie-Notwendigkeit und -Intensität sollte die Durchführung einer Desensibilisierung ([150]; [151] Evidenzlevel 3) angedacht werden. Die hierzu durchgeführten Studien zeigen eine gute Erfolgsquote bei hoher Sicherheit.

Empfehlung

Bei Auftreten von Medikamentenunverträglichkeiten ist zwischen toxischen Nebenwirkungen und Überempfindlichkeitsreaktion, bzw. Medikamentenallergien zu unterscheiden. Bei toxischen Nebenwirkungen kann eine Dosisanpassung, eine Intervallverlängerung oder ein Therapieabbruch notwendig sein.

Bei milden bis moderaten Überempfindlichkeitsreaktionen sollten zunächst symptomatische Maßnahmen zum Einsatz kommen, bei schwereren

Reaktionen ist ein Therapieabbruch, sowie eine leitliniengerechte Therapie der Anaphylaxie notwendig. Vor Beginn einer neuerlichen Antibiotika-Therapie mit einem Antibiotikum, bei dem Überempfindlichkeiten aufgetreten sind, sollte die Möglichkeit einer Desensibilisierung/Toleranzinduktion erwogen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

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

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

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

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

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

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

Bei Patient:innen mit Mukoviszidose und chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion ist die Langzeittherapie mit Azithromycin aufgrund ihrer antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekte mit Verbesserung des FEV₁, Verringerung der Exazerbationsrate und Hemmung des Quorum sensing und der Biofilm-Bildung der Pseudomonaden etabliert. Die Therapiedauer in den durchgeführten Studien betrug sechs Monate, danach ist eine Reevaluierung der Therapie-Effekte empfohlen ([152] Evidenzlevel 1). Daten zu Auswirkungen einer Therapiepause während einer i.v. Antibiose liegen nicht vor. Eine Antagonisierung der bakteriziden Effekte von inhalativem Tobramycin durch Azithromycin wird beschrieben ([153] Evidenzlevel 1). In der Leitliniengruppe gab es keinen klaren Konsens zum Vorgehen, dementsprechend ist die Weiterführung einer Azithromycin-Therapie während einer i.v. Antibiose individuell zu entscheiden. Dafür

sprechen die Beibehaltung der Kontinuität in der Dauertherapie und die antiinflammatorische und immunmodulatorischen Effekte, welche die Wirkung der i.v. Antibiose eventuell noch unterstützen. Dagegen spricht die Kombination von Azithromycin mit Tobramycin, auch wenn die in der Literatur beschriebenen antagonisierenden Effekte sich auf inhalatives Tobramycin beziehen.

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

Die Empfehlung zur Kombination von inhalativen mit intravenös verabreichten Antibiotika wird in Frage 8.8 beschrieben.

Empfehlung:

Die Basistherapie bezüglich anderer bei Mukoviszidose betroffener Organsysteme ist weiterzuführen. Zur Unterstützung des positiven Effektes der i.v. antibiotischen Therapie sollte eine forcierte Sekretolyse bei gleichzeitig in Frequenz und Dauer intensivierter Physiotherapie durchgeführt werden. Eine vermehrte orale, enterale oder parenterale Energiezufuhr kann besonders bei pulmonalen Exazerbationen erwogen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: starker Konsens)

8.7. Wie lange sollte eine i.v. Antibiotikatherapie durchgeführt werden?

Die optimale Dauer einer i.v. -Antibiotikatherapie bei CF-Patient:innen ist nicht klar definiert. In den meisten Studien wird eine 14tägige Dauer angegeben ([70]; [154] Evidenzlevel 4, [155] Evidenzlevel 3). Es gibt aber auch Angaben zwischen mindestens 10 und bis zu 21 Tagen [156], [70] (s.o.). Eine längere Therapiedauer hingegen verursache unnötige Kosten und fördere die Häufigkeit von allergischen Reaktionen. Patient:innen mit multiresistenten Keimen benötigen im Einzelfall eine längere Therapiedauer [70] (s.o.).

Empfehlungen

Bei CF-Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine i.v. Antibiotikatherapie elektiv mindestens für 10, besser für 14 Tage durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Bei festgestellter Exazerbation soll die Dauer der i.v. Antibiotikatherapie 14 Tage betragen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patient:innen oder bei multiresistenten Keimen kann eine i.v. Antibiotikagabe bis zu 21 Tagen oder auch länger durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

8.8. Sollten i.v. Antibiotika mit inhalativen Antibiotika kombiniert werden?

Laut derzeitiger Studienlage erbringt die Kombination einer i.v. antibiotischen Therapie mit inhalativen Antibiotika keinen Benefit [70], [123]. Dennoch werden inhalative antibiotische Dauertherapien während einer i.v. Antibiose häufig weitergeführt. Speziell inhalative Aminoglykoside können die Nephrotoxizität der systemischen Therapie mit denselben noch verstärken. Als Nebenwirkung inhalativer Antibiotika kann eine verstärkte Bronchokonstriktion auftreten, die im Rahmen der Sekretolyse eher kontraproduktiv ist. Die Kombination intravenöser und inhalativer Antibiotika kann in Zusammenschau aller Daten nicht empfohlen werden, eine individuelle Entscheidung ist möglich.

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

Empfehlung

Die gleichzeitige inhalative und intravenöse Therapie mit dem gleichen Antibiotikum oder einem Antibiotikum aus der gleichen Wirkstoffklasse soll nicht durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Unterschiedliche Antibiotika können inhalativ und intravenös kombiniert werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Bezüglich der Kombination von i.v. verabreichten Antibiotika mit Azithromycin siehe Empfehlung 8.8.

Es gibt keine Evidenz, dass orale pseudomonaswirksame Antibiotika alleine oder in Kombination mit anderen Therapien bei akuten pulmonalen Infekt-Exazerbationen oder zur elektiven Therapie bei chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* besser oder schlechter wirken als andere Therapien. Die Basis für eine Entscheidung zur Kombination von oralen mit intravenös applizierten Antibiotika kann der Gesundheitszustand des Patient:innen, unerwünschte Nebenwirkungen der intravenösen Therapie und die Resistenztestung bilden [126] .

Empfehlung

Die zusätzliche Gabe oder die Weiterführung einer oralen pseudomonaswirksamen Antibiotikatherapie während einer i.v. Antibiose soll die besondere Situation des Patient:innen berücksichtigen und liegt im Ermessen der Ärztin/des Arztes.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

8.10. Wann soll eine i.v. Antibiotikatherapie stationär durchgeführt werden?

Vorteile einer stationär durchgeführten i.v. Antibiose gegenüber der ambulanten Therapie sind die besseren Möglichkeiten zur Überwachung des Patient:innen und Einleitung intensivierter supportiver Maßnahmen bezüglich Physiotherapie, Sekretolyse, Verbesserung des Ernährungsstatus und bei schwer kranken Patient:innen Sauerstoffgabe und nichtinvasive Beatmung bei akuten pulmonalen Exazerbationen.

In einer britischen Studie aus dem Jahr 2005 ([157] Evidenzlevel 4) wurde über ein Jahr hinweg die i.v. antibiotische Therapie im Krankenhaus mit der Heimtherapie verglichen. Die Patient:innen, welche stationär behandelt wurden, zeigten einen besseren FEV₁-Outcome als die ambulant behandelten Patient:innen. In einigen anderen älteren Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verbesserung der Lungenfunktion nach i.v. antibiotischer Therapie. Die Lebensqualität war jedoch ambulant größer als im Krankenhaus.

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

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

Empfehlung

Patient:innen mit schweren pulmonalen Exazerbationen sollen stationär behandelt werden. Dies gilt auch für Patient:innen mit Medikamenten-Unverträglichkeiten in der Anamnese, sowie Patient:innen bei denen weitere diagnostische Maßnahmen und Therapieanpassungen durchgeführt werden müssen (z.B. Einstellung Diabetes mellitus, Optimierung der Ernährungssituation, Beatmungseinstellung, Endoskopien). Bei allen Patient:innen, speziell bei Kindern, soll die häusliche und die soziale Situation besonders kritisch überprüft werden, um eine ambulante Therapie effektiv und sicher durchzuführen; im Zweifelsfall wird hier deutlich großzügiger die stationäre Aufnahme empfohlen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

8.11. Unter welchen Voraussetzungen und wie kann eine Antibiotikatherapie ambulant durchgeführt werden?

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

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

Empfehlung

Eine Antibiotikatherapie soll ambulant durchgeführt werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind:

-Patient: innen befinden sich in stabilem klinischen Zustand

-es liegen keine Unverträglichkeiten vor

-Patient: innen haben eine Unterstützung zu Hause; sie sind nicht alleine während der AB-Gaben oder es gibt eine Zusammenarbeit mit Apotheken bzw. Pflegediensten

-Patient: innen können kognitiv eine AB-Therapie ambulant zu Hause durchführen

-Patient: innen sind geschult im Umgang mit Medikamenten und Hygiene und können sich im Notfall melden

-Patient: innen sind einverstanden (Einwilligungserklärung)

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

9 Supportive Therapien – Erstnachweis

Definition der Supportiv-Therapie:

- Physiotherapie (PT): gemeint ist hier die PT mit altersgerechten für CF angepassten Techniken zur Sekret Drainage, Thoraxmobilisierung und Muskelkräftigung, insbesondere der Atemmuskulatur. Die PT wird in der Regel von Therapeut:innen mit entsprechender Qualifikation durchgeführt. Entscheidend ist die Anleitung von Eltern bzw. Patient: innen, damit die PT selbständig unter häuslichen Bedingungen täglich durchgeführt wird. Auch die Sporttherapie ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung und wird oft mit PT kombiniert.
- Inhalationstherapie als Trocken- und Feuchtinhalation: Voraussetzung für die erfolgreiche Inhalationstherapie ist das Vorhandensein des entsprechenden Equipments und die Schulung bezüglich richtiger Anwendung. Grundsätzlich gibt es die Feuchtinhalation über einen Druckvernebler bzw. mittels einer Ultraschallmembran. Weitere Techniken sind die Anwendung von Dosieraerosolen, in der Regel mit einer Inhalierhilfe (Spacer), und die Trockenpulverinhalation, jeweils mit herstellereigenen Devices.
- wichtige Medikamente zur Supportivtherapie sind Kochsalz-Lösungen in verschiedenen Konzentrationen (6%, 0,9%, sowie weitere), DNase, Zusätze mit Betamimetika oder Anticholinergika, Fertiglösungen mit Betamimetika, inhalativen Steroiden und ggf. Studienmedikamenten. Als Pulver stehen inhalative Steroide,

Betamimetika, Anticholinergika teils auch in Kombinationen zur Verfügung, für Erwachsene noch zusätzlich Mannitol.

- Zur PA-Therapie gehören inhalative Antibiotika als Fertiglösungen, Zusätze oder Pulver. Sie gehören nicht zur Supportivtherapie, werden aber oft damit gemischt bzw. gleichzeitig verwendet. Dabei muss beachtet werden, welche Lösungen und Zusätze miteinander vermischt werden können.

9.1 Sollte mit hypertoner Kochsalzlösung oder mit Dornase alfa inhaliert werden? Sollen Physiotherapie und Sport nach PA-Erstnachweis verändert werden?

Für die Leitlinie wurden Literaturrecherchen zu den Therapieoptionen „**hypertone Kochsalzlösung**“, **Dornase alfa** und **Physiotherapie** in Kombination mit PA-Erstnachweis durchgeführt; ebenso für Sport und PA. Arbeiten, die einen Zusammenhang dieser Therapieoptionen mit dem PA-Erstnachweis zeigen, konnten auch im Rahmen der Aktualisierung nicht identifiziert werden. Sowohl für die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung und Dornase alfa als auch für Physiotherapie und Sport gibt es *grundsätzlich* Belege für deren Wirksamkeit (Verbesserung der Lungenfunktion und/oder Reduktion der Exazerbationen und Steigerung der Lebensqualität) bei Patient:innen mit Mukoviszidose ([158] Evidenzlevel 1; [159] Evidenzlevel 2; [160, 161]; Leitlinie). Deshalb gehören diese Therapieoptionen bei Patient:innen mit Mukoviszidose zur Standardtherapie. Diese Standardtherapie wird in der vorliegenden Leitlinie nicht bewertet. Zur Vorbeugung von PA-Infektionen sind insbesondere bei der Physiotherapie, aber auch bei der Inhalationstherapie und der Durchführung von Sport, bestimmte Hygieneregeln zu beachten. Eine Empfehlung zur Infektionsprävention bei Mukoviszidose wurde im Januar 2012 veröffentlicht ([82] Leitlinie).

Empfehlungen

Unabhängig von einer Pseudomonas-Kolonisation soll eine Einzelfallentscheidung für oder gegen die Inhalation von Dornase alfa oder hypertoner Kochsalzlösung getroffen werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Unabhängig von einer Pseudomonas-Kolonisation soll möglichst früh nach der Diagnosestellung der CF mit Physiotherapie und altersabhängig auch mit Sport begonnen werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

10 Supportive Therapien - chron. PA

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

Die Supportivtherapie ist als Dauerbehandlung zu verstehen, die unabhängig von der jeweiligen bakteriellen Besiedlung der Atemwege stattfindet. Dabei hängt es vom Alter des Patient:innen und der Art bzw. Schwere der Symptomatik und von weiteren Kontextfaktoren ab, welche Supportivtherapie in welchem Ausmaß empfohlen bzw. durchgeführt wird. Grundsätzlich wird die Supportivtherapie bei chronischer Pseudomonas-Infektion weitergeführt. Aufgrund der zu erwartenden Zunahme der respiratorischen Symptome bei einer chronischen Pseudomonas-Infektion kann eine Anpassung der supportiven Therapie sinnvoll sein, beispielsweise in einer Erhöhung der Intensität und/oder Frequenz der Physiotherapie, der Trainingstherapie und des Sports, der psychologischen und sozialen Beratung oder in der Durchführung einer Rehabilitationsmaßnahme. Medikamentöse Anpassungen der supportiven Therapie, beispielsweise der Inhalationstherapie, können je nach Bedarf ebenfalls sinnvoll sein.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Die unter 10.1 genannten Faktoren des Krankheitsverlaufes bestimmen auch die Notwendigkeit zusätzlicher Therapieverfahren. Bis auf den Einsatz von adjuvanten Makroliden gibt es derzeit keine Evidenz für zusätzlich notwendige supportive Therapien aufgrund einer chronischen Pseudomonas-Infektion.

Statement:

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

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

Die Effektivität der Inhalation hypertoner Kochsalzlösung über einen längeren Zeitraum wurde nur für die Inhalation von 4 ml einer 7-prozentigen Lösung zweimal täglich belegt. Eine einmal tägliche Inhalation wurde bisher nicht systematisch evaluiert, wird aber in der Routine aus Gründen der Tolerabilität oder Praktikabilität teilweise praktiziert. Der Zeitpunkt der Inhalation spielt bzgl. der Effekte auf die Lungenfunktion wohl keine Rolle ([162] Evidenzlevel 1; [163] Evidenzlevel 1).

Die Inhalation von rhDNAse 2,5 ml bzw. 2.500 zweimal täglich hat in einer großen Studie keinen Vorteil gegenüber der einmal täglichen Gabe gezeigt ([164] Evidenzlevel 1). Die Fachinformationen für rhDNAse empfehlen entsprechend die täglich einmalige Inhalation von 2,5 ml bzw. 2.500 Einheiten.

Inhalatives Mannitol wurde in allen Studien mit zweimal täglich 400 mg inhaliert, was auch der Empfehlung der Fachinformation entspricht.

Für keine der genannten Substanzen konnten spezifische Arbeiten bzgl. eines Einsatzes bei chronischer Pseudomonas-Infektion gefunden werden. Für eine Anpassung von Dosierung oder Häufigkeit der Inhalation bei chronischer Pseudomonas-Infektion kann derzeit keine Evidenz gefunden werden.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

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

Empfehlungsgrad: O
(Konsensstärke: Konsens)

10.4 Gibt es eine Indikation für Acetylcystein (inhalativ, oral oder i.v.) bei chronischer Pseudomonas-Infektion?

Acetylcystein oral wurde in mehreren randomisierten Studien ([165] Evidenzlevel 1, [166], Evidenzlevel 2) bei Mukoviszidose auf seine Effekte u.a. bzgl. der Lungenfunktion getestet. Während Duijvestijn et al. 1999 ([167] Evidenzlevel 2) in ihrem systematischen Review noch schlossen,

dass es keine Belege für positive Effekte von Acetylcystein (inhalativ oder oral) auf die Lungenfunktion gibt, berichteten Conrad et al. 2015 ([165] Evidenzlevel 1) in einer Phase IIB-Studie zu den Effekten von Acetylcystein 900 mg oral täglich im Vergleich zu Placebo einen signifikanten positiven Effekt einer 6-monatigen Therapie auf die FEV1. In einer weiteren kleinen randomisierten Studie speziell an Patient:innen mit einer chronischen PA-Infektion zeigte sich in einer Untergruppe von Patient:innen mit einer Peak Expiratory Flow Rate <70% ein positiver Effekt von Acetylcystein 600-800 mg täglich oral auf die FEV1, jedoch nicht in der Gesamtgruppe aller untersuchter Patient:innen ([166] Evidenzlevel 2). In einem aktuellen Cochrane Review schlussfolgerten die Autoren, dass mehr Studien erforderlich sind, um die Wirkung von Antioxidantien bei Mukoviszidose sicher beurteilen zu können [168] Evidenzlevel 1. Die Gabe von Acetylcystein selbst in hohen Dosen erscheint jedoch sicher ([169] Evidenzlevel 4).

Empfehlung

Die Gabe von Acetylcystein oral kann bei Mukoviszidose unabhängig von einer *Pseudomonas*-Infektion erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

In einem systematischen Review wurden keine signifikanten Effekte inhalativer Steroide auf die pulmonale Inflammation oder den Krankheitsverlauf (Lungenfunktion, körperliche Leistungsfähigkeit, Exazerbationen) bei Mukoviszidose beschrieben ([170] Evidenzlevel 2). In einer großen kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass das Sistieren einer inhalativen Steroidtherapie keinen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf (Exazerbationsrate, Lungenfunktion, Gebrauch von Beta-2-Mimetika) hat ([171] Evidenzlevel 1). Die Wirksamkeit einer inhalativen Steroidtherapie kann somit im Umkehrschluss nicht belegt werden.

Für systemische (orale) Langzeit-Kortikosteroide (Prednisolon-Äquivalent 1 mg/kg KG über >30 Tage) konnte eine Verlangsamung der Progression der Lungenerkrankung gezeigt werden, mit einer signifikanten Verbesserung des FEV1 nach zwei und vier Jahren ([172] Evidenzlevel 1). Allerdings wurde auch eine Wachstumsverzögerung in der Verumgruppe gegenüber Placebo festgestellt. Bei dem Einsatz von systemischen Langzeit-Steroiden sollten deshalb Nutzen und Risiko abgewogen werden.

Verfügbare Daten von Studien mit Ibuprofen bei Mukoviszidose konnten einen verringerten jährlichen Lungenfunktionsverlust nachweisen ([173] Evidenzlevel 1). Eine Studie mit hochdosiertem Ibuprofen konnte zudem eine Reduktion von intravenösen Antibiotika sowie verbessertem Ernährungsstatus und pulmonalem Status zeigen ([173] Evidenzlevel 1). Zur Erreichung des protektiven Effektes waren Peak-Plasmakonzentrationen von 50 - 100 mg/l notwendig, während der für andere Krankheitsbilder übliche Therapiebereich unter 50 mg/l liegt. Bei diesen Plasmakonzentrationen wurden keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Eine Steuerung der Wirkstoffkonzentration im Blut mittels regelmäßiger Spiegelbestimmung ist notwendig (toxische Wirkung >200 mg/l).

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

Empfehlungen

Inhalative Kortikosteroide sollen zur supportiven Behandlung einer chronischen Pseudomonas-Infektion nicht eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

Eine langfristige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden soll für die supportive Behandlung einer chronischen Pseudomonas-Infektion nicht eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

10.6 Welchen Stellenwert haben Betamimetika und Anticholinergika bei chronischer Pseudomonas-Infektion?

Betamimetika und Anticholinergika können bei bronchialer Hyperreagibilität im Rahmen einer Mukoviszidose sowohl kurz- als auch langfristig wirksam sein ([174] Evidenzlevel 2). In wie weit jedoch eine bronchiale

Hyperreagibilität bei einer chronischen Pseudomonas-Besiedlung gehäuft auftritt, ist nicht ausreichend belegt, auch wenn es Beobachtungen gibt, die dies andeuten ([175] Evidenzlevel 3). Weiterhin können Betamimetika und Anticholinergika bei empfindlichen Menschen einer Bronchokonstriktion durch inhalative Therapien (Antibiotika, hypertone Kochsalzlösung) vorbeugen ([176] Evidenzlevel 2). Systematische Untersuchungen bei Mukoviszidose, die den protektiven Effekt zwischen den einzelnen Wirkstoffen vergleichen, gibt es nicht. Bei Asthma bronchiale zeigten sich β 2-Mimetika als effektiver als Ipratropiumbromid [177]. Die verfügbare Evidenz ist jedoch zu gering, um grundsätzlich für alle Patient:innen eine Therapie mit den genannten Substanzen zu empfehlen oder davon abzuraten ([178] Evidenzlevel 1). Eine Evidenz für einen positiven Effekt langwirksamer β 2-Mimetika oder Anticholinergika auf die Entwicklung von Lungenfunktion, Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse wurde nicht gefunden ([179] Evidenzlevel 1). Spezifische Untersuchungen zum Stellenwert von Betamimetika und Anticholinergika bei Patient:innen mit chronischer Pseudomonas-Besiedlung im Vergleich zu pseudomonasfreien Patient:innen konnten nicht gefunden werden.

Empfehlungen

Bei Patient:innen mit bronchialer Konstriktion in Folge einer Inhalationstherapie mit z.B. Antibiotika sollen bevorzugt kurzwirksame Betamimetika vorbeugend 10-15 Minuten vor der Therapie inhaliert werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Bei Unverträglichkeit von Betamimetika sollte die Gabe von Anticholinergika erfolgen.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

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

Die Wirksamkeit von Azithromycin wurde in einer Reihe von kontrollierten Studien gezeigt ([152] Evidenzlevel 1). So verbessert Azithromycin die FEV1 über einen Zeitraum von sechs Monaten signifikant und reduziert die Exazerbationsrate, den Antibiotikaverbrauch sowie die pulmonalen Symptome. Ebenso konnte eine Verringerung von *Staphylococcus aureus* in Sputumkulturen festgestellt werden, allerdings auf Kosten einer generell erhöhten Makrolid-Resistenz. Die Verbesserung der Lungenfunktion war deutlich ausgeprägter bei Patient:innen mit chronischer Pseudomonas-Besiedlung im Vergleich zu pseudomonasfreien Patient:innen; gleiches gilt für die Exazerbationsrate, die Anzahl der Hospitalisierungen sowie den

systemischen Antibiotikabedarf ([180] Evidenzlevel 1). Eine verminderte Wirksamkeit von gleichzeitigem inhalativen Tobramycin [153] konnte bzgl. des Verlaufs der Lungenfunktion in einer aktuellen großen retrospektiven Registeranalyse nicht bestätigt werden ([181] Evidenzlevel 3). Die Nebenwirkungsrate (respiratorisch und gastrointestinal) unterschied sich nicht signifikant von der Placebo-Gruppe.

Bzgl. der Dosierung gibt es derzeit noch keinen Konsens. Aktuell ist eine dreimal wöchentliche Gabe von 250 mg bzw. 500 mg pro Tag – abhängig vom Körpergewicht über oder unter 50 kg – empfohlen. Eine erste Studie konnte für eine einmal wöchentliche Gabe ebenfalls eine Reduktion der pulmonalen Inflammation und eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen, jedoch keine Reduktion des kontinuierlichen Verlustes an Lungenfunktion ([182] Evidenzlevel 3). Eine weitere Arbeit konnte keinen klinischen, lungenfunktionellen oder mikrobiologischen Unterschied zwischen einer täglichen Dosis von 5 mg/kg und 15 mg/kg zeigen, wobei sich die pulmonale Exazerbationsrate in beiden Gruppen nach Sistieren der Azithromycintherapie erhöhte ([183] Evidenzlevel 3).

Einzelne Studien, welche eine erhöhte Prävalenz von Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien ([184] Evidenzlevel 4) suggerieren, bedürfen einer weiteren wissenschaftlichen Überprüfung. Zudem ist eine allgemeine Zunahme von Makrolid-Resistenz zu beobachten, was ggf. zu einer Neubewertung des Einsatzes von Makroliden führen kann. Wenngleich es erste präklinische Studien zur Wirksamkeit von Clarithromycin auf die *Pseudomonas*-Aktivität gibt ([185] Evidenzlevel 4), liegt derzeit für Clarithromycin und andere Makrolide noch keine ausreichende Evidenz vor, um einen Einsatz bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion generell zu empfehlen.

In Assoziation zu einer 5-tägigen Azithromycintherapie bei nicht an Mukoviszidose erkrankten Menschen wurde eine leicht erhöhte Rate an kardiovaskulär bedingten Todesfällen berichtet ([186] Evidenzlevel 3). Aufgrund des Risikos potentiell tödlicher Arrhythmien im Rahmen von QT-Verlängerungen und Torsades de pointes Tachykardien hat die FDA eine entsprechende Warnung ausgesprochen. In einer retrospektiven Analyse an 72 Erwachsenen mit Mukoviszidose wurden jedoch keine solche Arrhythmien beobachtet ([187] Evidenzlevel 3). Trotzdem sollte besondere Vorsicht beim Einsatz von Azithromycin bei Patient:innen mit vorbestehender QT-Verlängerung und/oder anderen QT-verlängernden Medikamenten herrschen.

Empfehlung

Azithromycin kann als Therapie bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion eingesetzt werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Es gibt grundsätzliche Belege zur Wirksamkeit von Physiotherapie bei Mukoviszidose; eine regelmäßige Anwendung von Techniken der Atemphysiotherapie auch zur Sekret-Clearance ist empfohlen ([188] Evidenzlevel 2). Allerdings liegt aktuell keine Evidenz zur Anpassung der physiotherapeutischen Maßnahmen im Falle einer chronischen Pseudomonas-Infektion vor. Die Auswahl und Intensität der physiotherapeutischen Techniken richtet sich primär nach dem Alter des Patient:innen und dem klinischen Befund. Bei Patient:innen mit chronischer Pseudomonas-Infektion ist grundsätzlich mit einer Zunahme der respiratorischen Krankheitssymptome zu rechnen (Sekret, Husten). Somit kann eine Intensivierung (Frequenz, Intensität) von physiotherapeutischen Maßnahmen sinnvoll sein.

Empfehlung

Eine Intensivierung der Frequenz und der Intensität der physiotherapeutischen Maßnahmen sollte bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion abhängig vom klinischen Zustand erfolgen.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Mehrere kontrollierte Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität und Sport für alle Menschen mit Mukoviszidose sinnvoll sind ([189] [190]; [191] Evidenzlevel 1). Evidenz, dass bei einer chronischen Pseudomonas-Besiedlung die Aktivität angepasst werden sollte, gibt es jedoch nicht, wobei bisher keine entsprechenden Studien durchgeführt wurden. Allerdings kann der Nachweis einer Pseudomonas-Kolonisation bzw. Infektion zum Anlass genommen werden, das aktuelle Bewegungsverhalten zu hinterfragen und ggf. zu steigern.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Die stationäre Rehabilitation von Patient:innen mit Mukoviszidose ist in Deutschland für alle Altersgruppen etabliert. Sie bietet multidisziplinäre Programme, welche die Stabilisierung der Erkrankung und die Wiederherstellung der sozialen Teilhabe zum Ziel haben. Für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene konnten positive Effekte auf die Lebensqualität, die Symptome, die Lungenfunktion, die körperliche Leistungsfähigkeit und das Körpergewicht nachgewiesen werden ([192] Evidenzlevel 2; [193] Evidenzlevel 4). Diese Effekte lassen sich auch für Patient:innen mit chronischer Pseudomonas-Infektion nachweisen. Wenngleich der Einfluss von Rehabilitation auf die pulmonale Entzündung und die Keimsituation nicht endgültig geklärt ist, so gibt es somit ausreichend Evidenz, dass sich stationäre Rehabilitationsprogramme für Patient:innen mit chronischer Pseudomonas-Infektion positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken. Für ambulante multimodale Rehabilitationsverfahren gibt es für Mukoviszidose weder Evidenz noch Erfahrung in Deutschland. Allerdings sind Komponenten einer multimodalen Rehabilitation wie die Atemphysiotherapie und medizinische Trainingstherapie unabhängig von einer Pseudomonas-Infektion ambulant möglich und sinnvoll (siehe oben).

Empfehlung

Eine stationäre Rehabilitation kann bei chronischer Pseudomonas-Infektion erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Psychologische und soziale Beratungen sind Bestandteil der interdisziplinären supportiven Therapie bei Mukoviszidose. Evidenz zu Anpassung der Inhalte oder der Frequenz der Beratungen existiert derzeit nicht. Grundsätzlich kann die Diagnose einer chronischen Pseudomonas-Infektion mit einer psychosozialen Belastungssituation einhergehen. Eine regelmäßige Evaluierung des Beratungsbedarfes erscheint deshalb sinnvoll. Bzgl. der psychischen Situation werden hierzu u.a. auch validierte Fragebögen (GAD-7, PHQ-9) international empfohlen [194].

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Die Ernährungstherapie bzw. -beratung ist unabhängig von der *Pseudomonas*-Besiedlung wichtig und richtet sich nach dem BMI, dem PI-Status, einen eventuellen CFRD und anderen Faktoren. Aufgrund einer chronischen *Pseudomonas*-Infektion kann es jedoch zu einem Fortschreiten der Lungenerkrankung mit vermehrter Atemarbeit und daraus resultierendem vermehrtem Energiebedarf kommen. Zudem kann durch eine notwendige Intensivierung der antibiotischen Therapie die CF-bedingte Malresorption gefördert werden. Wenn es im Rahmen der *Pseudomonas*-Dauerbesiedlung bzw. der damit verbundenen Therapie zu relevanten Änderungen des Ernährungsstatus kommt, ist eine zeitnahe erneute Evaluation und Beratung sowie ggf. der (angepasste) Einsatz hochkalorischer Zusatznahrung nötig.

Zu Nahrungsergänzungsmitteln existieren keine Daten, die eine Empfehlung rechtfertigen.

Während einer oralen oder intravenösen *pseudomonas*wirksamen antibiotischen Therapie kann es zu gastrointestinalen Symptomen kommen. Probiotika können einen positiven Effekt auf die Darmflora bei Mukoviszidose haben ([188] Evidenzlevel 2). Bzgl. der Wirksamkeit von Probiotika bei einer Antibiotika-assoziierten Verdauungsproblematik bei Mukoviszidose gibt es jedoch keine kontrollierten Studien. Damit kann in Einzelfällen der Versuch einer Probiotika-Therapie bei gastrointestinalen Symptomen im Rahmen einer *pseudomonas*wirksamen oralen oder intravenösen Antibiotikatherapie gerechtfertigt sein.

Empfehlung

Eine spezifische Anpassung der Ernährung inkl. Nahrungsergänzungsmitteln kann bei chronischer *Pseudomonas*-Infektion, unter anderem in Abhängigkeit vom Ernährungszustand, individuell erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

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

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

Die Therapie mit CFTR-Modulatoren erfolgt unabhängig vom Pseudomonas-Status. Sie sollte evaluiert und bezüglich der individuellen Wirksamkeit überprüft sein. Eine solche Therapie sollte nicht unterbrochen oder wesentlich modifiziert werden. Eine wesentliche Interaktion mit der Pseudomonas-Suppressionstherapie ist bei den aktuellen CFTR-Modulatoren nicht zu erwarten. Ein plötzliches Absetzen kann zu einer erheblichen klinischen Verschlechterung führen. Medikament-Interaktionen sind mit den gängigen Therapien zur Suppressionstherapie unwahrscheinlich.

Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

10.14 Welchen Stellenwert haben komplementäre Therapieverfahren bei chronischer Pseudomonas-Infektion?

Komplementäre Therapieverfahren sind heterogen und werden in Einzelfällen von Patient:innen mit Mukoviszidose auf individueller Therapiebasis eingesetzt. Derzeit fehlt jegliche Evidenz zur Wirksamkeit solcher Verfahren bei Mukoviszidose generell und bei einer chronischen Pseudomonas-Infektion. Es gibt derzeit keine Hinweise, dass der Einsatz komplementärer Therapieverfahren bei chronischer Pseudomonas-Infektion

sinnvoll ist. Der Einsatz solcher Verfahren ist deshalb der individuellen Therapie vorbehalten und kann nicht grundlegend empfohlen werden.

Adjuvante antimikrobielle Therapien, welche im weitesten Sinne zu den komplementären Therapieverfahren gezählt werden können, wurden in wenigen Studien bei Mukoviszidose untersucht. Bisher konnten keine Belege gefunden werden, dass Beta-Carotene, Knoblauch, Zink oder KB001 einen positiven Effekt in Bezug auf die Lungenfunktion, die Exazerbationsrate oder die Lebensqualität besitzen ([195] Evidenzlevel 4).

Empfehlungen

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

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Komplementäre Therapieverfahren können für die alleinige Behandlung der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

11 Obere Atemwege

11.1 Welchen Stellenwert hat der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in den oberen Atemwegen (OAW)?

Bei Patient:innen mit CF sind die oberen Atemwege und Nasennebenhöhlen (NNH) ein Ort der Erst- und Dauerbesiedlung mit Problemkeimen wie *P. aeruginosa*. Dabei unterscheidet sich das Besiedlungsmuster in beiden Atemwegsetagen in frühen Besiedlungsphasen ([196] Evidenzlevel 3). Über die Jahre gleicht es sich an, so dass bei chronischer P.a. Besiedlung der OAW der Problemkeim zu 96% auch in den unteren Atemwegen gefunden wurde ([11] Evidenzlevel 2, [197] Evidenzlevel 2, [198], [199]). In Biofilmen in den NNH kommt es zur immunologischen Anpassung und Diversifizierung der Pseudomonaden vor dem möglichen Absiedeln in die Lunge ([200, 201] Evidenzlevel 2). Auch hier werden mukoide Wuchsformen nachgewiesen und wir erwarten, dass eine Eradikation v.a. vor der Änderung des Phänotyps möglich ist, so dass eine rechtzeitige Erfassung des Keims in diesem Habitat angestrebt werden sollte.

Weiterhin persistiert der Problemkeim nach Transplantation einer pseudomonasfreien Lunge in den OAW. Von hier aus kommt es in der Regel zur abtropfenden Neubesiedlung in das Transplantatorgan, mit vermuteter

Bedeutung für Entzündung und Abstoßungsreaktionen ([202, 203] Evidenzlevel 2).

Ähnlich zahnärztlichen Behandlungen stellen HNO-Operationen besondere Risikofelder zur Akquisition von *P. aeruginosa* dar ([204] Evidenzlevel 4).

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

Es gibt keine abschließende Evidenz über die notwendige Häufigkeit der Untersuchung der mikrobiologischen Besiedlung der OAW bei CF. Dem Risiko, eine Erstbesiedlung der oberen Atemwege zu übersehen, stehen der Aufwand und die Kosten einer zusätzlichen mikrobiologischen Untersuchung gegenüber.

Während einige Autoren das nasale Filtersystem als regelhaften Ort einer *P.a.*-Erstbesiedlung postulierten ([200] Evidenzlevel 2) sind eher die UAW primär besiedelt ([199] Abstract). Die regelmäßige Beteiligung der OAW mit Verlegung durch Schleimhautschwellung, Sekrete und Polypen wird aber auch Relevanz haben, wenn Mundatmung resultiert und das nasale Filtersystem umgangen wird.

Wenn der Problemkeim erstmals im Atemwegssystem nachgewiesen wurde, besteht dagegen ein erhebliches Risiko, dass er sich auch in der Nische der oberen Atemwege hält ([199] Abstract). Daher ist spätestens nach Erstnachweis von *P.aeruginosa* eine regelmäßige Kontrolle der OAW Besiedlung erforderlich. Dies ist zusätzlich wichtig, wenn eine primäre Eradikation nicht erfolgreich ist ([205] Evidenzlevel 5).

Empfehlung

Bei Erstnachweis mit *P.aeruginosa* und ggf. nach Beendigung der Eradikationstherapie soll auch eine mikrobiologische Untersuchung der oberen Atemwege (nasale Proben) erfolgen, um eine Besiedlung/Persistenz in diesem Segment zu erkennen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

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

Zur nicht-invasiven Erfassung der Keimbefestigung in den OAW eignet sich besonders die nasale Lavage (NL) z.B. mit 2x 10 ml isotoner Saline in jede Nasenseite ([11, 206] Evidenzlevel 2 ; (s. auch Trainings-Video im Attachment zu [206] Evidenzlevel 3)). Bei kleineren Kindern kann mit einem Nasenvernebler ab dem zweiten Lebensjahr Material für die MiBi aus den OAW lavagiert werden ([207] Posterabstract) oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (z.B. mit Urethral-Abstrich-Tupfern), mit Ausrichtung zum

mittleren Nasengang .

Empfehlung

Nasale Proben sollen durch Nasenspülungen (1-2 x 10 ml NaCl 0,9%ig) gewonnen werden. Wenn das nicht möglich ist, soll ein tiefer Nasenabstrich erfolgen. Im Rahmen von HNO-Operationen soll Material aus oberen und unteren Atemwegen für die mikrobiologische Analyse gewonnen werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

11.4 Wie sollte die Therapie durchgeführt werden? Wie sollten Medikamente in den OAW appliziert werden?

Vergleichende Studien für verschiedene Optionen der Behandlung einer sinunasalen PA-Besiedlung liegen nicht vor ([208] Evidenzlevel 2).

Wichtig ist, dass systemisch (oral oder intravenös) verabreichte Antibiotika die Nasennebenhöhlen unzureichend oder verzögert erreichen ([209] Evidenzlevel 2). Weiterhin gelangen konventionelle Aerosole nicht ohne operative Erweiterung der Sinus-Ostien in NNH ([210] Evidenzlevel 2). Aber auch nach einer solchen Intervention wurden die NNH nicht vollständig erreicht, wie aktuelle szintigraphische Studien zeigen ([197] Evidenzlevel 2).

Es gibt Zentren, [211, 212] die eine primäre chirurgische Erweiterung der Sinus-Ostien und Lavagen mit Saline und Colistin oder Tobramycin propagierten, um eine Problemkeimbesiedlung der OAW zu sanieren. Wegen Persistenz des CFTR-Defektes in der Nebenhöhlenschleimhaut kommt es jedoch häufig zu Rezidiven. Außerdem implizieren HNO-Operationen Risiken einer Keimakquisition ([204] Evidenzlevel 4).

Vibrierende Aerosole können mit entsprechenden Inhaliergeräten die NNH erreichen wie in vivo Depositionsstudien bestätigten ([213] Evidenzlevel 2), soweit noch eine Nasenpassage besteht.

Empfehlung

Zur Eradikation von *P. aeruginosa* aus den oberen Atemwegen sollte ab dem Schulalter nach entsprechender Schulung mit Antibiotika Aerosol lokal therapiert werden, idealerweise mit einem geeigneten Applikationsgerät, das eine hohe Deposition erzeugt.

Empfehlungsgrad: B

(Konsensstärke: Konsens)

11.5 Welche Medikamente sollen verwendet werden?

Berichte einer Eradikation von isoliert in den OAW oder in beiden Etagen erfasste Pseudomonaden mit sinunasaler vibrierender Inhalation von

Antibiotika wie Tobramycin, Colistin oder Aztreonamlysin wurden publiziert ([198, 214, 215] Evidenzlevel 4,2, 1).

Die alleinige Antibiotika-Inhalation über den Mund zur Pseudomonas-Eradikation aus dem Atemwegssystem birgt das Risiko einer Erreger-Persistenz in den OAW und NNH. Es ist denkbar, dass eine bronchiale Eradikation erreicht wird, aber in den NNH durch niedrige Blutspiegel des inhalierten Medikaments Pathogene selektiert werden. Entsprechend kann eine Resistenzentwicklung erfolgen sowie nach Abschluss der Antibiotikatherapie eine Neubesiedlung der Lunge aus den OAW (postnasal drip).

Empfehlung

Die für die pulmonale Inhalation zugelassenen Antibiotika sollten für die nasale Applikation verwendet werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

11.6 Welchen Stellenwert hat die supportive Therapie?

Die Nasenspülung mit 250 ml isotoner oder leicht hypertoner Saline ist Standard zur Entfernung von Sekret und Krusten aus den OAW. Die Nasennebenhöhlen werden hiermit jedoch nach szintigraphischen Studien auch nach operativer Erweiterung nicht vollständig erreicht ([197] Evidenzlevel 2). Daneben ist die vibrierende Inhalation mit Dornase alfa oder hypertoner Saline möglich.

Wie bei Inhalationssystemen ist hier die Hygiene entscheidend, um die Einschleppung von Problemkeimen im Rahmen von therapeutischen Maßnahmen zu verhindern.

Empfehlung

Therapeutische Nasenspülungen (ca. 250 ml NaCl 0,9%) sollen zur Entfernung von Sekret und Krusten eingesetzt werden.

Bei der supportiven Therapie mit Nasenspülungen und sinonasaler Inhalation soll auf die hygienische Aufarbeitung der Hilfsmittel und Inhalationssysteme geachtet werden

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

11.7 Welche Indikationen gibt es für ein chirurgisches Vorgehen?

Grundlegend besteht in den meisten Zentren Konsens, dass chirurgisch vorgegangen wird, wenn konservative Ansätze nicht erfolgreich waren. In Kopenhagen wird primär chirurgisch interveniert, auch mit dem Ziel, Risiken

einer P.a. Besiedlung zu mindern. Nach unserer Einschätzung wird dieses Ziel mit erreicht, indem die Patient:innen dort perioperativ eine zweiwöchige i.v.-Antibiose erhalten und im Anschluss über 6 (-12) Monate Nasenspülungen mit 3 Mio Colistin erhalten.

Ein chirurgisches Vorgehen ohne eine konsequente Antibiotikatherapie ist eher als Risiko für eine Keim-Akquisition zu werten ([204] Evidenzlevel 4) und wird weder den CFTR-Defekt, noch den Problemkeim aus den OAW entfernen.

Die Keim-Eradikation durch operative Maßnahmen ist nicht möglich, sie impliziert Risiken zur Keim-Akquisition. In Kombination mit supportiven Maßnahmen und Antibiotikagaben (s.u.) kann eine indizierte HNO-Operation hilfreich sein, auch für eine Eradikation. Die Operation soll die Medikamentendeposition und die Wiederbelüftung wieder verbessern.

Empfehlung

Für die chronische Rhinosinusitis bei CF sollte ein chirurgisches Vorgehen erfolgen, wenn die konservativen Maßnahmen ausgeschöpft sind und der Leidensdruck hoch ist. Das Ziel der Operation ist die Beseitigung der Obstruktion z.B. durch Polyposis.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

11.8 Wie sollte die konservative Therapie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs der OAW erfolgen?

Es wurden bisher kein Konsensus zur konservativen perioperativen Versorgung von CF Patient:innen rund um eine HNO OP definiert.

Wichtig sind folgende Aspekte [204]:

1. Auch schon im HNO-Warteraum bestehen erhöhte Risiken einer P.a. Akquisition (Tracheostomie- und Otitis-Externa Patient:innen weisen **zu hohen Anteilen eine P.a. Besiedlung auf...**)
-> Segregation erforderlich
2. Intraoperativ bestehen Risiken bei Spülungen/Bohren/Shaven sowie im Rahmen der Anästhesie (Intubation/Katheter/**Absaugungen...**)
-> **Spülflüssigkeit/Rhinoskope... mit niedrigem P.a.-Risiko**
3. Postoperativ besteht eine zusätzlich durch Krusten, Sekrete und abgetragene Flimmerepitelien verstärkte Clearance-Störung

Daher besteht eine erhöhte Notwendigkeit von mikrobiologischen Analysen zur Erfassung einer neuen P.a.-Besiedlung.

Empfehlungen:

Zur Entfernung von Krusten und Sekreten können nasale Lavagen erfolgen (in der Regel mit 250 ml isotoner oder leicht gepufferter Kochsalzlösung).

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

Zur Verlaufskontrolle sollten HNO-Vorstellungen erfolgen, um ggf. die Notwendigkeit einer chirurgischen Nachsorge zu evaluieren.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

Zur Rezidivprophylaxe sollten topische Steroide als Nasenspray über wenigstens 3 Monate postoperativ genutzt werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

Mukolytische Substanzen (hypertone Saline oder Dornase alfa) und Antibiotika bei entsprechendem Keimnachweis können als vibrierende Aerosole in die Nasennebenhöhlen appliziert werden.

Empfehlungsgrad: 0
(Konsensstärke: Konsens)

11.9 Antibiotische Therapie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs.

Empfehlung:

Die Antibiotikagabe sollte sich an dem präoperativ bekannten Keimspektrum der Patient:innen orientieren und an Hand der postoperativen mikrobiologischen Befunde angepasst werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

12 Radiologie

12.1 Wann sollte eine bildgebende Diagnostik erfolgen? Wie oft? Verlauf?

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

Schnittbildgebende Verfahren (CT und MRT) sind sensitiver für eine Verschlechterung der Lungenerkrankung als die Lungenfunktionsprüfung ([216]; [217] Evidenzlevel 4, 3). Zudem sind CT und MRT auch sensitiver als der Röntgenthorax in der Erfassung struktureller Lungenveränderungen ([218] Evidenzlevel 3). Infektionen, und insbesondere die *Pseudomonas*

aeruginosa-Infektion, sind mit einer erhöhten Rate an strukturellen Lungenschädigungen (Bronchiektasen) bei Kleinkindern assoziiert ([219] Evidenzlevel 2).

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

Zur Sonografie der Lunge bei CF gibt es keine ausreichende Evidenz. Einzelerfahrungen beschreiben den Point of Care Ultrasound (POCUS) der Lunge als möglich, um die Exazerbation von pneumonischen Infiltraten mit Konsolidierungen zu dokumentieren und im Verlauf zu beurteilen ([220] Evidenzlevel 4). Das gilt aber nur für periphere, der Sonografie zugängliche Anteile der Lunge. Bei entsprechender Expertise kann die Sonografie insbesondere für Verlaufsuntersuchungen eingesetzt werden.

Die CT stellt den Goldstandard für die Darstellung des Lungenparenchyms und der Atemwege dar. Die Vorteile einer 3D Akquisition überwiegen den röntgenstrahlensparenden Algorithmus des sequentiellen CT. Die hohe Ortsauflösung erlaubt eine Darstellung bis weit in die Peripherie. Neben einer visuellen Auswertung erlauben die Datensätze eine (noch nicht klinisch etablierte) computerisierte Quantifizierung (Computer-aided diagnosis). Zudem erlauben sie eine sehr gute Verlaufsbeurteilung. Im Vergleich zur Projektionsradiographie ist die Strahlenexposition höher, was aber durch die erheblich bessere diagnostische Genauigkeit kompensiert wird. Da die Darstellung des Lungenparenchyms/Atemwege im Fokus steht, können Niedrigdosisprotolle verwendet werden ([221] Evidenzlevel 2). Die multizentrische Studie von Kuo et al. schlägt altersabhängige CTDI_{vol} Werte vor: unter 1 Jahr 0,6, unter 5 Jahre 1,0 und für Jugendliche 2,2 mGy ([222] nicht bewertet – Standardisierung von CT-Untersuchungen). In Abhängigkeit vom Alter des Kindes erfolgt die Untersuchung gegebenenfalls in Narkose oder Sedierung. Eine softwareseitige automatische Dosismodulation in der x- und z-Achse sowie zusätzliche Dosisminimierung im ventralen Bereich für die besonders strahlensensiblen Organe wie Schilddrüse und Brustdrüse wird empfohlen. Die Dokumentation sollte neben den axialen Schichten mindestens in koronarer und/oder sagittaler Reformatierung erfolgen.

Die MRT stellt eine strahlenfreie Alternative zur CT dar, bei geringerer Ortsauflösung der Lungenstruktur und deutlich längerer Untersuchungszeit (ca. 15 – 30 min). Die MRT bietet allerdings den Vorteil einer funktionellen

Bildgebung wie Ventilation und Perfusion, mittlerweile auch ohne Einsatz eines Kontrastmittels oder inhalativer Gase ([218] Evidenzlevel 3). Auch wenn die MRT-Technik generell weit verbreitet ist, sollte aktuell die MRT der Lunge an speziellen Zentren mit ausreichender Expertise erfolgen. Das Untersuchungsprotokoll sollte (immer in axialer und koronarer Orientierung) eine hochaufgelöste T2w (z.B. TSE), eine T1w (z.B. UTE oder VIBE), und je nach Verfügbarkeit funktionelle Sequenzen zur Ventilations- und Perfusionsmessung enthalten. Die T2w Messungen können dabei in freier Atmung mit Atemgating akquiriert werden.

Empfehlungen:

Bei Erstdiagnose einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine Schnittbildgebung des Thorax in Abhängigkeit vom klinischen Zustand erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Weitere Schnittbildgebung soll in Abhängigkeit vom langfristigen klinischen Verlauf erwogen werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Die Beteiligung einschließlich Infektionen der oberen Atemwege/Nasennebenhöhlen bei Mukoviszidose kann die Infektion der unteren Atemwege modifizieren ([11]; Evidenzlevel 2, [223] Evidenzlevel 3). Die bildgebenden Befunde der Nasennebenhöhlen (NNH) sind nicht spezifisch für einen *Pseudomonas*-Befall bzw. ist die Korrelation der NNH-Veränderungen mit dem Infektionsstatus noch nicht ausreichend untersucht. Sie sollte bevorzugt mittels MRT erfolgen, um eine Strahlenexposition bei den jungen Patient:innen zu vermeiden. Alternativ kann in Ausnahmefällen ein CT erfolgen. Mittels MRT können sicher Polypen von Schleimhautschwellung und Mukopyocelen differenziert werden ([199] Abstract ; [224] Evidenzlevel 2,; [225] Evidenzlevel 3).

Empfehlung

Bei Erstdiagnose einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion sollte eine Schnittbildgebung der Nasennebenhöhlen in Abhängigkeit vom klinischen Zustand erwogen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

12.3 Wie beeinflussen die Befunde die Therapie der *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion?

Befunde in den schnittbildgebenden Verfahren können eine Therapieintensivierung erforderlich machen oder eine weitergehende diagnostische Abklärung auslösen. Insbesondere die mukoidbildende Form der *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion scheint mit einem schwereren Befund in der Schnittbildgebung und einer schnelleren Bildung und Verschlechterung von Bronchiektasen einherzugehen ([226] Evidenzlevel 2). Ferner ist ein erhöhter Schweregrad der Bronchiektasie schließlich mit einer erhöhten Exazerbationsrate assoziiert ([227] Evidenzlevel 3). Weitere Befunde wie Konsolidierungen und Atelektasen als Zeichen einer Exazerbation ([228] Evidenzlevel 1), Verschlechterung der Lungendurchblutung, dilatierte Bronchialarterien etc. können eine invasive Diagnostik und Therapie (z.B. den Ort für eine BAL während einer Bronchoskopie) steuern oder die medikamentöse Therapie unmittelbar beeinflussen.

Schnittbildgebende Verfahren sind sensitiv im Nachweis eines Therapieeffektes. In einer Therapiestudie konnte mittels CT eine Befundbesserung unter inhalativer Therapie mit Tobramycin in klinisch stabilen Patient:innen mit positivem *Pseudomonas aeruginosa*-Nachweis über mehr als sechs Monate gezeigt werden ([229] Evidenzlevel 4). Einzelne Studien konnten ebenfalls zeigen, dass sich schnittbildgebende Verfahren auch zur Verlaufskontrolle einer intravenösen antibiotischen Therapie bei pulmonaler Exazerbation eignen ([230] Evidenzlevel 4, [218] Evidenzlevel 3).

Die Infektion mit *P. aeruginosa* der NNH korreliert nicht spezifisch mit den Symptomen der oberen Atemwege ([223] Evidenzelevel 3). Aus dem bildgebenden Befundmuster NNH allein ergibt sich keine OP-Indikation, jedoch sind dynamische Verläufe mit ausgeprägter Polyposis insbesondere in Wachstumsphasen möglich. Es kann unabhängig vom Patient:innenalter sinnvoll sein, das MRT der NNH in Abständen zu wiederholen, um den Verlauf abzuschätzen ([231], [225] Evidenzlevel 3). Eine Entscheidung zur Therapie der NNH wird in Zusammenschau der klinischen und bildgebenden Befunde getroffen [199].

Empfehlung

Radiologische Befunde sollen zur Optimierung des Therapiemanagements der oberen und unteren Atemwege herangezogen werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

13 Informationsstrategie Patient:innen und Ärzt:innen-Patient:innen Interaktion

Anmerkung: ***Der Begriff „Patient: in“ soll hier und im Folgenden auch Eltern bzw. andere Sorgeberechtigte oder Partner:innen umfassen.**

13.1. Wann soll die Patient:in eine Basisinformation über die besondere Rolle erhalten, die eine mögliche Besiedlung der Lunge mit PA bei CF spielt?

Der erste Nachweis von PA erfolgt bei manchen Patient:innen schon in einem sehr frühen Lebensalter. Deshalb ist es erforderlich, dass die Patient:innen im Rahmen von Informationsgesprächen, die in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnose der CF stehen, über diese Besonderheit der CF-Lunge informiert werden.

Der für die frühzeitige Erkennung einer Besiedlung mit PA erforderliche diagnostische Aufwand kann von Patient:innen nur dann akzeptiert werden, wenn sie die Begründung dafür gut verstanden haben. Es ist sonst für sie nur schwer nachvollziehbar, warum sie bei einem gesund wirkenden Menschen so viel Zeit und Sorgfalt für diagnostische Zwecke aufwenden sollen. Es muss sichergestellt werden, dass die Information über diese Problematik nicht gleichzeitig mit einer Vielzahl weiterer Informationen erfolgt. Ein angemessenes Verständnis für die Anfälligkeit der CF-Lunge gegenüber Bakterien wie PA sowie für das daraus folgende Konzept für die notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist Laien nur sehr schwer zu vermitteln. Daher ist zu diesem Punkt eine gezielte, konzentrierte Informationsvermittlung erforderlich.

Von Bedeutung ist dies auch insofern, als damit zu rechnen ist, dass sich die Patient:innen frühzeitig Informationen aus anderen Quellen beschaffen. Hat der:die Ambulanzärzt:in dann nicht schon sorgfältig über wesentliche Aspekte des Krankheitsbilds informiert, kann das Vertrauensverhältnis zwischen Ärzt:in und Patient:innen erheblich beeinträchtigt werden. Man muss davon ausgehen, dass im Gespräch mitgeteilte Informationen leicht vergessen werden. Patient:innen benötigen daher zusätzlich zum ärztlichen Gespräch eine schriftliche Information über die wesentlichen Themen. Diese schriftliche Information sollte standardisiert werden, damit die Einheitlichkeit der Basisinformation unabhängig vom jeweiligen Gesprächspartner gesichert ist. (Siehe Anhang,

Patient:inneninformation (Muster): Basisinformation zu *Pseudomonas aeruginosa*)

Empfehlung

In engem zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnose der CF sollte der :die verantwortliche Ärzt:in den Patient:innen in einem Gespräch speziell über die Problematik einer möglichen Besiedlung der CF-Lunge durch PA sowie über die Möglichkeit und die Notwendigkeit einer Eradikationstherapie informieren. Über die wesentlichen Inhalte des Gesprächs sollten die Patient:innen zusätzlich eine standardisierte schriftliche Information erhalten.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

13.2 Ist es notwendig, die Basisinformation über die mögliche Besiedlung der Lunge mit PA regelmäßig zu aktualisieren?

Es ist nicht selten, dass Patient:innen im Lauf der Zeit Informationen vergessen oder verdrängen oder dass sie sich über die Bedeutung der Information nicht mehr im Klaren sind. Das passiert vor allem dann, wenn über längere Zeiträume hinweg keine wesentliche Veränderung der Situation eintritt. Außerdem schleichen sich Irrtümer, Fehlinformationen und problematische Bewertungen (Verharmlosung/ Überbewertung, Sorglosigkeit/ Ängste) ins Bewusstsein der Patient:innen ein. Daher ist es notwendig, dass die:der verantwortliche Ärzt:in in regelmäßigen Abständen gemeinsam mit den Patient:innen das Wissen zu diesem Aspekt der Krankheit aktualisiert, Fragen und Unsicherheiten klärt und den Patient:innen motiviert, sich weiter an das verabredete diagnostische Konzept zu halten. Da das Thema häufig angstbesetzt ist, ist hier auch zu überprüfen, ob psychologische Unterstützung oder Intervention sinnvoll erscheint. Diese Gespräche werden regelmäßig geführt, bis ein erster Nachweis von PA dazu führt, dass der nächste Schritt in der Informationsstrategie erfolgen muss. Eine feste Verankerung dieses Gespräches im Therapieplan der Patient:in ist erforderlich, etwa im Zusammenhang der Jahresuntersuchung.

Empfehlung

Der:die Ambulanzärzt:in sollte sich planmäßig, möglichst mindestens einmal im Jahr, vergewissern, dass das Grundwissen zur möglichen PA-Infektion und des Umgangs damit bei dem:der Patient:in vorhanden ist.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

13.3 Welche Informationen benötigen Patient:innen für die Einhaltung des Regimes zur rechtzeitigen Diagnosestellung der Besiedlung der Lunge mit PA?

Nach der Basisinformation zu der Problematik der bakteriellen Besiedlung der CF-Lunge müssen die Patient:innen über die geplante diagnostische Strategie informiert werden. In erster Linie ist dies die regelmäßige bakteriologische Untersuchung von Proben aus den Atemwegen. Wegen der vorgesehenen Häufigkeit der Probenentnahme wird es nicht immer sinnvoll sein, den Patient:innen dafür in die CF-Ambulanz einzubestellen. Daher muss gemeinsam mit dem Patient:innen ein Plan erstellt werden, in dem beschrieben wird, wer außer dem:der Ambulanzärzt:in wann, wo und wie Proben nehmen kann, wie diese zu behandeln sind und in welchem spezialisierten Labor sie nach welchen Kriterien zu untersuchen sind. Dieser Plan muss aktualisiert werden, wenn relevante Veränderungen eintreten. Beispiele: Die Patient:in expektoriert Sputum, das den tiefen Rachenabstrich ersetzt; die Häufigkeit der Ambulanzbesuche verändert sich; eine andere Person entnimmt die Proben. Der Plan soll schriftlich formuliert werden, damit Ärzt:in und Patient:in sowie weitere möglicherweise in die Strategie eingebundene Personen eine klare gemeinsame Grundlage für ihr Handeln besitzen. (siehe Anhang: Plan für die Probenentnahme)

Empfehlung

Ärzt:in und Patient:in sollten gemeinsam das konkrete Vorgehen zur Umsetzung der diagnostischen Strategie planen. Der Plan sollte schriftlich formuliert und bei relevanten Veränderungen aktualisiert werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

13.4 Welche Informationen sind auf die Frage von Patient:innen nach Präventionsmöglichkeiten zu geben?

Kein:e CF-Therapeut:in wird sich der Frage entziehen können, welche Möglichkeiten zur Prävention einer Besiedlung mit PA existieren. Die Antwort darauf muss sorgfältig durchdacht sein, sowohl hinsichtlich der Maßnahmen in der Ambulanz, die das Risiko einer Übertragung des Keims reduzieren sollen, als auch hinsichtlich des sozialen Kontakts der Patient:innen untereinander und der Fragen der Alltagshygiene. Auch diese Fragen zur Hygiene müssen sehr frühzeitig geklärt werden, damit beim den Patient:innen nicht der Eindruck entsteht, sie hätten möglicherweise schon **aus Unkenntnis vermeidbare „Fehler“ begangen. Auch hier ist schriftliche Information essenziell.** Über die Hygienemaßnahmen in Ambulanz und Station muss offensiv informiert werden, etwa in Form von Aushängen oder Plakaten. Jeder Patient:in müssen die Regeln, die in der Ambulanz und auf

der Station herrschen, in Schriftform zur Verfügung gestellt werden. Der Ambulanzleiter bzw. die Stationsleitung plant geeignete Maßnahmen, um die Einhaltung der Regeln durch alle Beteiligten sicherzustellen. Dazu führt er bei geeigneten Anlässen, aber mindestens einmal jährlich nach Plan ein Gespräch mit der Patient:in, in dem er sich davon überzeugt, dass dieser den Zweck und die Notwendigkeit der Maßnahmen erkennt und evtl. aufgetretene Fragen und Unsicherheiten klärt. Außerdem wird die Patient:in erwarten, dass der:die Ärzt:in Ratschläge hinsichtlich des sozialen Kontaktes zwischen Patient:innen außerhalb der Ambulanz und zu Fragen der Prävention im Alltag der Patient:innen gibt. Eine einheitliche Handhabung und Bewertung von Hygieneregeln und eine einheitliche Information für die Patient:innen in allen CF-Ambulanzen führt zu größerer Verhaltenssicherheit und Akzeptanz. Uneinheitlichkeit in diesen wichtigen Fragen verunsichert die Patient:innen massiv. Daher ist grundsätzlich auch zu diesem Fragenkomplex eine standardisierte, schriftliche Information erforderlich.

Zu diesem Thema hat die Leitliniengruppe kein Muster zur Patient:inneninformation verabschiedet. Es wird auf die Richtlinie **„Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)“** verwiesen, die im **Abschlusskapitel die Literatur zur „Infektionsprävention im Alltag“** aufarbeitet und orientierende Hinweise gibt [82]. Es bleibt Aufgabe und Verantwortung eines jeden CF-Teams, auf diese Fragen überzeugende Antworten zu entwickeln. Es ist dabei unverzichtbar, dass trotz der unzureichenden Evidenz für die meisten der Ratschläge für den Alltag der Patienten in jeder einzelnen Ambulanz dafür gesorgt wird, dass alle ihre Mitarbeiter zu diesen Fragen eine einheitliche Position vertreten.

Empfehlung:

Die verantwortliche Ärzt:in soll die Patient:innen über die Regeln in der Ambulanz bzw. auf der Station informieren, mit denen eine Übertragung von Krankheitserregern verhindert werden soll. Diese Informationen sollen im Gespräch mit den Patient:innen regelmäßig, möglichst jährlich, aktualisiert werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

13.5 Welche Informationen für die Patient:innen sind erforderlich, wenn PA erstmals nachgewiesen wurde?

Beim ersten Nachweis von PA erläutert die Ambulanzärzt:in der Patient:in die Behandlungsstrategie. Es wird betont, dass gute Adhärenz und gute Inhalationstechnik die Chancen verbessern, den Erreger zu eradizieren. Es wird erklärt, dass es auch trotz oft fehlenden subjektiven Krankheitsgefühls

wichtig ist, den Keim zu eradizieren, um eine chronische Besiedlung zu vermeiden. Es werden die Maßnahmen zur Überprüfung des Behandlungserfolgs erläutert und mitgeteilt, dass es bei einem Misserfolg weitere Behandlungsoptionen zur Eradikationstherapie gibt. Auch zu diesem Komplex erhalten die Patient:innen schriftliche Informationen. (siehe Anhang, Patient:inneninformation (Muster): Informationen bei Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa*)

Die Eradikationstherapie mit inhalativen Antibiotika steht in dieser Situation im Vordergrund. Deshalb ist es an dieser Stelle notwendig, zu überprüfen, ob die Patient:in über eine angemessene Inhalationstechnik verfügt. Dabei reicht eine theoretische Unterweisung nicht aus, sondern die Ärzt:in oder die Physiotherapeut:in müssen es sich praktisch vorführen lassen. Ist die Patient:in nicht in der Lage, eine angemessene Inhalationstechnik zu demonstrieren, müssen entsprechende Maßnahmen zur Schulung ergriffen werden.

Empfehlungen

Beim ersten Nachweis von PA soll die verantwortliche Ärzt:in unbedingt ein Gespräch mit der Patient:in führen, in dem das weitere Vorgehen und die Bedingungen für einen Therapieerfolg erläutert werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Die Patient:in sollte außerdem schriftliche Informationen dazu erhalten.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

Die verantwortliche Ärzt:in soll sich vergewissern, dass die Patient:in über eine angemessene Inhalationstechnik verfügt.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

13.6 Welche Informationen benötigt die Patient:in nach Abschluss der Eradikationstherapie?

Nach erfolgreicher Eradikationstherapie und den daran anschließenden Kontrolluntersuchungen gilt die Patient:in wieder als PA-negativ. Das erläutert der:die behandelnde Ärzt:in der Patient:in in einem Gespräch nach Abschluss der Eradikationstherapie, in dem die Patient:in noch einmal Gelegenheit erhält, Fragen zu dem Komplex zu stellen. Dabei ist es wichtig, der Patient:innen zu erklären, welchen Status er nach erfolgreich abgeschlossener Eradikationstherapie bis zu dem Zeitpunkt besitzt, an dem die abschließenden Kontrolluntersuchungen absolviert wurden. Bei einem

Misserfolg erfolgt ein zweiter Eradikationsversuch mit ggf. veränderter Medikation und zeitlicher Ausgestaltung. Wegen der Möglichkeit, dass der erste Eradikationsversuch wegen unzureichender Adhärenz erfolglos geblieben ist, sollten hier zusätzliche Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz in Erwägung gezogen werden. Eventuell ist eine intensivierete Begleitung der Patient:innen durch Physiotherapeut:innen, Psycholog:innen oder Sozialarbeiter:innen für einen Therapieerfolg hilfreich. Wenn die Möglichkeiten der Eradikationstherapie ausgeschöpft sind, beginnt der Einstieg in die Therapie der chronischen Besiedlung mit PA, zusammen mit der dazu gehörigen Informationsstrategie (s. D.7).

Empfehlung

Das weitere Informationsregime richtet sich nach dem Behandlungserfolg. Auf eine sorgfältige Klärung des Status der Patient:in nach Abschluss der Eradikationstherapie sollte besonderer Wert gelegt werden. Für einen zweiten Therapieversuch sollten zusätzliche Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz und Sicherstellung einer effizienten Inhalationstechnik erwogen werden. Dazu sollten evtl. Physiotherapeut:innen und/oder psychosoziale Mitarbeiter:innen mit herangezogen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

13.7 Welche Basisinformationen über die Besonderheiten der chronischen PA-Infektion soll die Patient:innen erhalten, um ein ausreichendes Verständnis der neuen Phase der Erkrankung sicherzustellen? Wie sollte die Kommunikation im weiteren Verlauf der Erkrankung erfolgen?

Der Kenntnisstand von Patient:innen über die Infektion mit PA ist sehr unterschiedlich und nicht bei allen ausreichend [232]. Daher ist eine gezielte Aufklärung notwendig, auch wenn im Vorfeld zur chronischen Besiedlung eine Eradikationstherapie stattgefunden hat.

Zu Beginn einer suppressiven Therapie soll die Patient:in eine Basisinformation bekommen, in der die besonderen Aspekte der chronischen Infektion mit PA geklärt werden. Bei weiteren Terminen sollte sich die Ärzt:in vergewissern, dass das grundlegende Verständnis für die Situation und die therapeutischen Maßnahmen noch vorhanden sind und nicht z.B. durch Informationen von Dritten Verunsicherung oder erneuter Klärungsbedarf entstanden ist [233].

Es fördert die Adhärenz, wenn die wesentlichen Informationen den Patient:innen in schriftlicher Form zur Verfügung gestellt werden [234].

Empfehlung

Patient:innen sollen über die möglichen Folgen der chronischen Infektion mit PA informiert werden. Dazu gehören die mögliche chronische Verschlechterung der Lungenfunktion, die Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrades von akuten behandlungsbedürftigen Ereignissen (Exazerbationen) und die Schädigung des Lungengewebes.

Patient:innen sollen darüber informiert werden, welche grundsätzlichen Therapieempfehlungen und damit Änderungen in der Therapie nach Leitlinienempfehlung evidenzbasiert sind. Zu diesen Fragen, wie zu den folgenden, soll den Patient:innen eine verständliche schriftliche Patient:inneninformation ausgehändigt werden (Muster siehe Anlage).

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Trotz angemessenen Wissens bei Patient:innen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, der therapeutischen Möglichkeiten und vorhandener Einsicht in die Notwendigkeit der Therapie ist ein ausreichendes Maß an Adhärenz nicht selbstverständlich [235].

Deshalb ist es von großer Bedeutung, dass immer wieder die Problematik der Umsetzung der Therapie im Alltag in das Gespräch mit den Patient:innen eingebracht wird [232], möglicherweise auch unter Einbeziehung psychosozialer Unterstützung.

Empfehlungen

Die Durchführung der Therapie soll bei jedem Arztbesuch thematisiert werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Änderungen der Therapie sollten in Abhängigkeit von Nebenwirkungen, fehlender Zeit zur Durchführung der Therapie, Verschlechterung des klinischen Verlaufs, neuen klinischen Befunden, die eine Umstellung indizieren, fehlendem Ansprechen auf eine Therapie und dem Einsatz neuer Therapien besprochen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

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

Antibiotikatherapien werden von Patient:innen meist als temporäre Therapien verstanden. Meist wird von einer Antibiotikatherapie eine Eradikation erhofft. Die Aufklärung, dass bei chronischer PA-Infektion eine Suppression der Bakterienlast und auch eine geringe klinische Verbesserung einen Therapieerfolg darstellen, sollte der Patient:in in diesem Kontext vermittelt werden. Um eine langfristige Adhärenz zu erreichen, ist eine Aufklärung über diese suppressive Therapie besonders wichtig. Es soll verdeutlicht werden, dass durch die suppressive Therapie dem FEV1-Verlust entgegengewirkt und die Mortalität gesenkt werden kann [236], [237].

Empfehlung

Der:die Patient:in soll über das Konzept der Suppressionstherapie in Abgrenzung zu einer Eradikationstherapie ausführlich aufgeklärt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Um die dauerhafte aktive Beteiligung der Patient:innen bei der Durchführung der Therapie zu sichern, sollte das Konzept der Suppressionstherapie nicht nur zu Behandlungsbeginn, sondern auch im Behandlungsverlauf immer wieder angesprochen werden.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

13.9 Wie kann die Kommunikation zwischen Patient:innen/Angehörigen und Ärzt:in hinsichtlich der Vermeidung bzw. Erkennung von unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie der chronischen PA-Infektion erfolgreich gestaltet werden?

Der Abbruch oder der Widerstand gegenüber einer neuen Therapie ist häufig durch das Auftreten von Nebenwirkungen, aber auch die Angst vor der Entwicklung von Resistenzen bedingt [238]. Ein gutes Nebenwirkungs-Management kann in vielen Fällen die Adhärenz verbessern. Es sollte vereinbart werden, dass die Patient:innen nach einer vorher festgelegten Zeitspanne über die Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der Therapie berichten. Es ist wichtig, dass für die erste Zeit nach dem Beginn der Therapie eine kurzfristige Rückmeldung der Patient:innen im direkten

Kontakt mit der Ärzt:in möglich ist. Außerdem sollte die Ärzt:in auf die notwendigen diagnostischen Maßnahmen hinweisen, die es erlauben, auf Nebenwirkungen wie z.B. Nieren- und Gehörtotoxizität Rückschlüsse zu ziehen.

Die Technik der Inhalation soll von den Patient:innen erlernt und durch geschultes Personal regelmäßig überprüft werden, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen. (s. auch Kapitel 5.6 und 6; Videos unter <https://www.atemwegsliga.de/cystic-fibrosis-inhalationssysteme.html>)

Empfehlung

Die Patient:in soll über mögliche Nebenwirkungen neu verordneter Therapien aufgeklärt werden. Dabei sollen die häufigsten Nebenwirkungen konkret angesprochen und deren Bedeutung für die Therapie erklärt werden (Obstruktion, Husten).

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

Eine Überprüfung der Inhalationstechnik soll mindestens einmal jährlich erfolgen.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: starker Konsens)

13.10 Welche Informationen sollen zwischen Ärzt:in und Patient:innen/Angehörigen ausgetauscht werden, um damit Belastungen und Ängste der Patient:innen/ Angehörigen in Bezug auf die Therapie der chronischen PA-Infektion zu reduzieren?

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

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

Empfehlung

Die Ängste und Belastungen der Patient:innen im Zusammenhang mit der Therapie sollen aktiv erfragt werden. Der: die Patient:in soll individuell nach seinen: ihren Bedürfnissen über Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Empfehlungsgrad: A
(Konsensstärke: Konsens)

Die Häufigkeit, Schwere und Bedeutung von Nebenwirkungen sollten ausführlich erklärt werden. Bei stationärer Antibiotikatherapie sollte die einweisende Ambulanzärzt:in für Rückfragen der Patient:innen zur Verfügung stehen.

Empfehlungsgrad: B
(Konsensstärke: Konsens)

13.11 Anlagen Patient:inneninformationen:

Diese Anlagen dienen als Muster und können ausgedruckt verwendet werden.

13.11.1 Patient:inneninformation (Muster): Basisinformation zu *Pseudomonas aeruginosa* (PA)

Die Lunge eines gesunden Menschen kann sich sehr gut gegen Krankheitserreger wehren. Wenn man an Mukoviszidose leidet, ist das nicht der Fall. In der Lunge bildet sich ein zäher Schleim. In diesem Schleim, den die Lunge nur schlecht heraustransportieren kann, siedeln sich dann Bakterien an. Es gibt einige Krankheitserreger, die sich in einer Mukoviszidose-Lunge besonders leicht festsetzen können. Sie leben dann dort über lange Zeiträume, manche sogar dauerhaft. Diese Krankheitserreger schädigen die Lunge. Zu weiteren Schäden in der Lunge kommt es dadurch, dass das Immunsystem ständig erfolglos die eingedrungenen Krankheitserreger bekämpft. Dies führt zu einer chronischen Entzündung mit einer allmählichen Verschlechterung der Lungenfunktion und weiteren Folgeproblemen. Welche Krankheitserreger wann in der Lunge eines Menschen mit Mukoviszidose zu finden sind, ist sehr unterschiedlich und kann für den Einzelfall nicht vorausgesagt werden. Bei den meisten Menschen mit Mukoviszidose macht sich früher oder später ein Krankheitserreger mit dem Namen *Pseudomonas aeruginosa* bemerkbar. Bei einigen wenigen Patient:innen findet man ihn sogar schon im Säuglingsalter, bei manchen anderen tritt er hingegen erstmals auf, wenn sie schon erwachsen sind. Wenn sich diese Bakterien über Wochen und Monate in der Lunge ausbreiten und vermehren können, hat man praktisch keine Chance mehr, sie jemals wieder loszuwerden. Die Menschen mit Mukoviszidose, deren Lunge chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt ist, fühlen sich häufig dadurch nicht stark belastet und manche Patient:innen leben damit viele Jahre fast ohne Probleme. Aber auch dann, wenn man lange Zeit gar nichts oder kaum etwas von der Pseudomonas-Besiedlung in der Lunge merkt, führt die Anwesenheit dieser Bakterien langsam, aber sicher dazu, dass immer größere Bereiche der Lunge zerstört werden. Dieser Prozess ist zwar durch häufige, intensive Therapie mit Antibiotika zu verlangsamen, kann aber nicht völlig gestoppt werden. Es besteht zu Beginn der Besiedlung der Lunge durch die Pseudomonas-Bakterien eine gewisse Zeit lang eine gute Chance, sie mit einer wenige Wochen dauernden Antibiotikatherapie („Eradikationstherapie“) wieder aus der Lunge zu entfernen. Mit etwas Glück ist die Lunge der Patient:innen dann Monate oder Jahre wieder frei von *Pseudomonas aeruginosa*. Sollten diese

Bakterien danach erneut auftreten, versucht man wieder, sie zu bekämpfen. So kann man den Beginn einer dauerhaften, chronischen Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* um Jahre hinauszögern. Das funktioniert aber nur, wenn man die *Pseudomonas*-Bakterien in der Lunge rechtzeitig entdeckt. Deshalb muss man nach der Diagnosestellung „Mukoviszidose“ anfangen, oft und regelmäßig Material aus den Atemwegen (Rachenabstrich, Sputum) auf Anwesenheit dieser Bakterien zu untersuchen, damit die Eradikationstherapie gegen *Pseudomonas aeruginosa* noch wirken kann. Der:die Ambulanzärzt:in erstellt gemeinsam mit dem Patient:innen einen Zeitplan, so dass mindestens sechs Mal im Jahr, möglichst gleichmäßig verteilt, eine Probe im mikrobiologischen Labor untersucht werden kann. Vier von diesen Proben sollten bei den Routinebesuchen in der Ambulanz entnommen werden. Wer diesen Zeitplan einhält, kann sicher sein, nichts versäumt zu haben. Leider gibt es zurzeit keine andere Möglichkeit, gegen *Pseudomonas aeruginosa* vorzugehen. Einen Impfstoff dagegen gibt es nicht, und das Immunsystem lässt sich auch nicht gegen diese Bakterien trainieren. Es ist aber wichtig, den Schleim durch regelmäßige Anwendung von Atemtherapie und Inhalationen so gut wie möglich aus der Lunge zu entfernen. Die Besiedlung der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* gehört zu den typischen Ereignissen bei Mukoviszidose und lässt sich auch durch Vorsorge-Maßnahmen nicht verhindern. Trotzdem sollte man einige bei Mukoviszidose sinnvolle hygienische Maßnahmen kennen und einhalten. Dazu gibt es schriftliche Informationen in der Mukoviszidose-Ambulanz, die der:die Ambulanzärzt:in den Patient:innen zur Verfügung stellt und im Gespräch erläutert. Information zur Durchführung der Frühtherapie.

13.11.2 Patient:inneninformation (Muster): Informationen bei Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa*

Wenn zum ersten Mal *Pseudomonas aeruginosa* bei Patient:innen mit Mukoviszidose nachgewiesen wird, muss man versuchen, die Bakterien wieder aus den Atemwegen zu entfernen. Führt man diesen Versuch nicht durch, setzen sich die Bakterien in der Lunge fest und verursachen dort Schäden, die im Lauf der Zeit zu immer größeren Zerstörungen führen. Man kann diesen Vorgang zwar verlangsamen, indem man die Bakterien immer wieder mit Antibiotika unter Druck setzt, aber man kann sie dann nicht mehr aus der Lunge entfernen. Deshalb muss diese Chance beim ersten Nachweis genutzt werden. Manchmal, aber durchaus nicht immer, ist der Beginn einer Besiedlung der Atemwege durch *Pseudomonas aeruginosa* mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands verbunden. In diesem Fall beginnt die Therapie meistens damit, dass den Patient:innen für einen Zeitraum von zwei Wochen Antibiotika intravenös verabreicht werden. Das findet in der Regel im Krankenhaus statt, in dem man für diese Zeit stationär aufgenommen wird. Die Patient:innen bekommen dort einen Venenzugang gelegt, also ein dünnes Kunststoff-Röhrchen, das in eine Vene führt, und in regelmäßigen Abständen lässt man durch diesen Zugang verschiedene Antibiotika in die Blutbahn fließen. Das darf nicht zu schnell gehen, damit sich die Antibiotika gut mit dem Blut vermischen können. Besonders bei sehr kleinen Kindern, die vernebelte Medikamente noch nicht richtig inhalieren können, wird man eine Therapie mit intravenösen Antibiotika beginnen. Für die meisten Patient:innen ist es aber am

sinnvollsten, Antibiotika-Lösungen zu inhalieren, die mit einem geeigneten Inhalator vernebelt werden. Dafür eignen sich nach gegenwärtigem Wissensstand vor allem zwei verschiedene Antibiotika, das Tobramycin und das Colistin. Bei Colistin nimmt man zusätzlich noch Ciprofloxacin als orales Antibiotikum ein, also in Tablettenform. Die beiden Therapieformen, also entweder Tobramycin inhalativ oder Colistin inhalativ plus Ciprofloxacin oral, sind von den Erfolgschancen her gleichwertig. Mit beiden Therapiewegen kann man erwarten, dass bei etwa 80% der behandelten Patient:innen die Atemwege nach der Therapie wieder frei von *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien sind. Patient:innen selbst können zum Erfolg der Therapie beitragen, indem sie die verordneten Medikamente regelmäßig inhalieren und das mit einer möglichst guten Inhalationstechnik tun. Von entscheidender Bedeutung ist dabei das langsame und tiefe Einatmen. Anschließend wird kurz der Atem angehalten und dann entspannt ausgeatmet. Natürlich muss auch das Vernebler-Set in gutem Zustand sein. Es könnte sinnvoll sein, zu diesem Zeitpunkt das Gerät und die Inhalationstechnik von Ärzt:in oder Physiotherapeut:in überprüfen zu lassen. Ob die Therapie erfolgreich war, kann man leider nicht sofort nach Ende der Therapie mit Sicherheit feststellen. Natürlich ist es erfreulich, wenn bei der ersten Untersuchung nach Abschluss der Therapie keine *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien mehr nachweisbar sind. Leider steht aber erst dann der Erfolg der Therapie wirklich fest, wenn in einem Zeitraum von 6 Monaten nach Beendigung der Therapie in drei aufeinander folgenden Proben keine *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien gefunden wurden. Zusätzlich könnte man messen, ob die Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* wieder aus dem Blut verschwunden sind. Es gibt keine einheitlichen und verlässlichen Aussagen aus klinischen Studien zu der Frage, was man am besten tun sollte, wenn die Therapie nicht erfolgreich war. Wenn eine zweiwöchige Behandlung mit intravenösen Antibiotika zu Beginn des ersten Therapieversuchs nicht stattgefunden hatte, wird dies wahrscheinlich jetzt erfolgen. Darauf wird sich in der Regel eine weitere Phase mit inhalativen Antibiotika anschließen, die evtl. länger dauert und eine höhere Dosierung vorsieht als dies in der ersten der Fall war. Es könnte auch sein, dass die Betreuung der Patient:innen durch die Mukoviszidose-Ambulanz beim zweiten Therapieversuch noch einmal intensiviert wird. Das ist vor allem dann sinnvoll, wenn die Patient:innen für die richtige und zuverlässige Durchführung der Therapie Unterstützung benötigen. Wenn auch der zweite Versuch nicht gewirkt hat, muss davon ausgegangen werden, dass *Pseudomonas aeruginosa* dauerhaft die Atemwege besiedelt. Die Therapie besteht dann darin, dass man diese Bakterien regelmäßig oder in besonderen Krankheitssituationen mit intravenösen oder inhalativen Antibiotika bekämpft und damit ihre Anzahl möglichst niedrig hält.

13.11.3 Planungshilfe für die respiratorischen Proben

Plan für die Probenentnahme zur *Pseudomonas aeruginosa*-Diagnostik bei *Pseudomonas*-negativen Mukoviszidose-Patient:innen

Für eine häufige, regelmäßige Probenentnahme muss der: die Ambulanzärzt:in mit den Patient:innen gemeinsam einen Plan erstellen. Zunächst ist festzulegen, ob es sich bei den Proben um Rachenabstrichmaterial, spontanes oder provoziertes Sputum handeln soll. Zweitens muss geklärt werden, wer die Proben entnehmen

soll. Dazu kommen folgende Personen in Frage: Der:die Ambulanzärzt:in, die Ambulanzschwester, der Ambulanzpfleger, der:die Physiotherapeut:in der Ambulanz. Weiter könnten beteiligt sein der:die Hausärzt:in (Kinderärzt:in) der Patient:innen, ein:eine niedergelassene Physiotherapeut:in, der:die Patient:in selbst bzw. seine Eltern oder andere kompetente Personen. Für jeden, der solche Proben abnimmt, muss der Versandweg eindeutig vorgegeben sein. Auch der Untersuchungsauftrag muss spezifiziert werden. Es ist sinnvoll, für solche Pläne eine tabellarische Übersicht zu erstellen. Die gemeinsame Erstellung des Plans durch Ärzt:in und Patient:in findet während eines Ambulanztermins statt. Dabei müssen in der Vorlage (s. u.) nach Eingabe bestimmter Basisinformationen nur noch Daten eingegeben und Kreuze gesetzt werden. Der Plan wird dann nur noch jährlich hinsichtlich seiner Aktualität und Funktionalität überprüft und fortgeschrieben. Eine solche Planung lässt sich auch in muko.dok oder andere Ambulanzsoftwaresysteme integrieren. Der:die Patient:in erhält ein Exemplar dieses Plans und hat so eine Übersicht über einzuplanende Termine. Alle Beteiligten an den Probenentnahmen/-untersuchungen wie Hausärzt:in und/oder niedergelassene Physiotherapeut:in und mikrobiologisches Labor werden damit ebenfalls über alle Entnahmetermine informiert. Ein Muster findet sich auf der nächsten Seite.

13.11.4 Tabellarische Übersicht zur Planung der Probenentnahme für mikrobiologische Diagnostik zur frühzeitigen Feststellung einer Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (Muster)

Ambulanz:

Patient: innendaten:

Zu beauftragendes Labor:

Untersuchungsauftrag:

Nummer		1	2	3	4	5	6	7	8
Zeitpunkt (Datum)									
Art der Probe	Rachenabstrich								
	Sputum spontan								
	Sputum provoziert								
	Andere								
Entnahme durch	Ambulanzarzt: in								
	Ambulanzschwester / Ambulanzpfleger								
	Ambulanz-Physiotherapeut: in								
	Hausarzt: in / Kinderarzt: in								
	Niedergelassene Physiotherapeut: in								
	Patient: in / Eltern								
Anlass	Ambulanzbesuch								
	Weiterer Termin								
Versandweg	Ambulanz → Labor								
	Andere Person → Labor								
	Andere Person → Ambulanz → Labor								
Bereitstellung des Versandmaterials	Ambulanz								
	Hausarzt: in								
	Niedergelassene Physiotherapeut: in								
	Labor direkt für den: die Patient: in								

Anmerkungen:

13.11.5 Chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Mukoviszidose: Patient:inneninformation

Inhaltsverzeichnis:

1) Chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68
2) Welche Folgen hat die chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?..	68
3) Was kann man gegen die chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> tun?.....	69
4) Warum ist die regelmäßige Anwendung von Antibiotika notwendig?	69
5) Welche Anwendungsformen von Antibiotika gibt es?	69
6) Welche Probleme und Risiken können dabei auftreten?	70
7) An wen kann ich mich wenden?	70

1) Chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*

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

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

Bei der dauerhaften Besiedlung können *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien zu einer langfristigen Schädigung der Atemwege und der Lunge führen. Die Bakterien setzen Gewebe-schädigende Substanzen frei. Zusätzlich versucht das körpereigene Immunsystem dauerhaft die Bakterien anzugreifen. Dadurch wird eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen ausgelöst, die sich langfristig negativ auf die Lungenfunktion auswirkt. Außerdem kann es in den Atemwegen immer wieder zu akuten Verschlechterungen der Lungenerkrankung mit schnell **sinkenden Lungenfunktionswerten kommen, die als „Exazerbationen“ bezeichnet werden.** Nach Exazerbationen kann es schwierig sein, die Ausgangswerte der Lungenfunktion wieder zu erreichen.

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

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

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

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

4) Warum ist die regelmäßige Anwendung von Antibiotika notwendig?

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

5) Welche Anwendungsformen von Antibiotika gibt es?

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

Für die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* können aber auch intravenöse (i.v.: Flüssigkeit, die durch eine Kanüle in die Blutbahn einläuft) Antibiotika verschrieben werden. Die intravenöse Antibiotikatherapie wird meist im Krankenhaus verabreicht, sie kann aber auch zuhause durchgeführt werden (Heim-i.v.), wenn eine gute häusliche Betreuung vorliegt. Hierbei ist es wichtig, dass Unverträglichkeiten vorher ausgeschlossen werden. Die Schulung und

Umsetzung einer Heim-i.v. muss mit dem Arzt/der Ärztin genauestens besprochen werden.

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

6) Welche Probleme und Risiken können dabei auftreten?

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

7) An wen kann ich mich wenden?

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

Hinweis zu Markennamen

Die Nennung von Markennamen/Handelsnamen in dieser Leitlinie erfolgt nur in den Fällen, wo dies notwendig ist, um die Geräte/Arzneimittel eindeutig zu identifizieren.

Danksagung

Für die Erarbeitung der Leitlinie wurde das Leitlinienportal der CGS User Group verwendet (<https://www.guideline-service.de/>). Die Kosten dafür wurden vom Mukoviszidose e.V. (gemeinnützige Patientenorganisation) übernommen. Die Leitlinienentwicklung wurde durch das Mukoviszidose Institut gGmbH (Tochtergesellschaft des Mukoviszidose e.V.) durch die Bereitstellung von personellen Ressourcen für Koordination, Leitliniensekretariat und ebm-Methodik unterstützt. Die Entwicklung der Mukoviszidose-Leitlinien wurde außerdem durch die Fachgesellschaften GPP, die DGP und die DGKJ finanziell unterstützt.

Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung eines AWMF-zertifizierten Moderators (PD Dr. Helmut Sitter).

Leitliniengruppe

Prof. Dr. med. Carsten Schwarz; Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Potsdam, Deutschland

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

Dr. med. Jutta Hammermann; Universitäts-Mukoviszidose-Zentrum "Christiane Herzog", Dresden, Deutschland

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

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

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

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

PD Dr. med. Jochen G. Mainz; Friedrich-Schiller-Universität Jena, Mukoviszidosezentrum/Pädiatrische Pneumologie, Jena, Deutschland

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

PD Dr. med. Sebastian Schmidt; Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Kinderpoliklinik, Allgemeine Pädiatrie, Greifswald, Deutschland

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

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

PD Dr. med. Marc Oliver Wielpütz; Universität Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, Deutschland

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

Dr. rer. medic. Frank Brunsmann; **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V.**, Deutschland (Patient:innenvertreter)

Dr. med. Doris Dieninghoff; Kliniken der Stad Köln, Lungenklinik Merheim, Köln, Deutschland

Prof. Dr. med. Ernst Eber, Medizinische Universität Graz Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie und Allergologie, Graz, Österreich

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

Dr. med. Patience Eschenhagen, Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Potsdam, Deutschland

Caroline Evers, Hamburg (Patient:innenvertreterin), Deutschland

Dr. med. Saskia Gruber, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

PD Dr. med. Assen Koitschev; Klinikum Stuttgart - Standort Olgahospital, Klinik für HalsNasen-Ohrenkrankheiten, Stuttgart, Deutschland

PD Dr. Julia Ley-Zaporozhan, Dr. von Haunersches Kinderspital Kinderklinik und Kinderpoliklinik der LMU München, München, Deutschland

Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel, Universitätsklinikum Jena Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Deutschland

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

PD Dr. med. Felix C. Ringshausen; Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland

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

Dr. Helmut Sitter*, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland (AWMF-zertifizierter Moderator)

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

PD Dr. Olaf Sommerburg, Universitätsklinikum Heidelberg Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Deutschland

Dr. med. Sivagurunathan Sutharsan, Universitätsmedizin Essen Ruhrlandklinik, Pneumologie, Essen, Deutschland

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

Dr. med. Bettina Wollschläger; Martin-Luther-Universität Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Halle, Deutschland

Ann-Kathrin Weber*, Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn, Deutschland

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

*ohne Stimmrecht

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Artifizielles Sputummedium
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BCK	<i>Burkholderia cepacia</i> Komplex
CDPI	Colistin Dry Powder for Inhalation (Trockenpulverinhalation mit Colistin)
CF	Cystische Fibrose / Mukoviszidose
CLSI	Clinical Laboratory and Standards Institute
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EuroCareCF	European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis
ITS-Region	Internal transcribed spacer Region
KBE	Koloniebildenden Einheiten
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRGN	Multiresistente Gram-Negative
NNH	Nasennebenhöhlen
OAE	Otoakustische Emissionen
OAW	obere Atemwege
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PI	Pankreasinsuffizienz
PS	Pankreassuffizienz
SCV	Small Colony Variant
TIP	Tobramycin inhaled powder (Trockenpulverinhalation mit Tobramycin)
TIS	Tobramycin inhaled solution (Feuchtinhalation)
UAW	untere Atemwege
vs	versus

Literaturverzeichnis

- [1] Nährlich L, MB, J. Wosniok. Deutsches Mukoviszidose-Register - Berichtsband 2021. 2022.
- [2] Müller F-M, Bend, Rietschel, Abele-Horn; Ballmann; Bargon; Baumann, Bremer B, Brunsmann, Fischer; Geidel, Hebestreit, Hirche; Hogardt H, Illing, Koitschev; Kohlhäufel, Mahlberg; Mainz M, Pfeiffer-Auler; Puderbach, Riedler, Schulte-Hubbert; Schwarz S, Sitter, Smaczny, Staab; Tümmler, Vonberg; Wagnere; Zerlik. S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. AWMF: AWMF; 2012.
- [3] Schwarz C. 020-018 Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Chronische *Pseudomonas* – Infektion. AWMF Leitlinie. 2017.
- [4] Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg, Barben, Bargon, Blankenstein, Bremer, Brunsmann, Buchholz, Ellemunter, Fusch, Gembruch, Hammermann, Jacobeit, Jung, Keim, Loff, Mayr, Pfeiffer-Auler, Rossi, Sitter, Stern, Straßburg, Derichs. S2k-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose". AWMF; 2013.
- [5] Hammermann J, Claßen, Schmidt, Bend, Nährlich. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF; 2020.
- [6] Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. Clin Infect Dis. 2015;60:703-12.
- [7] Davies JC, Martin I. New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis- still needed in the era of small molecule CFTR modulators? Expert opinion on pharmacotherapy. 2018;19:1327-36.

- [8] Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Hoiby N, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S75-8.
- [9] Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2:29-34.
- [10] Mainz J, Lindig J SM, Wiedemann B, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B. . Dynamics of upper and lower airway colonization with *P.aeruginosa* and *S. aureus* in CF-patients within 3.5 years. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8:S64.
- [11] Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64:535-40.
- [12] Deschaght P, De Baere T, Van Simaey L, Van Daele S, De Baets F, De Vos D, et al. Comparison of the sensitivity of culture, PCR and quantitative real-time PCR for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum of cystic fibrosis patients. *BMC Microbiol*. 2009;9:244.
- [13] Littlewood J, CF Trust. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control 2004;second edition.
- [14] Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004;3:67-91.
- [15] Ratjen F, Döring, G., Nikolaizik, W.H. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomona aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001;358:983-84.
- [16] Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:150-64.
- [17] Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S79-81.
- [18] Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002767.
- [19] Vandevanter DR, Yegin A, Morgan WJ, Millar SJ, Pasta DJ, Konstan MW. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using pulmonary exacerbation as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros*. 2011;10:453-9.
- [20] Douglas TA, Brennan S, Berry L, Winfield K, Wainwright CE, Grimwood K, et al. Value of serology in predicting *Pseudomonas aeruginosa* infection in young children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2010;65:985-90.
- [21] Anstead M, Heltshe SL, Khan U, Barbieri JT, Langkamp M, Doring G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. *J Cyst Fibros*. 2013;12:147-53.
- [22] Lee VT, Smith RS, Tümmler B, Lory S. Activities of *Pseudomonas aeruginosa* effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection. *Infect Immun*. 2005;73:1695-705.
- [23] Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis as a diagnostic tool: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2014.
- [24] Kotnik Pirs A, Krivec U, Simcic S, Seme K. Assessment of serology and spirometry and the combination of both to complement microbiological isolation for earlier detection of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine*. 2016;16:161.
- [25] Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, Grasmann H, Doring G. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:249-55.
- [26] Pressler T, Karpati F, Granstrom M, Knudsen PK, Lindblad A, Hjelte L, et al. Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* by three different serological methods. *J Cyst Fibros*. 2009;8:37-42.
- [27] Kappler M, Nagel F, Feilcke M, Heilig G, Grimmelt AC, Pawlita I, et al. Predictive values of antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. *J Cyst Fibros*. 2014;13:534-41.
- [28] Johansen HK, Norregaard L, Gotzsche PC, Pressler T, Koch C, Hoiby N. Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success?--A 30-year

- cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic *P. aeruginosa* lung infection. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:427-32.
- [29] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13S1:S23-S42.
- [30] NICE. Cystic Fibrosis: Diagnosis and management. Cystic Fibrosis: Diagnosis and management. London 2017.
- [31] Al-Saleh S, Dell SD, Grasemann H, Yau YC, Waters V, Martin S, et al. Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2010;157:1006-11 e1.
- [32] Ho SA, Ball R, Morrison LJ, Brownlee KG, Conway SP. Clinical value of obtaining sputum and cough swab samples following inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:82-7.
- [33] Hoppe JE, Towler E, Wagner BD, Accurso FJ, Sagel SD, Zemanick ET. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:638-46.
- [34] Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *The American review of respiratory disease.* 1991;144:331-7.
- [35] Avital A, Uwyyed K, Picard E, Godfrey S, Springer C. Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection. *Pediatr Pulmonol.* 1995;20:40-3.
- [36] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306:163-71.
- [37] Hogardt M BK, S. Besier, J. Steinmann, M. Abele-Horn, E. Richter, G. Jäger, C. Smaczny, L. Sedlacek. MIQ 24 Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose - Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. München 2019.
- [38] Podbielski AHM, Harald (Hrsg.); Herrmann, Mathias (Hrsg.); Kniehl, Eberhard (Hrsg.); Rüssmann, Holger (Hrsg.). MIQ 7 Infektionen der tiefen Atemwege, Teil I+II. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards, im Auftrag der DGHM. München, Jena: Urban & Fischer; 2010.
- [39] Nelson A, De Soyza A, Bourke SJ, Perry JD, Cummings SP. Assessment of sample handling practices on microbial activity in sputum samples from patients with cystic fibrosis. *Letters in applied microbiology.* 2010;51:272-7.
- [40] Gould FK, Freeman R, Hudson S, Magee J, Nelson D, Stafford R, et al. Does storage of sputum specimens adversely affect culture results? *J Clin Pathol.* 1996;49:684-6.
- [41] Pye A, Hill SL, Bharadwa P, Stockley RA. Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples. *J Clin Pathol.* 2008;61:352-4.
- [42] Bundesärztekammer. Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik. *Zeitschrift für Medizinische Ethik.* 2000;46:161-9.
- [43] 15189:2014-11 DEI. Medizinische Laboratorien Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15) Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012. 2014.
- [44] Ordonez CL, Stulbarg M, Grundland H, Liu JT, Boushey HA. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:29-37.
- [45] Sagel SD, Kapsner R, Osberg I, Sontag MK, Accurso FJ. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1425-31.
- [46] Ahmed B, Bush A, Davies JC. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood Education and practice edition.* 2014;99:181-7.
- [47] Bjarnsholt T, Nielsen XC, Johansen U, Norgaard L, Hoiby N. Methods to classify bacterial pathogens in cystic fibrosis. *Methods Mol Biol.* 2011;742:143-71.

- [48] Alby K, Gilligan PH, Miller MB. Comparison of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry platforms for the identification of gram-negative rods from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2013;51:3852-4.
- [49] Marko DC, Saffert RT, Cunningham SA, Hyman J, Walsh J, Arbefeveille S, et al. Evaluation of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cultures from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2034-9.
- [50] Com G, Carroll JL, Castro MM, Tang X, Jambhekar S, Berlinski A. Predictors and outcome of low initial forced expiratory volume in 1 second measurement in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2014;164:832-8.
- [51] Blanchard AC, Rooney AM, Yau Y, Zhang Y, Stapleton PJ, Horton E, et al. Early detection using qPCR of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis undergoing eradication treatment. *J Cyst Fibros.* 2018;17:723-8.
- [52] Boutin S, Weitnauer M, Hassel S, Graeber SY, Stahl M, Dittrich AS, et al. One time quantitative PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* to discriminate intermittent from chronic infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17:348-55.
- [53] Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? *J Cyst Fibros.* 2014;13:1-9.
- [54] Kenna DTD, Lilley D, Coward A, Martin K, Perry C, Pike R, et al. Prevalence of Burkholderia species, including members of Burkholderia cepacia complex, among UK cystic and non-cystic fibrosis patients. *J Med Microbiol.* 2017;66:490-501.
- [55] Nährlich L. MB, B. Wiese. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2017. Mukoviszidose eV & Mukoviszidose Institut gGmbH. 2018.
- [56] Spilker T, Vandamme P, Lipuma JJ. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12:298-301.
- [57] Schmoldt S, Latzin P, Heesemann J, Griese M, Imhof A, Hogardt M. Clonal analysis of *Inquilinus limosus* isolates from six cystic fibrosis patients and specific serum antibody response. *J Med Microbiol.* 2006;55:1425-33.
- [58] Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M, Rossano F, Terlizzi V, Sepe A, et al. *Achromobacter xylooxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:973-80.
- [59] Degand N, Lotte R, Deconde Le Butor C, Segonds C, Thouverez M, Ferroni A, et al. Epidemic spread of *Pandoraea pulmonicola* in a cystic fibrosis center. *BMC infectious diseases.* 2015;15:583.
- [60] Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:921-7.
- [61] Hurley MN, Ariff AH, Bertenshaw C, Bhatt J, Smyth AR. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:288-92.
- [62] Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S, Shell RD, Orenstein DM, Rosenbluth D, et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:184-92.
- [63] Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Comparison of methods to test antibiotic combinations against heterogeneous populations of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients with acute infective exacerbations in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4809-15.
- [64] Canton R, Maiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Archivos de bronconeumologia.* 2015;51:140-50.
- [65] Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kulasekara HD, Wolter DJ, Houston LS, Pope CE, et al. *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes associated with eradication failure in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:624-31.

- [66] Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, Deseyne S, De Baets F. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros*. 2013;12:1-8.
- [67] Somayaji R, Parkins MD, Shah A, Martiniano SL, Tunney MM, Kahle JS, et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2019;18:236-43.
- [68] Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366:463-71.
- [69] Waters V, Ratjen F. Combination antimicrobial susceptibility testing for acute exacerbations in chronic infection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD006961.
- [70] Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS, Consensus Study G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012;11:461-79.
- [71] Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4480-5.
- [72] Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, et al. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2001;39:257-60.
- [73] Balke B, Hoy L, Weissbrodt H, Haussler S. Comparison of the Micronaut Merlin automated broth microtiter system with the standard agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of mucoid and nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:765-71.
- [74] Burns JL, Saiman L, Whittier S, Larone D, Krzewinski J, Liu Z, et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1818-22.
- [75] Bradbury RS, Tristram SG, Roddam LF, Reid DW, Inglis TJ, Champion AC. Antimicrobial susceptibility testing of cystic fibrosis and non-cystic fibrosis clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: a comparison of three methods. *British journal of biomedical science*. 2011;68:1-4.
- [76] Dales L, Ferris W, Vandemheen K, Aaron SD. Combination antibiotic susceptibility of biofilm-grown *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1275-9.
- [77] Moskowitz SM, Foster JM, Emerson JC, Gibson RL, Burns JL. Use of *Pseudomonas* biofilm susceptibilities to assign simulated antibiotic regimens for cystic fibrosis airway infection. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:879-86.
- [78] Yau YC, Ratjen F, Tullis E, Wilcox P, Freitag A, Chilvers M, et al. Randomized controlled trial of biofilm antimicrobial susceptibility testing in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14:262-6.
- [79] Kirchner S, Fothergill JL, Wright EA, James CE, Mowat E, Winstanley C. Use of artificial sputum medium to test antibiotic efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* in conditions more relevant to the cystic fibrosis lung. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2012:e3857.
- [80] Macia MD, Borrell N, Perez JL, Oliver A. Detection and susceptibility testing of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains with the Etest and disk diffusion. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2665-72.
- [81] Mowat E, Paterson S, Fothergill JL, Wright EA, Ledson MJ, Walshaw MJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* population diversity and turnover in cystic fibrosis chronic infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1674-9.
- [82] Simon A. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). 2012.
- [83] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4:7-26.

- [84] (RKI) KfKuiKbRK-I. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. 2012;55:1311-54.
- [85] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17:153-78.
- [86] Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD004197.
- [87] Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991;338:725-6.
- [88] Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:88-92.
- [89] Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:841-9.
- [90] Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012.
- [91] Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65:286-91.
- [92] Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Gibson RL, Williams J, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study'. *Contemporary clinical trials.* 2009;30:256-68.
- [93] Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2011;165:847-56.
- [94] Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012;67:853-9.
- [95] Ratjen FNA, R. Maykut, C. Liu, G. Angyalosi. TOBI for eradication of early *P.aeruginosa* infection in paediatric cystic fibrosis patients: the EARLY study. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016;15:WS01.2.
- [96] Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, Asherova I, Alon N, Maykut R, et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros.* 2019;18:78-85.
- [97] Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *The lancet Respiratory medicine.* 2020;8:975-86.
- [98] Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahimi N, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:288-92.
- [99] Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009;33:305-11.
- [100] Kenny SL, Shaw TD, Downey DG, Moore JE, Rendall JC, Elborn JS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ open respiratory research.* 2014;1:e000021.
- [101] Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros.* 2005;4 Suppl 2:49-54.
- [102] Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:330-5.
- [103] Noah TL, Ivins SS, Abode KA, Stewart PW, Michelson PH, Harris WT, et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:281-90.

- [104] CF-Trust;. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. CF-Trust. 2009;Third edition.
- [105] Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A, Reinhardt D, Kappler M, Griese M. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7:142-6.
- [106] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:91-100.
- [107] Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, Emerson J, McCoyd KS, Shell R, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001;139:572-7.
- [108] Hennig S, McKay K, Vidmar S, O'Brien K, Stacey S, Cheney J, et al. Safety of inhaled (Tobi(R)) and intravenous tobramycin in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13:428-34.
- [109] Wang X, Koehne-Voss S, Anumolu SS, Yu J. Population Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Solution in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pharm Sci*. 2017;106:3402-9.
- [110] Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros*. 2009;8:295-315.
- [111] Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD009530.
- [112] Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6:461-71.
- [113] Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros*. 2008;7:523-30.
- [114] Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16:395-400.
- [115] Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:1640-50.
- [116] Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11:419-26.
- [117] Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:307-13.
- [118] Chuchalin A, Csiszer E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, Sands D, Kapranov N, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:21-31.
- [119] Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax*. 2013;68:818-25.
- [120] Page MG, Dantier C, Desarbre E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore surfactant with activity against multiresistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2291-302.
- [121] Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10:54-61.
- [122] Schuster A, Haliburn C, Doring G, Goldman MH, Freedom Study G. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013;68:344-50.

- [123] Taccetti G, Campana S, Neri AS, Boni V, Festini F. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Journal of chemotherapy*. 2008;20:166-9.
- [124] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7 Suppl 1:S2-32.
- [125] Kroon M, Akkerman-Nijland AM, Rottier BL, Koppelman GH, Akkerman OW, Touw DJ. Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with Cystic Fibrosis - An update. *J Cyst Fibros*. 2018;17:17-25.
- [126] Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD005405.
- [127] VanDevanter EJ, Heltshe SL, Skalland M, Lechtzin N, Nichols D, Goss CH. The effect of oral and intravenous antimicrobials on pulmonary exacerbation recovery in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021.
- [128] Langan KM, Kotsimbos T, Peleg AY. Managing *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:547-56.
- [129] Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. *Thorax*. 2008;63:180-4.
- [130] Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:1120-9.
- [131] Bell SC, Elborn JS, Byrnes CA. Bronchiectasis: Treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2018;23:1006-22.
- [132] Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Treggiari MM, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:125-34.
- [133] Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD002009.
- [134] Riethmueller J, Junge S, Schroeter TW, Kuemmerer K, Franke P, Ballmann M, et al. Continuous vs thrice-daily ceftazidime for elective intravenous antipseudomonal therapy in cystic fibrosis. *Infection*. 2009;37:418-23.
- [135] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, FINDER JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54:522-37.
- [136] Elphick HE, Jahnke N. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD002007.
- [137] Elphick HE, Scott A. Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD002007.
- [138] Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2005;128:2336-46.
- [139] Hubert D, Le Roux E, Lavrut T, Wallaert B, Scheid P, Manach D, et al. Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3650-6.
- [140] Madsen V, Lind A, Rasmussen M, Coulthard K. Determination of tobramycin in saliva is not suitable for therapeutic drug monitoring of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3:249-51.
- [141] Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2012;141:485-93.
- [142] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:627-32.
- [143] Keays T, Ferris W, Vandemheen KL, Chan F, Yeung SW, Mah TF, et al. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: a better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations. *J Cyst Fibros*. 2009;8:122-7.

- [144] Tascini C, Gemignani G, Ferranti S, Tagliaferri E, Leonildi A, Lucarini A, et al. Microbiological activity and clinical efficacy of a colistin and rifampin combination in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Journal of chemotherapy*. 2004;16:282-7.
- [145] Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:111-20.
- [146] Mikuniya T, Kato Y, Kariyama R, Monden K, Hikida M, Kumon H. Synergistic effect of fosfomycin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Acta medica Okayama*. 2005;59:209-16.
- [147] McCaughey G, McKeivitt M, Elborn JS, Tunney MM. Antimicrobial activity of fosfomycin and tobramycin in combination against cystic fibrosis pathogens under aerobic and anaerobic conditions. *J Cyst Fibros*. 2012;11:163-72.
- [148] Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13:205-11.
- [149] Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6:297-303.
- [150] Legere HJ, 3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros*. 2009;8:418-24.
- [151] Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10:282-5.
- [152] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002203.
- [153] Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssen AV, Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:342-50.
- [154] VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*. 2010;11:137.
- [155] Adeboyeke D, Jones AL, Hodson ME. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10:25-30.
- [156] Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:573-8.
- [157] Thornton J, Elliott RA, Tully MP, Dodd M, Webb AK. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: comparing hospital and home care. *J Cyst Fibros*. 2005;4:239-47.
- [158] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD001506.
- [159] Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD007923.
- [160] Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD002768.
- [161] Bott J, Blumenthal S, Buxton M, Ellum S, Falconer C, Garrod R, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax*. 2009;64 Suppl 1:i1-51.
- [162] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354:229-40.
- [163] Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2:CD008816.
- [164] Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary

- function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:637-42.
- [165] Conrad C, Lymp J, Thompson V, Dunn C, Davies Z, Chatfield B, et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros.* 2015;14:219-27.
- [166] Stafanger G, Koch C. N-acetylcysteine in cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. *Eur Respir J.* 1989;2:234-7.
- [167] Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1999;88:38-41.
- [168] Ciofu O, Smith S, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD007020.
- [169] Calverley P, Rogliani P, Papi A. Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* 2021;44:273-90.
- [170] Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD001915.
- [171] Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1356-62.
- [172] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD000407.
- [173] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD001505.
- [174] Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003428.
- [175] Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M, Pastor-Vivero MD, Garcia-Marcos L. [Association between chronic colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis]. *Archivos de bronconeumologia.* 2008;44:180-4.
- [176] Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:882-7.
- [177] Vazquez C, Fidalgo I, Virto MC, Labayru MT, Casas C. [Effectiveness of disodium cromoglycate, salbutamol, and ipratropium bromide in the inhibition of exercise-induced bronchospasm]. *Anales espanoles de pediatria.* 1984;20:756-62.
- [178] Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:680-9.
- [179] Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD012102.
- [180] Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:968-78.
- [181] Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, Goss CH, Ren CL, Skalland M, et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:430-7.
- [182] Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Doring G, Staab D, Pfrunder D, Beck G, et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med.* 2008;102:1643-53.
- [183] Kabra SK, Pawaiya R, Lodha R, Kapil A, Kabra M, Vani AS, et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros.* 2010;9:17-23.

- [184] Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest*. 2011;121:3554-63.
- [185] Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2004;125:62S-9S; quiz 9S.
- [186] Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881-90.
- [187] Akkerman-Nijland AM, Mohlmann JE, Akkerman OW, Vd Vaart H, Majoor CJ, Rottier BL, et al. The long-term safety of chronic azithromycin use in adult patients with cystic fibrosis, evaluating biomarkers for renal function, hepatic function and electrical properties of the heart. Expert opinion on drug safety. 2021;20:959-63.
- [188] del Campo R, Garriga M, Perez-Aragon A, Guallarte P, Lamas A, Maiz L, et al. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *J Cyst Fibros*. 2014;13:716-22.
- [189] Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35:578-83.
- [190] Kriemler S, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2013;12:714-20.
- [191] Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD002768.
- [192] Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Huls G. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:953-64.
- [193] Griesse M, Busch P, Caroli D, Mertens B, Eismann C, Harari M, et al. Rehabilitation Programs for Cystic Fibrosis - View from a CF Center. *Open Respir Med J*. 2010;4:1-8.
- [194] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016;71:26-34.
- [195] Hurley MN, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD008037.
- [196] Boutin S, Graeber SY, Weitnauer M, Panitz J, Stahl M, Clausnitzer D, et al. Comparison of microbiomes from different niches of upper and lower airways in children and adolescents with cystic fibrosis. *PLoS One*. 2015;10:e0116029.
- [197] Aanaes K, Alanin MC, Nielsen KG, Moller Jorgensen M, von Buchwald C, Hoiby N, et al. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. *Rhinology*. 2018;56:268-73.
- [198] Mainz JG, Michl R, Pfister W, Beck JF. Cystic fibrosis upper airways primary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1089-90.
- [199] Mainz J.G. LT, Schien C. , Fischer D. , Schien M. , Baier M., Pfister W., Beck J.F. . The upper airway role in acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. Longitudinal single centre analysis following 153 CF patients for up to 10.6 years. *Journal of Cystic Fibrosis*. Basel2016.
- [200] Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M, et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros*. 2012;11:525-31.
- [201] Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *The ISME journal*. 2011;6:31-45.
- [202] Mainz JG, Hentschel J, Schien C, Cramer N, Pfister W, Beck JF, et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012;11:158-61.

- [203] Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, Blasi F, Welte T, Haverich A, et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2018;20:e12924.
- [204] Mainz JG, Gerber A, Lorenz M, Michl R, Hentschel J, Nader A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Acquisition in Cystic Fibrosis Patients in Context of Otorhinolaryngological Surgery or Dentist Attendance: Case Series and Discussion of Preventive Concepts. *Case reports in infectious diseases*. 2015;2015:438517.
- [205] Mainz JG, Baier M, Jaudszus A, Tabori H, Ribeiro JD, Lorenz M. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the upper and lower airways of a child with cystic fibrosis: a father's meticulous approach to successful eradication. *J Bras Pneumol*. 2019;45:e20190191.
- [206] Hentschel J, Muller U, Doht F, Fischer N, Boer K, Sonnemann J, et al. Influences of nasal lavage collection-, processing- and storage methods on inflammatory markers--evaluation of a method for non-invasive sampling of epithelial lining fluid in cystic fibrosis and other respiratory diseases. *Journal of immunological methods*. 2014;404:41-51.
- [207] Hentschel J, WK, Schilling T, Janhsen W.K., Lehmann T., Rödel J., Pfister W., Hipler U.-C., Mainz JG. Upper airway sampling in preschool CF patients to assess pathogen colonization and inflammation. *Journal of Cystic Fibrosis*, . 2016;15:62.
- [208] Koitschev A, Wolff A, Koitschev C, Preyer S, Ziebach R, Stern M. Standardisierte HNO-Untersuchung bei Patienten mit Mukoviszidose. 2005:8.
- [209] Doht F, Hentschel J, Fischer N, Lehmann T, Markert UR, Boer K, et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. *Rhinology*. 2015;53:249-59.
- [210] Moller W, Saba GK, Haussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U. Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition. *Rhinology*. 2011;49:286-91.
- [211] Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *The Laryngoscope*. 1995;105:354-8.
- [212] Aanaes K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2013;12 Suppl 2:S1-20.
- [213] Möller W, Schuschnig U, Khadem Saba G, Meyer G, Junge-Hulsing B, Keller M, et al. Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;142:382-8.
- [214] Mainz JG, Schien C, Schädlich K, Pfister W, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of Tobramycin in CF-patients with *P.aeruginosa*-colonization of the upper airways - results of a multicentric placebo controlled pilot study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;10S:21.
- [215] Mainz JG, Schadlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:209-17.
- [216] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23:93-7.
- [217] de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61:80-5.
- [218] Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsche E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:956-65.
- [219] Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368:1963-70.

- [220] Peixoto AO, Marson FAL, Souza TH, Fraga AMA, Ribeiro JD. Lung ultrasound assessment of response to antibiotic therapy in cystic fibrosis exacerbations: a study of two cases. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2019;45:e20190128.
- [221] Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:1165-9.
- [222] Kuo W, Kemner-van de Corput MP, Perez-Rovira A, de Bruijne M, Fajac I, Tiddens HA, et al. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward. *Eur Respir J*. 2016;47:1706-17.
- [223] Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, Fokkens WJ, Brimicombe RW, Heijerman HG. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12:525-9.
- [224] Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol*. 2003;13:1451-60.
- [225] Sommerburg O, Wielputz MO, Trame JP, Wuennemann F, Opdazait E, Stahl M, et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Chronic Rhinosinusitis in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020;17:714-23.
- [226] Farrell PM, Collins J, Broderick LS, Rock MJ, Li Z, Kosorok MR, et al. Association between mucoid *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Radiology*. 2009;252:534-43.
- [227] Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IC, Tiddens HA. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2011;140:178-85.
- [228] Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2269-77.
- [229] Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E, Eckhardt BP, Streetman DS, Strouse PJ. The use of high resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:440-9.
- [230] Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:943-50.
- [231] Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15:816-24.
- [232] Ball R, Southern KW, McCormack P, Duff AJ, Brownlee KG, McNamara PS. Adherence to nebulised therapies in adolescents with cystic fibrosis is best on week-days during school term-time. *J Cyst Fibros*. 2013;12:440-4.
- [233] George M, Rand-Giovannetti D, Eakin MN, Borrelli B, Zettler M, Riekert KA. Perceptions of barriers and facilitators: self-management decisions by older adolescents and adults with CF. *J Cyst Fibros*. 2010;9:425-32.
- [234] Modi AC, Quittner AL. Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: what gets in the way? *Journal of pediatric psychology*. 2006;31:846-58.
- [235] Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M, Chopra PA, Signorovitch J, Yushkina Y, et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest*. 2014;146:142-51.
- [236] Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP, Mogayzel PJ, Riekert KA. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10:258-64.
- [237] Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, von Wartburg M, Wu EQ, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:44-52.

[238] Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. BMC psychiatry. 2012;12:20.

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online