



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

**S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“,
Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis
von *Pseudomonas aeruginosa***

Verantwortliche Autoren: F.M. Müller^a, J. Bend^b, E. Rietschel^c,
Co-Autoren: M. Abele-Horn^d; M. Ballmann^a; J. Bargon^e; I. Baumann^f;
W. Bremer^g, R. Bruns^h, F. Brunsmannⁱ, R. Fischer^e; C. Geidel^j, H. Hebestreit^c; T.
O. Hirche^e; M. Hogardt^d, I. Huttegger^k, S. Illing^a, A. Koitschev^f; M. Kohlhäufel^l, R.
Mahlberg^m; J.G. Mainz^a, A. Möller^j, S. Pfeiffer-Auler^g; M. Puderbachⁿ, J. Riedler^k;
B. Schulte-Hubbert^o; C. Schwarz^e, L. Sedlacek^d, H. Sitter^p, Ch. Smaczny^e, D.
Staab^a; B. Tümmler^a, R.-P. Vonberg^d; T.O.F. Wagner^e; J. Zerlik^q

Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:

- a) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP), federführende Fachgesellschaft
- b) Mukoviszidose Institut gGmbH
- c) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
- d) Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
- e) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
- f) Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.
- g) Mukoviszidose e.V. (Patientenvertreter)
- h) Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)
- i) Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V. (Patientenvertreter)
- j) Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)
- k) Österreichische Gesellschaft für Kinder – und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- l) International Society for Aerosols in Medicine (ISAM)
- m) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)
- n) Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
- o) Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)
- p) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)
- q) Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Frank-Michael Müller
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Neonatalogie und Päd. Intensivmedizin
Klinikum Itzehoe
Robert-Koch-Straße 2
25524 Itzehoe
Email: frankmichael.mueller@gmail.com

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG	5
Methodik.....	5
Definitionen	6
B. ALGORITHMUS „LUNGENERKRANKUNG BEI CF: DIAGNOSTIK UND THERAPIE BEIM ERSTEN NACHWEIS VON <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>. 8	8
C. FRAGEN UND ANTWORTEN.....	9
Frage 1: Wie definiert man a) PA - Erstdnachweis ohne Infektion (Erstkolonisation/ Erstbesiedlung), b) PA - Erstdnachweis mit Infektion (Erstinfektion), c) intermittierende und d) chronische PA - Infektion? Ist ein einziger PA - positiver Befund aus Atemwegssekreten ausreichend, um von einer Erstkolonisation oder Erstinfektion zu sprechen?	9
Frage 2a: Welchen Stellenwert haben Rachenabstrich, Sputum, Induziertes/ provoziertes Sputum, BAL und Nasenspülung/ Nasenabstriche?	11
Frage 2b: Sollte nach Diagnosestellung der CF grundsätzlich eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchgeführt werden, um gezielt nach PA oder anderen <i>Pseudomonas spp.</i> zu fahnden?.....	12
Frage 2c: Sollte bei allen PA - negativen Patienten, die kein Sputum haben, aber Sputum expektorieren können, induziertes Sputum an Stelle eines tiefen Rachenabstrichs versucht werden?	13
Frage 2d: Mit welcher Konzentration von hypertonelem NaCl sollte das induzierte Sputum gewonnen werden?.....	13
Frage 2e: Können Proben von Atemwegssekreten von den Patienten oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden? Wie und in welchem Zeitraum sollte der Versand der Proben erfolgen?	13
Frage 3: Wie häufig sollte eine mikrobiologische Diagnostik bei PA-negativen Patienten durchgeführt werden?	15
Frage 4a: Wie sollen Proben aus Atemwegssekreten im mikrobiologischen Labor aufbereitet und die Erregeridentifizierung durchgeführt werden?.....	16
Frage 4b: Welchen Stellenwert haben andere <i>Pseudomonas spp.</i> und weitere Nonfermenter im Vergleich zu PA?	18
Frage 4c: Soll das mikrobiologische Labor regelhaft im Befund ausweisen, ob PA mukoid oder nonmukoid ist?	19
Frage 4d: Wie gelingt die sichere Abgrenzung von PA gegenüber <i>Burkholderia spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> und anderen Nonfermentern?	20
Frage 4e: Soll die Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität routinemäßig mittels der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) für alle isolierten PA-Stämme durchgeführt werden?	21
Frage 4f: Welche Antibiotika gegen PA sollen getestet werden?	23

- Frage 4g: Wie sollen Synergie-Testungen durchgeführt werden? Worin besteht die Relevanz von Checkerboard-Testungen? Welche Kombinationen sollten ggf. getestet werden?** 23
- Frage 4h: Soll eine molekularbiologische Diagnostik routinemäßig bei allen respiratorischen Proben oder bei allen respiratorischen Proben von bisher PA-negativen Patienten durchgeführt werden?** 24
- Frage 4i: Soll vor der inhalativen Anwendung von Tobramycin für alle isolierten PA-Stämme die MHK-Bestimmung routinemäßig durchgeführt werden, um resistente Stämme zu erfassen?.....** 25
- Frage 5: Welchen Stellenwert hat die Bestimmung von PA-Antikörpern im Serum?** 25
- Frage 5a: Welche Methoden sollen zur Antikörperbestimmung eingesetzt werden? Welche PA-Antikörper sollen bestimmt werden (cut-off Werte)?** 26
- Frage 5b: Sollten bei allen PA-negativen Patienten PA-Antikörper bestimmt werden? Wenn ja, wie oft (jährlich?).....** 26
- Frage 5c: Sollte eine Eradikationstherapie erfolgen, wenn die PA-Antikörper erhöht sind, der Patient aber keinen PA-Nachweis in Atemwegssekreten hat?.....** 28
- Frage 6a: Sind zur Eradikationstherapie intravenöse, orale und inhalative Antibiotika beziehungsweise deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patienten sollte primär intravenös therapiert werden?** 31
- Frage 6b: Bei welchen Patienten sollte eine sequentielle Kombinationstherapie aus einem intravenösen Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?.....** 33
- Frage 6c: Sollte nach dem Erstnachweis von PA eine zusätzliche bildgebende Diagnostik durchgeführt werden?.....** 33
- Frage 6d: Spielt das Ergebnis der Lungenfunktion eine Rolle bei der Therapieentscheidung?.....** 33
- Frage 6e: 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?.....** 34
- Frage 6f: Wann sollte eine bildgebende Diagnostik mit Röntgen-Thorax oder CT oder MRT erfolgen? Bei Erstkolonisation? Bei Erstinfektion? Wie oft? Verlauf?** 35
- Frage 6g: Spielt das Alter des Patienten eine Rolle für das Therapieregime? Welche Dosierung sollte eingesetzt werden, welche Dosisintervalle sind sinnvoll?** 35
- Frage 6h: Welche Inhalationsdevices sind für welche Altersgruppe sinnvoll (Zu Inhalation in die oberen Atemwege/ Nasennebenhöhlen s. Kap D)?** 37
- Punkt 6i: Welche Safety-Parameter sollten bestimmt werden (u.a. Serumspiegel; Hörtests)?.....** 38
- Frage 7: Sollte mit hypertoner Kochsalzlösung oder mit Dornase alfa inhaliert werden? Sollen Physiotherapie und Sport nach PA-Erstnachweis verändert werden?** 39
- Frage 8a: Wie stellt man nach versuchter Eradikationstherapie den Behandlungserfolg fest?.....** 40
- Frage 8b: Wie definiert man die erfolgreiche Eradikation (Zur Untersuchung einer möglichen Erregerpersistenz in den oberen Atemwegen s. Kap. D)?.....** 40

Frage 8c: Welche Kontrolluntersuchungen in welchem Abstand sind nach Eradikationstherapie erforderlich?..... 41

Frage 9: Welche Therapie ist erforderlich, wenn der Versuch der Eradikation nicht erfolgreich war? 41

D. KAPITEL OBERE ATEMWEGE (OAW): NACHWEIS VON PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN DEN OBEREN ATEMWEGEN UND THERAPIE DER SINONASALEN KOLONISIERUNG..... 43

Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patienten mit erstem PA-Nachweis in den OAW empfohlen? 43

E. INFORMATIONSTRATEGIE ZUR VORBEREITUNG UND DURCHFÜHRUNG DER ERADIKATIONSTHERAPIE VON PSEUDOMONAS AERUGINOSA 44

Frage 1: Wann soll der Patient eine Basisinformation über die besondere Rolle erhalten, die eine mögliche Besiedlung der Lunge mit PA bei CF spielt?..... 44

Frage 2: Ist es notwendig, die Basisinformation über die mögliche Besiedlung der Lunge mit PA regelmäßig zu aktualisieren?..... 45

Frage 3: Welche Informationen benötigt der Patient für die Einhaltung des Regimes zur rechtzeitigen Diagnosestellung der Besiedlung der Lunge mit PA? 46

Frage 4: Welche Informationen sind auf die Frage des Patienten nach Präventionsmöglichkeiten zu geben? 46

Frage 5: Welche Informationen für den Patienten sind erforderlich, wenn PA erstmals nachgewiesen wurde? 48

Frage 6: Welche Informationen benötigt der Patient nach Abschluss der Eradikationstherapie?..... 49

DANKSAGUNG..... 49

LEITLINIENGRUPPE 50

ABKÜRZUNGEN..... 52

LITERATUR..... 54

A. Einleitung

Mukoviszidose (= Zystische Fibrose; CF; E 84.-) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung. In Deutschland sind ca. 8.000 Patienten betroffen; die Inzidenz liegt bei etwa 1:2500. Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR- (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Gen. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation; es sind aber bereits über 1900 verschiedene Mutationen des CFTR-Gens beschrieben. Typische Manifestationen sind die Entzündung und häufigen Infektionen der Lunge, exokrine Pankreasinsuffizienz und sekundäre Erkrankungen wie Osteoporose, Diabetes u.ä. Auch andere Organe wie Leber und Gallenwege, männliche Geschlechtsorgane und die oberen Atemwege sind oft betroffen.

Der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit lag 2011 in Deutschland bei ca. 40 Jahren [1] und hat sich mit der verbesserten Therapie in den letzten Jahren stetig gesteigert. Kardio-pulmonale Erkrankungen waren die dominierende Todesursache. Es ist bekannt, dass eine (chronische) Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA) zu einem Abfall in der Lungenfunktion führt und sich direkt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkt [1]. Der Diagnostik und Therapie bei einem ersten Nachweis von PA (B 96.5) kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu, da zu diesem Zeitpunkt eine Eradikation des Erregers oft noch möglich ist. Die vorliegende S3-Leitlinie zielt auf Patienten mit CF aller Altersstufen (Neugeborenen- bis Erwachsenenalter) und beider Geschlechter unabhängig von der Art der CFTR-Mutation. Sowohl die ambulante als auch stationäre Behandlung (Akutversorgung) fallen unter die vorliegende Leitlinie.

Methodik

Angeregt durch die AG Mukoviszidose der GPP (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie) und die AGAM (Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.), wurde die Entwicklung der S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ mit Beteiligung zahlreicher Fachgesellschaften initiiert. Aufgrund des Umfangs der Inhalte beim Thema „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ wurde im August 2009 entschieden, das Thema modular aufzuarbeiten und mit dem Modul 1 "Diagnostik und Therapie beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*" zu beginnen. Die Leitfragen wurden auf der ersten Konferenz 2009 in Frankfurt festgelegt und im Verlauf noch konkretisiert. Zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der S3 Leitlinie finden sich detaillierte Angaben im Leitlinienreport (s. Anhang). Als nächstes Modul ist die „Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ geplant.

Die vorliegende Leitlinie soll durch die Vermittlung eines evidenzbasierten Therapiestandards eine Hilfestellung für die Behandlung von Patienten mit CF geben. Das Modul 1 beinhaltet die Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von PA. Alle Berufsgruppen, die durch die Fachgesellschaften in der Leitliniengruppe vertreten sind, gehören zur Zielgruppe der vorliegenden Leitlinie. Da das behandelte Versorgungsthema interdisziplinär ist, richtet sich die Leitlinie nicht nur an Mediziner und Physiotherapeuten, die Patienten mit CF behandeln, sondern schließt auch die Mikrobiologen und Radiologen ein, welche die Diagnostik durchführen. Weiterhin soll die Leitlinie für die Patienten selbst eine Orientierungshilfe bieten. Es ist geplant eine laienverständliche Patientenversion der Leitlinie zu erstellen. Besonderes Augenmerk legen die Patientenvertreter auf die Kommunikation zwischen Arzt und Patient und die Information des Patienten über die medizinischen Inhalte der Leitlinie (siehe Kapitel B, Kapitel E und Anhang). Aufgrund der Thematik der Leitlinie wurden Evidenzgrade nur für die Frage 6 in den Text integriert. Für alle anderen Fragen können die Evidenzgrade den Evidenztabelle im Anhang entnommen werden.

Mögliche Interessenskonflikte der Gruppenmitglieder wurden nicht identifiziert. Spätestens nach drei Jahren ab Erscheinungsdatum soll ein Update der Leitlinie erstellt werden. Falls sich vorher wichtige neue Erkenntnisse ergeben, wird ein Update auch bereits vorher initiiert. Verantwortlich für die Initiierung der Überarbeitung sind Prof. Frank-Michael Müller und Dr. Ernst Rietschel.

Definitionen

Tiefer Rachenabstrich (= Hustenabstrich)

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 (vergl. Frage 2d):

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. [2].

***Pseudomonas* – Erstnachweis (vergl. Frage 1)**

Eine mikrobiologische Untersuchung der Proben aus Atemwegssekreten sollte routinemäßig mindestens sechsmal im Jahr durchgeführt werden; mindestens vier davon beim Routineambulanzttermin und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt.

Ein Erstnachweis von PA liegt dann vor, wenn zum ersten Mal in einer Probe aus Atemwegssekreten PA nachgewiesen wurde. Ein PA-Antikörpertiter $\geq 1:500$ (positiv) gegen ein speziesspezifisches *Pseudomonas*-Epitop kann einen Hinweis auf eine Kolonisation/ Infektion mit PA geben (vergl. Frage 5).

Intermittierende Infektion (vergl. Frage 1)

Eine intermittierende Infektion mit PA liegt vor, wenn PA in weniger als 50% der Proben aus Atemwegssekreten (mindestens 6 pro Jahr) aus dem letzten Jahr nachgewiesen wurde.

Chronische Infektion (vergl. Frage 1)

Eine chronische Infektion mit PA liegt vor, wenn in 50% oder mehr der Proben aus Atemwegssekreten (mindestens 6 pro Jahr) aus dem letzten Jahr PA nachgewiesen wurde.

Exazerbation (modifizierte Fuchskriterien nach Bilton 2011; [3])

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

Eradikation (vergl. Frage 8)

Von einer erfolgreichen Eradikation wird ausgegangen, wenn in drei konsekutiven Proben aus Atemwegssekreten in einem Gesamtzeitraum von sechs Monaten kein PA nachweisbar ist.

B. Algorithmus „Lungenerkrankung bei CF: Diagnostik und Therapie beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*“

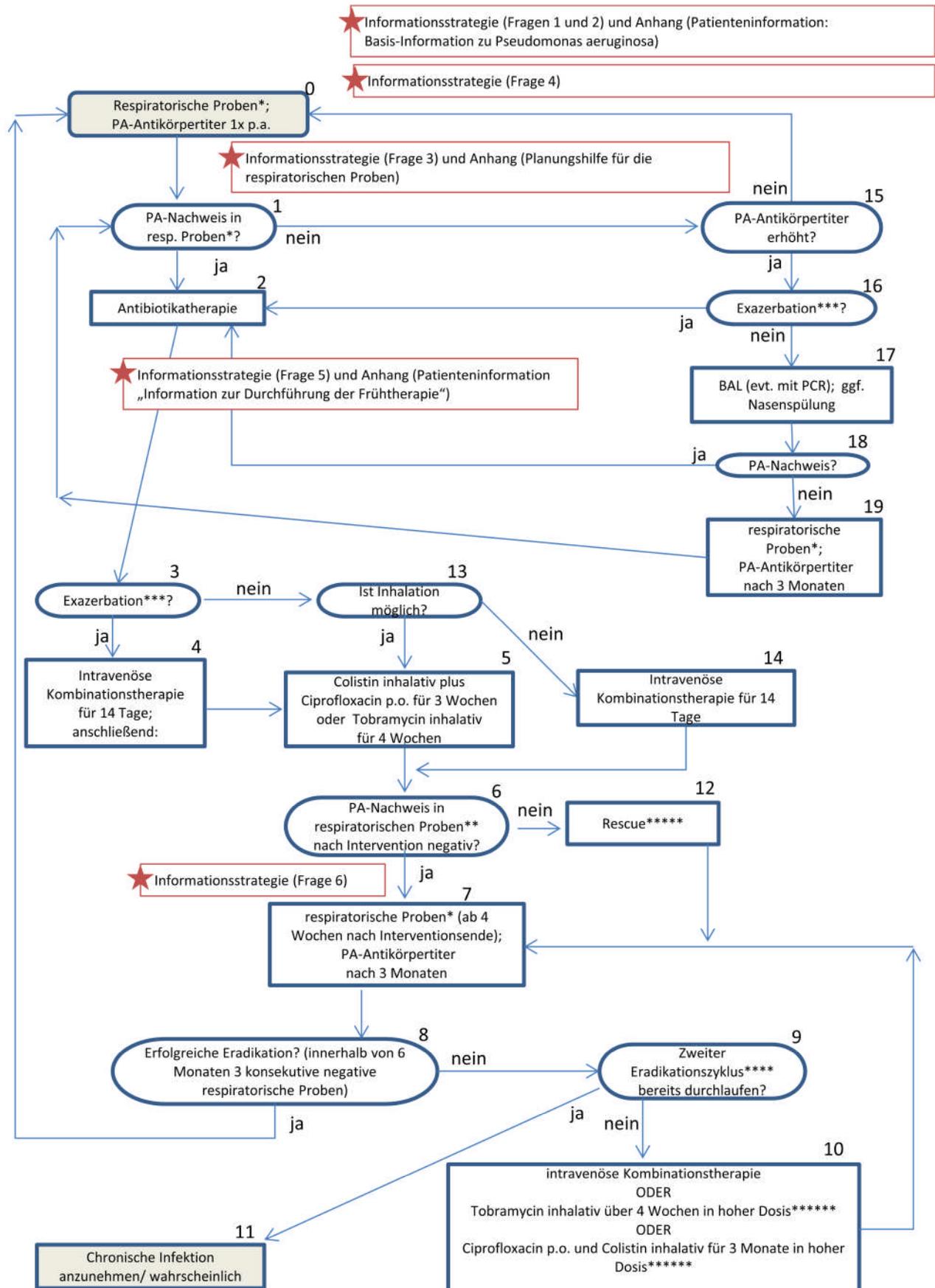


Abbildung 1: Lungenerkrankung bei CF: Diagnostik und Therapie beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* (PA); zu Dosierungen und Zulassungen der Antibiotika s. Tabelle 1

* Kultur von Sputum, induziertem Sputum, tiefem Rachenabstrich oder ggf. BAL: Eine mikrobiologische Untersuchung der Proben sollte routinemäßig mindestens sechsmal im Jahr durchgeführt werden; mindestens vier davon beim Routineambulanzttermin und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt (s. auch Statement Frage 3).

** Kultur von Sputum, induziertem Sputum, tiefem Rachenabstrich oder ggf. BAL

*** Exazerbation s. Definitionen

**** erster Eradikationszyklus = Boxen 4/5 oder 5 oder 14; zweiter Eradikationszyklus = 9/10

***** Eine „Rescue“ - Therapie wird eingeleitet, wenn PA auch "zum Ende der Therapie" noch nachweisbar ist. Bei der „Rescue“ - Therapie wird die bisherige Therapie mit Colistin inhalativ und Ciprofloxacin p.o. nicht nach 3 Wochen, sondern erst nach 3 Monaten beendet.

*****2x 300mg (Tobramycin) und 3mal 2 Mill IE (Colistin)

C. Fragen und Antworten

Frage 1: Wie definiert man a) PA - Erstnachweis ohne Infektion (Erstkolonisation/ Erstbesiedlung), b) PA - Erstnachweis mit Infektion (Erstinfektion), c) intermittierende und d) chronische PA - Infektion? Ist ein einziger PA - positiver Befund aus Atemwegssekreten ausreichend, um von einer Erstkolonisation oder Erstinfektion zu sprechen?

Im Rahmen des EuroCareCF - Projektes wurde eine Definition der chronischen sowie intermittierenden PA-Infektion vorgenommen und die Gruppe der PA - freien Patienten definiert [4]. Dazu wurden die in der Literatur vorhandenen Definitionen zusammengestellt und eine Empfehlung abgeleitet. Die Definition in dieser Leitlinie wird an die Definition der EuroCareCF Gruppe angelehnt. Alle Definitionen hängen von der Häufigkeit und Art der Probennahme ab (s. auch Frage 3).

Es ist schwierig, zwischen Kolonisation und Infektion mit PA zu unterscheiden. Eine Erstkolonisation kann klinisch stumm verlaufen. Bei Infektionszeichen kann klinisch nicht zwischen PA und anderen Erregern als Hauptursache unterschieden werden. Es gibt auch keine typischen Infektkomplikationen, die auf PA hinweisen.

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

Statement 1a/ b: Definition des *Pseudomonas aeruginosa* (PA) Erstnachweises:

Eine Aussage ist nur möglich für Patienten, bei denen jährlich mindestens 6 Proben aus den Atemwegen (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) bakteriologisch untersucht wurden und in keiner Probe PA nachgewiesen werden konnte.

- Wenn die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind, liegt ein Erstnachweis von PA vor, wenn zum ersten Mal in einer bakteriologisch untersuchten Probe PA nachgewiesen wurde. Ein positiver Titer gegen ein speziesspezifisches *Pseudomonas* - Epitop kann einen Hinweis auf eine Kolonisation/ Infektion mit PA geben.
- Wenn die oben genannten Voraussetzungen nicht erfüllt sind, lassen sich strenggenommen keine Aussagen zum Erstnachweis von PA treffen. Wenn ein CF-Patient nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurde und zum ersten Mal in einer bakteriologisch untersuchten Probe PA nachgewiesen wurde, wird dies im Rahmen dieser Leitlinie jedoch ebenfalls als Erstnachweis betrachtet, da sich die Therapieempfehlung für diese Patientengruppe nicht unterscheidet.

Empfehlungsgrad: A

Statement 1 c/ d: Definition der intermittierenden oder chronischen Infektion mit PA

Eine Aussage ist nur möglich für Patienten, von denen während des letzten Jahres in verschiedenen Monaten mindestens sechs Sputumproben bakteriologisch untersucht wurden. Wenn der CF - Patient kein Sputum expektoriert, müssen während des letzten Jahres mindestens 6 Proben (tiefer Rachenabstrich, s. auch Frage 2a und zum Keimnachweis in den oberen Atemwegen Kapitel D) in verschiedenen Monaten untersucht worden sein.

Nur wenn bei positivem PA - Antikörpertiter und auf Grund der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik aus den letzten Jahren bereits bekannt ist, dass der CF - Patient in seinen Atemwegen chronisch mit PA infiziert ist, reicht eine Mindestzahl von vier bakteriologischen Analysen pro Jahr aus.

Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, lassen sich die intermittierende bzw. chronische Infektion mit PA wie folgt definieren:

- Eine chronische Infektion mit PA liegt vor, wenn PA in 50% oder mehr der untersuchten bakteriologischen Proben aus dem letzten Jahr nachgewiesen wurde. Eine intermittierende Infektion mit PA liegt vor, wenn PA in weniger als 50% der untersuchten bakteriologischen Proben aus dem letzten Jahr nachgewiesen wurde.

Voraussetzungen und Definitionen fußen auf der empirisch bestimmten Sensitivität und Spezifität der bakteriologischen und serologischen Analytik.

Definition „Wieder PA - negative Patienten“ (vergl. Frage 8): Die erfolgreiche Eradikation wird folgendermaßen definiert: Sind drei konsekutive respiratorische Proben in einem Gesamtzeitraum von sechs Monaten PA - negativ, wird von einem Behandlungserfolg ausgegangen. Patienten, bei denen eine Eradikation erfolgreich war, sind demzufolge „wieder PA - negativ“.

Empfehlungsgrad: A

Frage 2a: Welchen Stellenwert haben Rachenabstrich, Sputum, Induziertes/ provoziertes Sputum, BAL und Nasenspülung/Nasenabstriche?

Für die mikrobiologische Diagnose einer Kolonisation oder Infektion der oberen und/ oder unteren Atemwege bei Patienten mit CF eignen sich verschiedene Sekrete des Respirationstraktes bzw. entsprechende Abnahmeverfahren. Ein frühzeitiger Erregernachweis mit Anfertigung eines Antibiogramms stellt die Basis für eine erfolgreiche antibiotische Therapie dar. Welches Material eingesandt wird, hängt v.a. von der klinischen Fragestellung ab und davon, ob der Patient expektoriert. Infrage kommen die bronchoalveoläre Lavage (BAL), ein tiefer Rachenabstrich, Sputum, induziertes Sputum, ein Nasenabstrich und ggf. die nasale Lavage (s. Kapitel D). Da die Gewinnung für den Patienten wenig belastend ist, werden am häufigsten tiefe Rachenabstriche und Sputen verwendet.

Inwiefern tiefe Rachenabstriche bei nicht expektorierenden CF - Patienten das Erregerspektrum in den tieferen Atemwegen widerspiegeln, wird unterschiedlich bewertet. Der Vergleich von oropharyngeal gewonnenen Proben mit Bronchialsekret bei nicht expektorierenden Patienten ergab eine Sensitivität und Spezifität für den kulturellen Nachweis von PA von 70% und 83% bzw. 80% und 91% für den Nachweis von *Staphylococcus aureus* [5]. Der Vergleich mit BAL ergab für den Nachweis typischer CF-Pathogene eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 94% [6]. Ein negativer Rachenabstrich bei Kindern unter 5 Jahren wird allgemein als Hinweis auf nicht erfolgte PA - Kolonisation der unteren Atemwege gewertet.

Zur Optimierung der Sensitivität von tiefen **Rachenabstrichen** ist jedoch 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 (s. auch Kapitel A, Definitionen).

Durch die Untersuchung von **induziertem Sputum** (s. auch Kapitel A, Definitionen) kann einigen Studien zu Folge die Nachweisrate von PA optimiert werden ([7], [8]).

Auch kann die **BAL** bei CF - Patienten 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 im Sputum oder Rachenabstrich nachweisbar (s. auch Kapitel A, Definitionen).

Statement 2a: Zur Abklärung einer Besiedlung oder Infektion der unteren Atemwege ist Sputum ein geeignetes Material, da einfach durch spontane Expektoration zu gewinnen und somit für den Patienten wenig belastend. Bei nicht spontan oder nach Induktion expektorierenden CF - Patienten wird i.d.R. ein tiefer Rachenabstrich verwendet. Eine mögliche Kontamination durch oropharyngeale Flora ist materialunabhängig zu beachten.

- Zur Erfassung der Kolonisation der **oberen Atemwege** kann eine diagnostische nasale Lavage oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (s. Kapitel D).
- Zur Erfassung der Kolonisation der **unteren Atemwege** sollte bei expektorierenden Patienten mindestens alle 2 Monate und bei Exazerbation primär Sputum untersucht werden (s. Frage 3).
- Andere Materialien sollten insbesondere bei klinischer Verschlechterung des Patienten und wiederholt negativen Sputum- bzw. Rachenabstrichbefunden untersucht werden. Hierzu gehören induziertes Sputum und Materialien die ggf. instrumentell aus verschiedenen Abschnitten der Lunge gewonnen werden (Tracheal- und Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavage (BAL)).

Empfehlungsgrad: B

Frage 2b: Sollte nach Diagnosestellung der CF grundsätzlich eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchgeführt werden, um gezielt nach PA oder anderen *Pseudomonas spp.* zu fahnden?

Eine BAL kann durchgeführt werden, wenn keine Möglichkeit besteht, andere Proben aus Atemwegssekreten zu gewinnen, z.B. bei nicht-expektorierenden Kindern ([9], [10]). Es wird auf die Gefahr der Kontamination der Proben verwiesen. 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 PA Infektionen [11].

Statement 2b: Es soll eine mikrobiologische Diagnostik nach CF - Standard durchgeführt werden (Sputum ist ein geeignetes Material); eine BAL soll nicht regelhaft durchgeführt werden (s. auch Frage 2a).

Empfehlungsgrad: A

Frage 2c: Sollte bei allen PA - negativen Patienten, die kein Sputum haben, aber Sputum expektorieren können, induziertes Sputum an Stelle eines tiefen Rachenabstrichs versucht werden?

In den MiQs [12] wird empfohlen, primär Sputum/ induziertes Sputum zu verwenden und nur bei nicht expektorierenden CF - Patienten tiefe Rachenabstriche zu machen.

Statement 2c: Induziertes Sputum ist als höherwertiges Material einzustufen als ein tiefer Rachenabstrich und soll somit in der mikrobiologischen Diagnostik bevorzugt werden.

Empfehlungsgrad: A

Frage 2d: 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 ([13], [14]). Im klinischen Alltag wird bei pneumologischen Patienten 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 Patienten in klinischen Studien.

Statement 2d: Induziertes Sputum soll mit 3 ml einer 3-7% NaCl-Lösung gewonnen werden. Direkt vor der Inhalation wird ein Bronchodilatator (z.B. Salbutamol) inhalativ angewendet.

Empfehlungsgrad: A

Frage 2e: Können Proben von Atemwegssekreten von den Patienten oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden? Wie und in welchem Zeitraum sollte der Versand der Proben erfolgen?

Die richtige Probenentnahme und der richtige Probentransport beeinflussen maßgeblich das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik. Bei Transport- bzw. Lagerzeiten größer zwei Stunden kann es bereits zu Abweichungen im mikrobiologischen Befund kommen. Grundsätzlich ist somit 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 ([15], [12]). Ist dies nicht realisierbar, ist ein (Post-) Versand bzw. Transport der Probe

innerhalb von 24 – 48 Std. in Abhängigkeit vom Erregerspektrum akzeptabel ([15], [12]).

CF - Patienten werden häufig in von ihrem Wohnort entfernten spezialisierten Einrichtungen betreut. Trotzdem ist die Durchführung mikrobiologischer Untersuchungen nur in akkreditierten Laboratorien mit spezieller Erfahrung in der Erregerdiagnostik bei CF zu empfehlen. In der Betreuung von CF - Patienten ist somit, häufiger als bei anderen Patientenkollektiven, ein Transport mikrobiologischer Proben unverzichtbar (z.B. nach Heimtherapie, Probenentnahme durch Eltern bzw. einen Arzt vor Ort wegen weiter Entfernung zu CF - Einrichtung/akkreditiertem CF-Labor).

Die Einschränkungen in der Aussagekraft mikrobiologischer Befunde infolge Lagerung und Transport sind in Abhängigkeit von Keimspektrum und Keimdichte der Probe, Lagerungsbedingungen (4°C bzw. bei Raumtemperatur) sowie Transportzeit uneinheitlich ([16], [17]). 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 *Enterobacteriaceae* 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 ([15], [12]). Ebenso begünstigen verlängerte Transportzeiten das vorzeitige Absterben und Überwuchern empfindlicher Keime [18].

Entscheidend bei der Beurteilung mikrobiologischer Befunde ist v.a. die zugrunde liegende klinische Fragestellung. Im Hinblick auf den kulturellen Nachweis von PA als Zielerreger der vorgelegten Leitlinie gilt, dass PA als ubiquitärer Umweltkeim weniger empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen ist. Ein Probenversand zum alleinigen qualitativen Nachweis von PA ist daher als weniger problematisch anzusehen. Ein Versand innerhalb von 48 Std. erscheint vertretbar. Inwieweit die Sensitivität der Kultur durch einen verlängerten Probentransport, v.a. bei geringen Keimzahlen wie bei der Frage des Erstnachweises von PA eher zu erwarten, beeinflusst wird, ist nicht bekannt.

Für die bakteriologische Kultur aus Atemwegssekreten kommen grundsätzlich Sputum, induziertes Sputum oder ein tiefer Rachenabstrich in Frage (zum Stellenwert der nasalen Lavage s. Kapitel D). Sputum produzierende CF - Patienten überführen Sputum nach spontaner Expektoration in ein steriles Probengefäß. Bei Patienten, die grundsätzlich expektieren könnten (ab ca. 5 Jahren), aber spontan kein Sputum produzieren, sollte die Möglichkeit des induzierten Sputums in Betracht gezogen werden. Tiefe Rachenabstriche sollten in einem geeigneten

Transportmedium transportiert werden. Bereits die Entnahme eines geeigneten Rachenabstriches (mit Gewinnung hochgehusteten Sekrets) erfordert jedoch einen erfahrenen Untersucher, weshalb von einer regelhaften Abnahme von tiefen Rachenabstrichen im häuslichen Bereich abgesehen werden sollte.

Sputum bzw. tiefe Rachenabstriche sind möglichst morgens zu entnehmen und ohne weitere Lagerung direkt per Post zu versenden, so dass sie zeitnah innerhalb von 24 Std., spätestens jedoch innerhalb von 48 Std. (zulässig nur bei gezielter Fragestellung nach einem PA - Erstnachweis), unter Aussparung des Wochenendes im Labor ankommen.

Statement 2e: Die häusliche Probenentnahme ist nach gründlicher Unterweisung der Eltern bzw. des Patienten selbst durch das Ambulanzpersonal vor allem hinsichtlich geeigneter Entnahmetechnik, Probenbeschriftung und Verpackung möglich, um mikrobiologische Kontrolluntersuchungen zum kulturellen Nachweis von PA zu ermöglichen. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Sputum, induziertes Sputum und ausnahmsweise auch ein tiefer Rachenabstrich (zum Stellenwert der nasalen Lavage s. Kapitel D).

Ein (Post-) Versand der Probe innerhalb von 24 Std. (über Nacht) ist möglich. Grundsätzlich ist immer auf einen schnellstmöglichen Versand zu achten. Steht der kulturelle Nachweis von PA im Vordergrund, ist ein Versand innerhalb von 48 Std. vertretbar. Die Einschränkungen infolge des Postversandes, insbesondere hinsichtlich des Nachweises anderer empfindlicherer Atemwegserreger, sind bei der qualitativen und quantitativen Beurteilung des mikrobiologischen Befundes unbedingt zu berücksichtigen. Daher ist es auf dem Anforderungsschein zu vermerken, ob es sich um frisches oder um ein postal versendetes Material handelt.

Empfehlungsgrad: B

Frage 3: Wie häufig sollte eine mikrobiologische Diagnostik bei PA-negativen Patienten durchgeführt werden?

Es gibt in der Literatur verschiedene Empfehlungen für die Häufigkeit der mikrobiologischen Diagnostik, z.B.

- eine Probenentnahme alle 2-4 Wochen bei Kleinkindern und alle drei Monate (besser 6-8 Wochen) für Erwachsene [19];
- Sputumkulturen bei allen Routinebesuchen; diese werden mit einer Häufigkeit von einmal alle 1-3 Monate angesetzt (vorzugsweise monatlich) [9],
- eine Probenentnahme mindestens alle 3 Monate oder besser 1x/Monat und bei klinischer Verschlechterung [20].
- Probenentnahme alle drei Monate [12].

Statement 3: Mikrobiologische Untersuchungen der Proben sollten routinemäßig mindestens sechsmal im Jahr durchgeführt werden; mindestens vier davon beim Routineambulanzttermin und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt.

Empfehlungsgrad: B

Frage 4a: Wie sollen Proben aus Atemwegssekreten im mikrobiologischen Labor aufbereitet und die Erregeridentifizierung durchgeführt werden?

Die Verarbeitung von Proben aus Atemwegssekreten, Selektivmedien, Spezialkulturverfahren sowie die Methoden zur Erregeridentifizierung im Rahmen der mikrobiologischen Stufendiagnostik bei CF sind detailliert in den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ beschrieben ([12]: Kapitel 5-8). Zielsetzung ist die Erfassung aller CF-Leitkeime. Die vorliegende Leitlinie ist demgegenüber auf die Diagnostik und die Therapie des Erstnachweises von PA fokussiert.

Zur mikrobiologischen Diagnostik eignen sich Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich sowie die bronchoalveoläre Lavage (BAL) (nasale Lavage bzw. Nasenabstrich s. Kapitel D). CF-Sputum mit hoher Viskosität muss vor der Verarbeitung verflüssigt bzw. homogenisiert werden, z.B. durch Vorbehandlung mit Dithiothreitol (DTT). BAL und Sputum sollten quantitativ angelegt werden (Angabe der Erregermenge in koloniebildenden Einheiten pro mL). Abstriche werden semiquantitativ mittels 3-Ösenabstrich verarbeitet. Der kulturelle Nachweis von PA aus tiefen Rachenabstrichen im Vergleich zu Bronchialsekret erreicht etwa einen positiven Vorhersagewert von 83% und einen negativen von 70% ([5], [21]).

Es gibt keine eindeutige Empfehlung zur regelhaften Mikroskopie von CF-Sputen bzw. tiefen Rachenabstrichen. Zur Beurteilung der Sputumqualität (Erregernachweis, -menge und -morphologie) kann eine mikroskopische Beurteilung sinnvoll sein (v.a. bei jungen Patienten spricht der Nachweis von Plattenepithelzellen für eine Kontamination mit oropharyngealer Flora). Die alleinige Mikroskopie ist nicht beweisend für den Erstnachweis von PA. Allgemein liegt bei CF - Patienten die Übereinstimmung von positiver Mikroskopie und Kultur für PA bei 91% bis 98% ([21], [22]). Eine BAL ist grundsätzlich auch mikroskopisch zu beurteilen.

Die Basiskultur zur Kultivierung bakterieller Atemwegserreger beinhaltet hochwertige Universalmedien wie Blut- und Kochblutagar. Sie erlauben i.d.R. das Wachstum aller CF - Leitkeime einschließlich auxotropher Mutanten und Small-Colony-Varianten (SCV) von PA. Als Selektivmedien für PA und anderer Nonfermenter kommen Laktose-Indikator-Agar (z.B. McConkey-Agar), Cetrimid-Agar, Trypton-Soja-Agar und *Pseudomonas*-Isolation-Agar in Frage [12]. Zu beachten ist, dass bei Selektivmedien die

Nachweisgrenze für PA im Vergleich zu Universalmedien in der Regel geringfügig eingeschränkt ist. Lediglich Trypton-Soja-Agar, der ohne den Zusatz eines selektiven Agens (Cetrimid, Irgasan®) auskommt, ist in etwa gleichwertig. McConkey-Agar hat den Nachteil, dass der typische PA-Morphotyp (Pigmentierung, metallischer Glanz) und die Unterscheidung morphologischer *Pseudomonas*-Varianten weniger gut beurteilbar ist. In der CF - Diagnostik gibt es darüber hinaus Selektivnährmedien für *S. aureus*, MRSA, *H. influenzae*, *Burkholderia-cepacia*-Komplex, Pilze und Mykobakterien. Anreicherungskulturen (z.B. Trypton-Soja-Bouillon) sollten nur in Ausnahmefällen mitgeführt werden. Dazu zählen tiefe Rachenabstriche oder Sputen von CF - Patienten mit positivem PA-Antikörpertiter bei bisher negativen Kulturen oder intermittierendem PA-Nachweis. Die (routinemäßige) Anlage anaerober Kulturen wird derzeit nicht empfohlen. Angaben zu den medienabhängigen Inkubationszeiten und Bebrütungstemperaturen sind den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards ([12], [15]) zu entnehmen.

In manchen Zentren wird bei bekannt PA-positiven Patienten vom Direktmaterial eine orientierende Resistenzbestimmung mit *Pseudomonas*-wirksamen Antibiotika (z.B. Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Meropenem, Ciprofloxacin, Tobramycin, Colistin) auf Mueller-Hinton-Agar durchgeführt [21]. Dies dient zum raschen Nachweis resistenter PA-Varianten in einer sensiblen Population und Optimierung der empirischen Initialtherapie [23].

Die Erregeridentifizierung erfolgt mit mikrobiologischen Standardmethoden und sollte bei CF immer bis auf Speziesebene erfolgen. Die vereinfachte Identifizierung von PA aufgrund typischer Pigmentproduktion (Pyocyanin, Pyochelin), metallischem Glanz, Wachstum bei 42°C auf Cetrimid-Agar ist vertretbar. Mukoide Oxidase-positive Bakterien können bei Empfindlichkeit gegenüber Polymyxin i.d.R. als PA identifiziert werden. Untypische PA-Morphotypen müssen mindestens biochemisch identifiziert werden. Zweifelhafte Ergebnisse sind durch geeignete Alternativverfahren wie die Gensequenzierung (z.B. 16S rDNA) oder die Massenspektrometrie („Matrix-assisted Laser Desorption/ Ionization Time Of Flight“, MALDI-TOF) zu verifizieren [24].

Statement 4a: Die mikrobiologische Aufarbeitung von CF-Proben sowie die kulturellen Nachweismethoden sollen, wie in der MiQ24 „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ (Kapitel 6 und 7) 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 PA, *B.-cepacia*-Komplex in jedem Alter obligat). Flüssige Anreicherungskulturen werden nur in Ausnahmefällen, anaerobe Kulturen routinemäßig nicht empfohlen. Eine orientierende Resistenzbestimmung aus Direktmaterial kann zur Erfassung resistenter Varianten hilfreich sein. Die Erregeridentifizierung soll bis auf Speziesebene erfolgen, über klassische mikrobiologische Verfahren (Oxidase, Biochemie etc.) bzw. mithilfe hoch-spezifischer molekularer Verfahren (MALDI-TOF, PCR, Sequenzierung).

Empfehlungsgrad: A

Frage 4b: Welchen Stellenwert haben andere *Pseudomonas spp.* und weitere Nonfermenter im Vergleich zu PA?

Der Stellenwert des Nachweises anderer *Pseudomonas spp.* bzw. anderer Nonfermenter hängt stark von der identifizierten (Sub-) Spezies sowie der klinischen Situation des Patienten ab. Zu den anerkannten pathogenen Nonfermentern bei CF gehören neben PA insbesondere die Erreger des *B.-cepacia*-Komplexes (BCK), wobei v.a. *B. cenocepacia*, *B. multivorans* und *B. dolosa* klinisch relevant sind und aggressive Verläufe bis hin zum „Cepacia-Syndrom“ verursachen können. *B. gladioli* (nicht zum BCK gehörend) und *B. cenocepacia* verursachen v.a. nach Lungentransplantation schwere abszedierende und invasive Infektionen. Wegen der unterschiedlichen klinischen Wertigkeit und hygienischen Relevanz der Nonfermenter bei CF, sollte die Identifizierung immer bis auf Speziesebene unter Anwendung geeigneter Verfahren (z.B. MALDI-TOF, *recA*-PCR oder 16S rDNA Sequenzierung) erfolgen. Erstisolate des BCK sollten immer durch ein molekulares Verfahren bestätigt werden ([12], [25]). Darüber hinaus bieten die Konsiliarlaboratorien für CF-Bakteriologie Unterstützung an (siehe auch Homepage des Robert-Koch-Instituts: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_node.html).

Unklar ist z.T. die Bedeutung weiterer in den letzten Jahren vermehrt aus den Atemwegen von CF-Patienten isolierter Nonfermenter und non-PA *spp.*, die bisher als apathogen galten und nicht speziell mit CF assoziiert erschienen. *Comomonas spp.*, *Rhizobium spp.* und *Chryseobacterium spp.* sowie *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens* und *Pseudomonas stutzeri* werden selten isoliert und gegenwärtig als harmlose Kommensalen ohne klinische Relevanz eingestuft. Auch häufiger isolierte Erreger wie *Stenotrophomonas maltophilia* oder *Acinetobacter spp.* scheinen nur eine geringe pathogene Bedeutung zu besitzen. Sie gelten in der Mehrzahl der Fälle als Besiedler, welche die Atemwege der CF-Patienten zwar chronisch kolonisieren können, aber selten zu einem Abfall der Lungenfunktion führen. Lediglich

bei wiederholtem Nachweis von *S. maltophilia* sind transiente und rekurrende Infektionen beschrieben [26]. Gänzlich unklar ist die Bedeutung von *Ralstonia spp.* [27] und *Cupriavidus spp.*, Keime, die wie die anderen Nonfermenter v.a. in der Umwelt vorkommen. Im Zusammenhang mit dem Nachweis von *Inquilingus limosus* [28], *Achromobacter xylosoxidans* [23], [29], [30]) sowie *Pandoraea apista* [31] und andere *Pandoraea spp.* [32] aus den Atemwegen von CF-Patienten sind schwere pulmonale Verschlechterungen und Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beschrieben.

Statement 4b: Die Spezies des *B.-cepacia*-Komplexes (BCK) sowie nach Lungentransplantation *B. gladioli* gelten für CF-Patienten 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. *Pseudomonas spp.* (non-PA), *Acinetobacter spp.* und seltenere Nonfermenter wie *Chryseobacterium spp.*, *Comomonas spp.*, *Rhizobium spp.* oder *Ralstonia spp.* sind nach derzeitigem Kenntnisstand eher als Besiedler anzusehen, weshalb eine Identifizierung auf Genusebene ausreicht. Der wiederholte Nachweis von *S. maltophilia* kann mit transienten und rekurrenden Infektionen assoziiert sein. *A. xylosoxidans*, *Pandoraea spp.* oder *Inquilingus limosus* haben zu schweren pulmonalen Infektionen geführt. Ihre Identifizierung auf Speziesebene ist obligat.

Empfehlungsgrad: A

Frage 4c: Soll das mikrobiologische Labor regelhaft im Befund ausweisen, ob PA mukoid oder nonmukoid ist?

Mukoide und nonmukoide PA-Stämme besitzen eine unterschiedliche klinische Relevanz. Eine Kolonisation der Atemwege erfolgt meist mit nonmukoiden PA-Stämmen, die leichter mit Antibiotika eradiziert werden können. Auch bei einer frühen Infektion mit mukoiden Phänotypen können die Bakterien im Einzelfall noch eliminiert werden; ein Versuch ist immer anzustreben. Im mikrobiologischen Befund sollte PA regelhaft, getrennt nach nonmukoid und mukoid einschließlich der erstellten Empfindlichkeitsprofile aufgeführt werden ([20], [12]).

Statement 4c: Im mikrobiologischen Befund soll bei PA stets nach nonmukoid und mukoid differenziert werden.

Empfehlungsgrad: A

Frage 4d: Wie gelingt die sichere Abgrenzung von PA gegenüber *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* und anderen Nonfermentern?

Eine Abgrenzung von PA (einschließlich untypischer Varianten) gegenüber den Spezies des BCK, *S. maltophilia* und anderen Nonfermentern ist mittels biochemischer Kriterien nicht in allen Fällen sicher möglich. Die drei erstgenannten Erreger sollten immer bis auf Speziesebene identifiziert bzw. ausgeschlossen werden, was den Einsatz geeigneter molekular-diagnostischer Verfahren erfordern kann (z.B. MALDI-TOF, Gensequenzierung, 16S rDNA bzw. *recA*-PCR/-Gensequenzierung; [12]). Erreger, die mit molekularbiologischen Methoden lediglich als BCK-Spezies identifiziert wurden, sollten in einem Konsiliarlabor bestätigt werden. Die eindeutige Speziesbestimmung (ehemals Genomovaranalyse) dient der weiteren Risikoabschätzung [9].

S. maltophilia lässt sich demgegenüber durch seine eindeutigen biochemischen Reaktionen meist leicht von PA abgrenzen (siehe MIQ24, [12]). Die sichere Identifizierung Oxidase-positiver Nonfermenter (z.B. Aminoglykosid-resistente *Achromobacter* spp.) sowie metabolisch inaktiver Nonfermenter und ihre Abgrenzung gegenüber untypischen PA-Varianten ist oft nur mit aufwändigen biochemischen Nachweismethoden wie kommerziellen „Bunte Reihen“ (Api-System), biochemischen Zusatzreaktionen oder automatisierten Verfahren (VITEK 2, Phoenix oder Walk-away) möglich. Aufgrund der ständig aktualisierten Datenbanken der mechanisierten Geräte, liefern diese bei der Identifizierung von Nonfermentern mittlerweile bessere Ergebnisse als konventionelle biochemische Verfahren. Alternativ kann eine Identifizierung mittels MALDI-TOF-Analyse oder anderer molekularer Methoden erfolgen. Je nach Verfügbarkeit ist es heute i.d.R. sicherer und schneller, eine Speziesidentifizierung durch ein molekulares Verfahren durchzuführen (Sequenzierung der 16S rDNA, speziesspezifische PCR, MALDI-TOF oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; [12]).

Die Identifizierung auf Speziesebene hat zudem epidemiologische Bedeutung, da nur bei gesicherter Spezieszuordnung Trends in der Häufigkeit einzelner Erregergruppen erkennbar werden [27].

Statement 4d: Die Abgrenzung von PA und *S. maltophilia* ist unproblematisch. Zur sicheren Abgrenzung von PA (einschließlich untypischer Varianten), *A. xylosoxydans* und *Burkholderia spp.* untereinander und gegenüber anderen Nonfermentern ist häufig der Einsatz molekular-diagnostischer Verfahren (16S rDNA-, *recA*-Gensequenzierung, MALDI-TOF etc.) notwendig und u.U. die Bestätigung durch ein Konsiliarlabor sinnvoll. Zur Speziesdifferenzierung innerhalb des BCK sollen bevorzugt die *recA*-Gensequenzierung bzw. die MALDI-TOF Technologie zum Einsatz kommen. Die Identifizierung von PA und anderen Nonfermentern gelingt mit den verfügbaren mechanisierten Geräten bis auf wenige Ausnahmen zuverlässig und besser als mit herkömmlichen biochemischen „Bunten Reihen“. In unklaren Fällen soll die Identifizierung mit molekularbiologischen Methoden bzw. MALDI-TOF erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

Frage 4e: Soll die Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität routinemäßig mittels der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) für alle isolierten PA-Stämme durchgeführt werden?

Die reproduzierbare und genaue Empfindlichkeitsprüfung von CF-Isolaten ist eine besondere Herausforderung, da die mit *in-vitro*-Verfahren ermittelten Grenzwerte nur sehr eingeschränkt auf die *in-vivo*-Verhältnisse (veränderte Pharmakokinetik, hochvisköses Lungensekret, Biofilmbildung, mikroaerophiles bis anaerobes Milieu) übertragbar sind. Studien konnten zeigen, dass CF-Patienten auch bei vermeintlich resistenten PA-Stämmen nach Antibiotikatherapie eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion aufweisen [33]. Umgekehrt kommt es zum Therapieversagen trotz mutmaßlich sensibler PA-Stämme. Darüber hinaus wird bei CF aufgrund einer eingeschränkten Reproduzierbarkeit die regelmäßige Empfindlichkeitsprüfung von PA in Frage gestellt [34].

Die Ursachen hierfür sind bisher nicht vollständig verstanden. Zum einen können subinhibitorische Antibiotika-Konzentrationen antibakteriell wirksam sein, z.B. hemmt Ceftazidim in Konzentrationen unterhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) die Adhäsion von PA an Atemwegszellen und Ciprofloxacin die Alginateproduktion mukoider PA-Stämme [35]. Als wichtigste Ursache der unzureichenden klinischen Wirksamkeit gilt das intrapulmonale Wachstum von PA in Biofilmen. Der klinische Nutzen einer Biofilm-assoziierten Resistenztestung ist derzeit nicht gezeigt, ihre Durchführung nicht standardisiert und daher als Routinetestung nicht zu empfehlen.

Als Methode der Wahl zur Empfindlichkeitsprüfung von PA gilt die MHK-Bestimmung mittels Mikrodilution [36]. Die Methode ist arbeits- und zeitaufwändig und wird in Deutschland daher eher selten angewandt. Im Gegensatz dazu ist die MHK-Bestimmung mittels Gradientendiffusion (z.B. Etest) leicht und schnell durchführbar und korreliert ebenfalls gut mit der Referenzmethode. Die Anwendung von automatisierten Geräten zur

Testung von PA oder anderen Nonfermentern ist häufig fehlerbehaftet (langsameres Wachstum, mukoide Isolate) ([37], [38], [39], [40]). Gegenwärtig ist die Zuverlässigkeit dieser Geräte schwer zu bewerten und eine Testung somit nicht zu empfehlen.

Die Empfindlichkeitsprüfung von PA mittels Agardiffusion zeigt eine gute Korrelation mit der Mikrodilution, insbesondere bei der Testung nonmukoider Stämme [41]. Sie wird mit Ausnahme der Testung von Colistin als zuverlässig beurteilt [42] und gilt als akzeptabel für die Routinetestung von PA. Zweifelhafte Befunde müssen mit einem quantitativen Verfahren überprüft werden. Die Testung von Colistin, wenn klinisch relevant (systemische Anwendung), sollte immer mittels MHK-Bestimmung erfolgen.

Unter Berücksichtigung klinischer und methodischer Aspekte sollten primär die manuelle MHK-Bestimmung (Mikrodilution), die Gradientendiffusion (Etest) bzw. die Agardiffusion die bevorzugten Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von CF-Isolaten darstellen. Die standardisierte Testung erfolgt i.d.R. nach den Empfehlungen der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) oder der CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute).

Gängige Praxis ist weiterhin die Testung aller potentiell pathogenen Erreger 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.

Statement 4e: Die Empfindlichkeitsprüfung beim Erstnachweis von PA in der Routinediagnostik, einschließlich dominierender Morphotypen, wird trotz bekannter Einschränkungen in der klinischen Aussagekraft empfohlen. Letztere sind gerade beim Erstnachweis von PA (meist typische, relativ empfindliche Wildtyp-ähnliche Isolate) ohnehin weniger bedeutsam als bei den durch Mutation adaptierten PA-Stämmen des chronischen Infektionsstadiums. Die Empfindlichkeitsprüfung von PA mittels Agardiffusion gilt mit Ausnahme der Testung von Colistin als zuverlässig und ist daher zu empfehlen; sie korreliert gut mit der Referenzmethode (Mikrodilution) und sollte nach EUCAST oder CLSI durchgeführt werden. Zweifelhafte, schwer ablesbare oder unplausible Ergebnisse sollten mittels Mikrodilution oder Etest überprüft werden.

Empfehlungsgrad: B

Frage 4f: Welche Antibiotika gegen PA 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/>) oder CLSI (www.clsi.org) erfolgen (s. auch Frage 4e). Beide Institutionen machen Vorschläge, welche Antibiotika für spezielle Erreger ausgetestet werden sollen.

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Testung von PA orientieren sich an der MiQ24 und bei der Testung der übrigen Nonfermenter sowohl an der EUCAST als auch an der CLSI.

Statement 4f: Die folgenden Antibiotika werden für die in-vitro-Resistenztestung für PA empfohlen.

Erste Wahl:

Piperacillin, Ceftazidim, Meropenem, Tobramycin, Ciprofloxacin, Colistin

Alternativen:

Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Gentamicin, Amikacin, Aztreonam, Fosfomycin, Doripenem

Empfehlungsgrad: A

Frage 4g: Wie sollen Synergie-Testungen durchgeführt werden? Worin besteht die Relevanz von Checkerboard-Testungen? Welche Kombinationen sollten ggf. getestet werden?

Die Synergie-Testung kann bei mehrfach-resistenten PA-Stämmen bzw. anderen Nonfermentern in Form einer Kombinationstestung durchgeführt werden. Diese sollte besonderen klinischen Indikationen (akute Exazerbation, vor Lungentransplantation etc.) vorbehalten sein. Kombinationstestungen können mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden. In Deutschland wird u.a. das sog. Checkerboard-Verfahren verwendet. Die Testung von Kombinationen kann auch mittels Mikrodilution oder kombinierter Etest-Streifen durchgeführt werden. Die Kombinationstestung mittels Agardiffusion ist unzuverlässig und daher nicht zu empfehlen. Bei der Wahl der Kombinationspartner sind zum einen die MHK-Bestimmung der Einzelsubstanzen und der Antibiotika-kombination, zum anderen klinische Erfahrungswerte zu berücksichtigen (empfohlene Kombinationen siehe MiQ 24, Tabelle 6,[12]). Nach bisheriger Datenlage ist der klinische Nutzen einer *in-vitro*-Kombinationstestung nicht eindeutig belegt ([9], [43]). Die Durchführung einer Kombinationstestung (Vorliegen einer Einzelresistenz beider

Kombinationspartner) dürfte zur Planung einer Eradikationstherapie nach Erstnachweis von PA in der Regel nicht indiziert sein.

Statement 4g: Die Aussagekraft der Kombinationstestung für den klinischen Erfolg ist nicht eindeutig belegt. Die *in-vitro*-Kombinationstestung ist demnach nur in Ausnahmefällen bei Mehrfachresistenz zu empfehlen und zur Planung einer Eradikationstherapie nach Erstnachweis von PA in der Regel nicht indiziert.

Empfehlungsgrad: B

Frage 4h: Soll eine molekularbiologische Diagnostik routinemäßig bei allen respiratorischen Proben oder bei allen respiratorischen Proben von bisher PA-negativen Patienten durchgeführt werden?

Die Diagnose von Atemwegsinfektionen mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) ist im Allgemeinen schwer kultivierbaren Erregern vorbehalten (z.B. Viren, Chlamydien, Mykoplasmen). Obwohl die CF-typischen Leitkeime i.d.R. leicht kultivierbar sind und die Kultur ohnehin Goldstandard ist, wurde in den letzten Jahren der direkte Nachweis verschiedener Erreger, v.a. aus Sputum, mittels NAT (z.B. PCR = „Polymerase Chain Reaction“) etabliert. Ziel ist es, geringe bakterielle Erregerlasten aufgrund der besseren Sensitivität der Methodik frühzeitiger zu diagnostizieren.

Für PA, *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 [44]. Insbesondere für junge, nicht-expektorierende CF-Patienten kann der schnelle und sensitivere Nachweis mittels PCR zur Diagnose einer (Erst-) Besiedelung mit PA oder BCK, gerade bei geringer Erregerzahl, von Vorteil sein.

Der klinische Nutzen einer PCR-Diagnostik in Studien mit hoher Fallzahl ist nicht bewiesen. Bei bekannter PA-Kolonisation bietet die aufwändigere und kostenintensivere PCR bei vergleichbarer Sensitivität keine Vorteile zur Sputumkultur und ist daher nicht zu empfehlen. Die Vorteile der PCR liegen in der Diagnostik anspruchsvoller und langsam wachsender Erreger, die dem kulturellen Nachweis möglicherweise entgehen (z.B. BCK; *I. limosus*) oder in der korrekten Identifizierung atypischer schwer identifizierbarer PA-Stämme, die häufig fehlidentifiziert werden. Die quantitative PMA (Propidium Monoazid)-PCR bestimmt gezielt die Erregerlast lebender Bakterien. Derzeit befindet sich dieses Verfahren noch im experimentellen Stadium und ist nicht zur Routinediagnostik zu empfehlen.

Statement 4h: Die Verwendung von NAT wird nicht regelhaft empfohlen. Bei bekannt PA-positiven CF - Patienten bringt die PCR zum Erregernachweis gegenüber der Kultur keinen Vorteil. Lediglich bei nicht-expektorierenden Säuglingen und Kleinkindern sollte die Durchführung einer PCR zur Diagnose einer PA-Erstbesiedlung mit geringen Keimzahlen in Erwägung gezogen werden.

Empfehlungsgrad: B

Frage 4i: Soll vor der inhalativen Anwendung von Tobramycin für alle isolierten PA-Stämme die MHK-Bestimmung routinemäßig durchgeführt werden, um resistente Stämme zu erfassen?

Für die Anwendung inhalativer Antibiotika einschließlich Tobramycin sind derzeit weder nach EUCAST noch nach CLSI Grenzwerte zur *in-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung etabliert. Für die systemische Therapie mit Tobramycin gelten für PA Werte von $>4 \mu\text{g/ml}$ (EUCAST) bzw. $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ (CLSI) als resistent. Demgegenüber liegen die Konzentrationen in Sputum nach inhalativer Anwendung von Tobramycin um ein Vielfaches höher. Das spanische Komitee für Antibiotikatestung empfiehlt für die Inhalation von Tobramycin Grenzwerte von $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ für empfindlich und $\geq 128 \mu\text{g/ml}$ für resistent ([45], [46]). Zur Bestimmung einer erweiterten „high-level“ MHK von PA eignet sich die Gradientendiffusion (Etest, Konzentrationsbereich $0.064 - 1024 \mu\text{g/ml}$). Vor der inhalativen Anwendung von Tobramycin sollte eine Resistenztestung (Agardiffusion oder MHK) für alle dominierenden PA-Morphotypen erfolgen, auch um die Selektion einer „systemischen“ Resistenz im Verlauf einschätzen zu können. Die Bestimmung einer erweiterten MHK ohne Bewertung sollte Einzelfällen vorbehalten sein (z.B. Erregerpersistenz nach Eradikationstherapie mit inhalativem Tobramycin).

Statement 4i: International anerkannte Grenzwerte für die inhalative Anwendung von Tobramycin existieren derzeit nicht. Die routinemäßige Bestimmung einer „inhalativen“ Tobramycin-MHK für PA ist daher nicht zu empfehlen.

Empfehlungsgrad: A

Frage 5: Welchen Stellenwert hat die Bestimmung von PA-Antikörpern im Serum?

Je früher eine erste PA-Infektion nachgewiesen werden kann, umso größer ist das Zeitfenster für eine mögliche Eradikation, bevor es zu einer chronischen Infektion durch PA kommt. Der Nachweis von Antikörpern im

Serum kann z.T. bereits erfolgen, wenn in den respiratorischen Proben noch kein PA nachweisbar ist ([47], [12]). Deshalb kommt der Bestimmung der Antikörper gegen PA in der Diagnostik des Erstnachweises von PA große Bedeutung zu.

Frage 5a: Welche Methoden sollen zur Antikörperbestimmung eingesetzt werden? Welche PA-Antikörper sollen bestimmt werden (cut-off Werte)?

Der einzige in Deutschland und Österreich kommerziell erhältliche Test (in der Schweiz ist kein Test kommerziell verfügbar) ist ein Antikörpertest mit ELISA, der die Bestimmung von Antikörpern gegen die drei *Pseudomonas*-Epitope alkalische Protease, Elastase und Exotoxin A erlaubt [48]. Das Serum zur Antikörperbestimmung kann ohne Verfälschung der Werte 1 bis 2 Tage bei Raumtemperatur transportiert werden. Bei -20°C eingefroren sind die Antikörper über mehr als 12 Monate stabil. Mehrfaches Auftauen beeinträchtigt die Messung nicht.

Eine isolierte Erhöhung des Exotoxin-A-Titers kann nach einer Impfung mit dem Schweizer-*Pseudomonas*-Impfstoff (Aerugen) vorkommen. Dieser Impfstoff wurde praktisch nur im Rahmen von Studien verwendet. Leicht erhöhte Exotoxin-A-Titer können auch noch 10 Jahre nach Impfung vorliegen. Auch nach erfolgreicher Eradikation können Antikörper noch erhöht bleiben und erst über einen längeren Zeitraum abfallen.

Statement 5a: Der einzige kommerziell erhältliche Test ist ein Antikörper-Test mit ELISA. Hierbei werden die drei *Pseudomonas*-Epitope alkalische Protease, Elastase und Exotoxin A bestimmt. Die folgenden Aussagen beziehen sich entsprechend nur auf diesen Test, da zu anderen Testverfahren keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden können.

Es sollten alle drei Antikörper (alkalische Protease, Elastase und Exotoxin A) bestimmt werden. Cut-off Werte werden wie folgt festgelegt: liegt einer der Antikörper ≥ 500 , wird der Test als positiv gewertet; ein negatives Ergebnis liegt vor, wenn alle drei Antikörpertiter kleiner als 500 sind.

Empfehlungsgrad: B

Frage 5b: Sollten bei allen PA-negativen Patienten PA-Antikörper bestimmt werden? Wenn ja, wie oft (jährlich)?

Die jährliche Bestimmung der PA-Antikörper wird empfohlen für alle CF - Patienten ohne Nachweis von PA in bakteriologischen Kulturen (Sputum, tiefer Rachenabstrich, Nasenabstrich etc.). Ein Anstieg der PA-Antikörper ist auch ohne positive Kultur ein Hinweis für eine Besiedelung mit PA. Bei Patienten, die mit PA dauerbesiedelt sind, ergibt die Bestimmung der PA-Antikörper keinen Sinn.

Statement 5b: Für PA-negative Patienten wird vor dem PA Erstdnachweis die jährliche Bestimmung der Antikörper entsprechend der oben genannten Kriterien empfohlen. Nach erfolgreicher Eradikationstherapie sollte die Kontrolle der PA-Antikörper nach 3 Monaten erfolgen und dann wieder einmal jährlich.

Empfehlungsgrad: B

Frage 5c: Sollte eine Eradikationstherapie erfolgen, wenn die PA-Antikörper erhöht sind, der Patient aber keinen PA-Nachweis in Atemwegssekreten hat?

Ein positiver PA-Antikörpertiter kann einen Hinweis auf eine Kolonisation oder Infektion mit PA geben, auch wenn in den Proben aus Atemwegssekreten noch kein PA-Nachweis erfolgt ist ([47], [12]).

Statement 5c: Wenn bei einem Patienten ohne Nachweis von PA in den Atemwegssekreten die Antikörpertiter positiv sind, und eine Exazerbation vorliegt, wird eine Antibiotikatherapie empfohlen. Sind die Antikörpertiter positiv, eine klinische Verschlechterung aber nicht aufgetreten, sollte ggf. Zusatzdiagnostik wie BAL, Nasenspülung durchgeführt werden. Bei einem PA-Nachweis durch die Zusatzdiagnostik wird eine Antibiotikatherapie empfohlen. Lässt sich PA so nicht nachweisen wird empfohlen, den Patienten weiter zu beobachten (erneute Antikörperbestimmung nach 3 Monaten).

Empfehlungsgrad: B

Frage 6: Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patienten mit erstem PA-Nachweis in den unteren Atemwegen empfohlen (für die oberen Atemwege s. Kapitel D)?

Die Cochrane-Analyse [49], die vier RCTs mit insgesamt 95 Patienten berücksichtigt, kommt zu folgendem Schluss: Eine Inhalationstherapie mit Antibiotika alleine oder in Kombination mit einer oralen Therapie wirkt besser als gar keine Therapie in der Behandlung der frühen PA-Infektion. Beim Großteil der behandelten Patienten konnte der Erreger nach Frühnachweis eliminiert werden (Evidenzgrad 1a).

Die vier Studien (Evidenzgrade je 1b), die in der Cochrane-Analyse enthalten sind, werden in den folgenden Abschnitten kurz zusammengefasst; für weitere Informationen s. Evidenztabelle im Anhang:

Valerius 1991 [50]: Es wurden 26 Patienten im Alter von 2-9 Jahren in die Studie eingeschlossen, die zuvor noch keine anti-PA-Therapie erhalten

hatten. Es wurde ein Therapiearm (Ciprofloxacin oral und Colistin-Inhalation 2x 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 Patienten mit 14% deutlich niedriger als mit 58% in der Vergleichsgruppe ohne Therapie ($p < 0,05$).

Wiesemann 1998 [51]: Die Studienpopulation bestand aus 22 Patienten 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 Patienten die Studie. In der Verumgruppe war am Ende der Therapie bei 7 von 8 Patienten die Kultur negativ (88%). Bei den 4 Patienten der Placebogruppe war bei allen die Kultur positiv.

Gibson 2003 [52]: Laut Planung sollten 98 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 6 Jahren in die Studie eingeschlossen werden; diese wurde aber nach 21 Patienten aufgrund des eindeutigen Ergebnisses abgebrochen. Verglichen wurde eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (2x 300 mg über 28 Tage) mit Placebo. Untersucht wurde die Eradikation mittels bronchoalveolärer Lavage, die am Beginn der Studie und nach 28 Tagen durchgeführt wurde. Am Ende der Therapie waren bei allen 8 Patienten der Verumgruppe die Kulturen negativ, in der Placebogruppe bei 1 von 13 (7,4%).

Proesmans 2008 [53]: Bei 26 Patienten im Alter von 0-16 Jahren wurde eine Inhalationstherapie mit Tobramycin (2x 300 mg über 28 Tage) mit einer Kombinationstherapie aus Colistin (2x 2 Mio.) und oralem Ciprofloxacin über 3 Monate verglichen. Eine erfolgreiche Eradikation, definiert als negative Sputumkulturen in den ersten 6 Monaten, wurde bei 7 von 16 in der Tobramycin- und bei 5 von 10 in der Colistin/Ciprofloxacin-Gruppe erreicht. Dieser Unterschied war nicht signifikant. 2009 lagen Daten von 32 Patienten vor. Dabei gelang eine primäre Eradikation am Ende der Therapie bei 14 von 17 Patienten in der Tobramycin- und bei 14 von 15 Patienten in der Colistin/Ciprofloxacin-Gruppe. In den folgenden 6 Monaten waren bei jeweils 7 Patienten die Kulturen negativ. Die Studie konnte keine Überlegenheit einer der beiden Eradikationsschemata zeigen.

Eine Suche nach RCTs, die nach dem Cochrane-Review publiziert wurden, ergab neben einigen Studien niedrigerer Evidenz zwei Publikationen (Evidenzgrad 1b): die ELITE-Studie und die EPIC-Studie.

ELITE (early inhaled Tobramycin for eradication)-Studie [54]: In dieser Studie wurde bei 88 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren eine Tobramycin-Inhalation (2x 300 mg) über 28 Tage mit der gleichen Therapie über einen Zeitraum von 56 Tage verglichen. Eine Eradikation jeweils 1 Monat nach Therapieende wurde bei 93 bzw. 92% der Patienten erreicht. 66 bzw. 69% der Patienten 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.

EPIC (Early *Pseudomonas* Infection Control) - Studie [55]: Es wurde Tobramycin inhalativ (2x 300 mg) plus Ciprofloxacin/ Placebo miteinander verglichen. Ciprofloxacin/ Placebo wurde in einem Fall immer im definierten Abstand und alternativ nur nach positiver Kultur gegeben. 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. Bei einer pulmonalen Exazerbationsrate von 16 und 17% konnte kein Unterschied zwischen den Strategien (OR 0.78; 95% CI, 0.49-1.23) festgestellt werden; die Zugabe von Ciprofloxacin brachte keine zusätzliche Wirkung (OR 1.10; 95% CI, 0.71-1.71).

Nur 2 Studien untersuchten intravenöse Antibiotikatherapien ([56], [57]) (Evidenzgrad 2b):

Douglas 2009 [56]: In dieser nicht kontrollierten Kohortenstudie wurde eine Eradikationstherapie intravenös über 2 Wochen (Ticarcillin/ Clavulansäure/ Tobramycin oder Ceftazidim/ Tobramycin) zusammen mit einer anschließenden Tobramycin-Inhalation (2x 80 mg) in Kombination mit Ciprofloxacin über 1 Monat durchgeführt. Therapiert wurden 26 Patienten 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.

Munck 2001 [57]: In einer nicht kontrollierten Studie wurden 19 Patienten (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 Patienten negativ.

In der Literaturrecherche wurden auch Studien mit niedrigerem Evidenzgrad identifiziert (für eine zusammenfassende Darstellung s. Evidenztabelle im Anhang).

Zusammenfassung: Es wurden bisher verschiedene Strategien zur Eradikation von PA 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 Effektivität betrug meist zwischen 75 und 90 (100)%. In den bislang verfügbaren Studien konnte jedoch keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden.

- Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil gegenüber einer Therapie von 28 Tagen bringt ([54], 1b)
- Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycin-Inhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate ([55], [58]; 1b).
- Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass eine Therapie über 3 Monate wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([59]; 2b).
- Es gibt eine schwache Evidenz aus nicht kontrollierten Studien über die Wirksamkeit intravenöser Therapien ([56]; 2b, [57]; 2b).

Statement 6: Wir empfehlen die frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Zu Dosierungen/Therapiedauer der einzelnen Antibiotika s. Tabelle 1.

Empfehlungsgrad: A

Frage 6a: Sind zur Eradikationstherapie intravenöse, orale und inhalative Antibiotika beziehungsweise deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patienten sollte primär intravenös therapiert werden?

Aufgrund der derzeitigen Datenlage, insbesondere aufgrund des Fehlens vergleichender Untersuchungen, ist unklar, welchem Eradikationsschema der Vorzug gegeben werden sollte [49]. Verschiedenste Therapieregime sind jedoch erfolgreich. Am besten untersucht sind die folgenden:

- Tobramycin inhalativ über 4 Wochen [54]; eine Kombination mit Ciprofloxacin brachte keinen zusätzlichen Effekt ([58], [55])
- Das dänische Schema mit Colistin/ Ciprofloxacin über 3 Wochen und konsekutiv Colistin/ Ciprofloxacin über 3 Monate ([53], [59])

Ist eine Inhalation nicht möglich, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei nicht-erfolgreicher Eradikation kann die Kombinationstherapie ggf. unter Wechsel der gewählten Antibiotika wiederholt werden (s. auch Frage 9). Eine primär intravenöse Eradikationstherapie über 2 Wochen sollte auch bei Patienten durchgeführt werden, bei denen im Rahmen des Erstnachweises eine, wenn auch milde, pulmonale Exazerbation besteht [60].

Falls eine Eradikation mit inhalativen und oralen Antibiotika zu keinem Erfolg führt, sollte eine Kombinationstherapie aus intravenösen Antibiotika und inhalativem Colistin durchgeführt werden [61]. Für die verschiedenen Regime konnte weder eine Über- noch eine Unterlegenheit gezeigt werden.

Statement 6a: Wir empfehlen je nach klinischem Verlauf eine primär intravenöse Therapie bei Patienten mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des ersten PA-Nachweises kombiniert mit einer anschließenden Inhalationstherapie mit Colistin/Ciprofloxacin p.o. oder Tobramycin. Für keines der Therapieregime konnten eine Unter- oder Überlegenheit gezeigt werden.

Empfehlungsgrad: A

Frage 6b: Bei welchen Patienten sollte eine sequentielle Kombinationstherapie aus einem intravenösen Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?

Es gibt nur eine schwache Evidenz aus nicht kontrollierten Studien, dass die intravenöse Therapie gefolgt von einer inhalativen Therapie zu einer weiteren Verbesserung führt. Die i.v. Therapie wurde hierbei mit einer anschließenden Inhalation von Colistin oder Tobramycin kombiniert ([57], [56]).

Statement 6b: Wir empfehlen eine sequentielle Kombination aus intravenösem und inhalativem Antibiotikum bei Patienten mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des PA-Erstnachweises.

Empfehlungsgrad: B

Frage 6c: Sollte nach dem Erstnachweis von PA eine zusätzliche bildgebende Diagnostik durchgeführt werden?

Eine Infektion mit PA führt zu einem zügigen Abfall im Thorax-Röntgen-Score [61]. Aufgrund der Datenlage ist jedoch unklar, ob eine bildgebende Diagnostik speziell bei Erstnachweis von PA durchgeführt werden sollte.

Statement 6c: Wir empfehlen eine bildgebende Diagnostik nach klinischen Gesichtspunkten durchzuführen (z.B. bei pulmonaler Exazerbation, Verdacht auf Pneumonie, Erguss, Pneumothorax) und zwar unabhängig vom PA-Erstnachweis.

Empfehlungsgrad: B

Frage 6d: 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 [51]. In einer anderen Studie

zeigte sich eine Verschlechterung der Lungenfunktion in der Gruppe der nicht behandelten Patienten im Vergleich zur behandelten Gruppe [59]. Eine PA-Infektion führte zu einer rascheren Verschlechterung der Lungenfunktion ([62], [49]). Ob ein Lungenfunktionstest in Abhängigkeit der Erstinfektion mit PA durchgeführt werden sollte, ist aber aus den publizierten Daten nicht abzuleiten.

Statement 6d: Bei PA-Erstnachweis empfehlen wir unabhängig vom Ergebnis des Lungenfunktionstests eine Eradikation durchzuführen. Bei Verschlechterung der Lungenfunktion ist diese primär i.v. durchzuführen.

Empfehlungsgrad: B

Frage 6e: 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 keine evidenzbasierte Vorgehensweise zur Bestimmung von Infektparametern bei Erstkolonisation bzw. Erstinfektion mit PA ableiten. Die Parameter CRP und Leukozytenzahl werden häufig als Outcome-Parameter in Studien oder als Standardparameter zur Kontrolle eines Therapieeffekts von Antibiotikatherapien verwendet ([63], [52]). Dabei wird in der Literatur nicht danach differenziert, ob es sich um einen Erstnachweis von PA handelt oder um eine chronische PA-Infektion.

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

Statement 6e: Bei Erstnachweis von PA in respiratorischen Proben von CF - Patienten soll eine erweiterte Diagnostik (Bestimmung von Blutbild, Diff.-Blutbild, CRP, Transaminasen) nur bei klinischem Anhalt für eine Exazerbation durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A

Frage 6f: Wann sollte eine bildgebende Diagnostik mit Röntgen-Thorax oder CT oder MRT erfolgen? Bei Erstkolonisation? Bei Erstinfektion? Wie oft? Verlauf?

Eine eindeutig evidenzbasierte Empfehlung im Bezug auf Erstkolonisation/Erstinfektion ist derzeit nicht verfügbar. Bei der Klärung Erstkolonisation/Erstinfektion ist eine bildgebende Diagnostik (Röntgen-Thorax Übersichtsaufnahme) sinnvoll. Um die möglichen Veränderungen sensitiver zu erfassen, sollte im Zweifel eine Schnittbildgebung (HRCT/MRT je nach lokaler Expertise) erwogen werden. Hierbei sind aber unbedingt auch die altersabhängigen Schwierigkeiten in der Durchführung (Sedierung) und die Strahlenbelastung gegenüber dem möglichen Informationsgewinn und der folgenden therapeutischen Konsequenz abzuwägen.

Akute pulmonale Exazerbationen, Anstieg der radiologischen Scores, die Entwicklung einer Antikörper-Antwort, chronischer Abfall der Lungenfunktion und/ oder erhöhte Letalität können Parameter für die Beurteilung der Pathogenität eines Erregers bei CF sein. Wenn es klinische, bakteriologische oder radiologische Evidenz für das Vorliegen einer Infektion gibt, sei eine Intervention indiziert [20]. Es gibt Empfehlungen, dass radiologische Aufnahmen nur gemacht werden sollen im Fall eines starken klinischen Verdachts (z.B. Entwicklung von Pneumothorax, ABPA etc.) oder bei nicht erklärbarer pulmonaler Symptomatik. Ein HRCT gilt dabei als sensitiver als die Röntgen-Thorax Übersichtsaufnahme. Ab welchem Alter mit radiologischen Untersuchungen begonnen werden sollte und wie häufig diese unternommen werden sollten, ist jedoch unklar [9].

Statement 6f: Es gibt keine Evidenz zur Beantwortung der Frage. Die bildgebende Diagnostik kann wichtige Zusatzinformationen liefern, so dass der Einsatz von Röntgen-Thorax, HRCT bzw. MRT insbesondere bei Anfangsverdacht und unklaren pulmonalen Befunden je nach lokaler Expertise hinzugezogen werden kann. Dies sollte unabhängig von einem möglichen PA-Nachweis nach klinischen Gesichtspunkten entschieden werden.

Empfehlungsgrad: B

Frage 6g: Spielt das Alter des Patienten eine Rolle für das Therapieregime? Welche Dosierung sollte eingesetzt werden, welche Dosisintervalle sind sinnvoll?

Eine Inhalationstherapie wird soweit möglich bereits bei kleinen Kindern angestrebt. Kinder unter 3 Jahren inhalieren meist über eine Maske. Ist

eine Inhalation nicht möglich, kann eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Eine Tobramycin-Inhalation erfolgt mit 2x 80 mg bis 2x 300 mg [20]. Die Tobramycin-Inhalation erfolgt bei Patienten älter als 6 Jahre mit Tobramycin 2x 300 mg in einem on/ off Modus über jeweils 28 Tage. In Deutschland wird häufig auch eine Inhalation mit Tobramycin ab 2x 80 mg durchgeführt, mit einer kontinuierlichen Inhalation ohne off Modus.

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 die Colistin-Inhalation nach einem Stufenschema bzw. in erhöhter Dosis nach erneutem Erregernachweis durchgeführt: So mit 2x 1 Million für 3 Wochen bei Erstnachweis, bei erneutem Erregernachweis Erhöhen auf 3x 2 Millionen, ebenso über 3 Wochen. Bei jedem weiteren Erregernachweis gleiche Dosierung und Verlängerung der Inhalation auf 3 Monate ([59], [60]).

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 Aminopenicillins oder Drittgenerations-Cephalosporins mit einem Aminoglykosid [60]. Dosierungen sowie Dosisintervalle siehe Tabelle 1.

Statement 6g: Wir empfehlen die antibiotische Therapie laut Fachinformation durchzuführen. Bereits bei Säuglingen und kleinen Kindern kann eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen.

Empfehlungsgrad: B

Tabelle 1: Dosierung, Dosis-Intervall und Zulassung der zur Eradikation verwendeten Antibiotika**; für altersabhängige Therapie bitte die jeweils einschlägigen länderspezifischen Fachinformationen beachten

Antibiotikum	Darreichungsform	Dosis/ Tag	Dosis-Intervall (Std.)	Therapiedauer (Wochen)
Ceftazidim	i.v.	100-200 mg/ kg (max. ED 4g); 150mg/ kg / Tag kontinuierliche Infusion (max. 12g für Erwachsene)	8 -12 bzw. kontinuierlich	2
Ciprofloxacin	p.o.	40 mg/ kg (max. ED 750 mg)	12	3-12
Colistin	inhalativ	2-6 Millionen IE	8-12	3-12
Meropenem	i.v.	120 mg/ kg (max. ED 2g)	8	2
Piperacillin/Tazobactam	i.v.	300-450mg/ kg (max. ED 4,5g)	8	2
Tobramycin	i.v.	8-10 mg/ kg*	24	2
	inhalativ	160-600 mg	12	4

* Spiegelbestimmung erforderlich; Zielbereich Talspiegel < 2mg/l

** nicht alle zur intravenösen Applikation verwendeten Antibiotika sind aufgeführt

Frage 6h: Welche Inhalationsdevices sind für welche Altersgruppe sinnvoll (Zu Inhalation in die oberen Atemwege/ Nasennebenhöhlen s. Kap D)?

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 [64].

Statement 6h: Grundsätzlich sollen die Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind. Zur Verbesserung der pulmonalen Deposition sollte so früh wie möglich ein Mundstück verwendet werden.

Empfehlungsgrad: A

Punkt 6i: 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, mit einer Auskultation bzw. Durchführung einer Lungenfunktion bei allen Patienten vor und nach der Inhalation. Die Bronchokonstriktion kann gegebenenfalls mit einer Bronchodilatator-Therapie 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 [52].

In einer Studie von Gibson war bei niedriger Patientenzahl bei einer Inhalation von Tobramycin 2x 300 mg über 28 Tage das Serumkreatinin oder der Hörtest nicht unterschiedlich zur Placebogruppe [52]. 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 [54].

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 Vestibularis-dysfunktion bei einem Patienten mit einer zuvor bestehenden Niereninsuffizienz. Die systemische Resorption kann bei effizienteren Inhalationssystemen höher sein [60].

Die regelmäßige Kontrolle von Serumspiegeln ist bei der Inhalation von Aminoglykosiden bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion und bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, aber einer potenziell nephrotoxischen Begleitmedikation wie nicht steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten, zu empfehlen.

Bei intravenöser Aminoglykosidgabe sind Serumspiegel obligat. Ein Colistinspiegel kann in Routinelabors nicht gemessen werden [64]. 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. Die Entscheidung ist aufgrund der individuellen Situation des Patienten zu treffen [60].

Statement 6i: Wir empfehlen die 1. Inhalationstherapie mit einem Antibiotikum aufgrund der Möglichkeit einer Bronchokonstriktion in der Klinik oder Praxis durchzuführen sowie nach Möglichkeit die Lungenfunktionswerte vor und nach der Inhalation zu überprüfen. Bei Anwendung von Aminoglykosiden sollte bei Risikopatienten oder bei der Verwendung von bestimmten Antibiotikakombinationen eine Untersuchung der Nierenfunktionsparameter und der Serumkonzentration erfolgen. Aufgrund der ototoxischen Potenz von Aminoglykosiden ist vor der ersten intravenösen oder inhalativen Anwendung eine audiologische Diagnostik durchzuführen. Ebenso einmal jährlich bei regelmässigen intravenösen Aminoglykosidtherapien. Empfohlen wird hierbei die Messung der Otoakustischen Emissionen (OAE) als objektives Messverfahren.

Empfehlungsgrad: A

Frage 7: 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 dabei nicht identifiziert werden. Sowohl für die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung und Dornase alfa als auch für Physiotherapie und Sport gibt es grundsätzlich Belege zur Wirksamkeit (Verbesserung der Lungenfunktion und/ oder Reduktion der Exazerbationen und Steigerung der Lebensqualität) bei Patienten mit CF ([65], [66], [67, 68]). Deshalb gehören diese Therapieoptionen bei Patienten mit CF zur Standardtherapie. Diese Standardtherapie wird in der vorliegenden Leitlinie nicht bewertet. Zur Vorbeugung von PA-Infektionen sind insbesondere bei der Physiotherapie bestimmte Hygieneregeln zu beachten. Eine Richtlinie zur Infektionsprävention bei CF wurde im Januar 2012 veröffentlicht [69].

Statement 7:

1. Es wird empfohlen, dass unabhängig von einer PA-Kolonisation eine Einzelfallentscheidung für oder gegen die Inhalation von Dornase alfa oder hypertoner Kochsalzlösung getroffen wird.
2. Es wird empfohlen, dass unabhängig von einer PA-Besiedlung möglichst früh nach der Diagnosestellung der CF mit Physiotherapie und altersabhängig auch mit Sport begonnen wird.

Empfehlungsgrad: B

Frage 8a: Wie stellt man nach versuchter Eradikationstherapie den Behandlungserfolg fest?

Statement 8a: Zur Kontrolle der Eradikation ist eine Kultur von Proben aus den Atemwegen (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) erforderlich. Bei nicht-expektorierenden Patienten (z.B. Säuglingen und Kleinkindern) können ein tiefer Rachenabstrich, sowie eventuell eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden. Es gibt keine klare Evidenz dafür, welche der letztgenannten Methoden bei nicht-expektorierenden Patienten angewendet werden soll.

Empfehlungsgrad: A

Frage 8b: Wie definiert man die erfolgreiche Eradikation (Zur Untersuchung einer möglichen Erregerpersistenz in den oberen Atemwegen s. Kap. D)?

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 [61]. Andere Autoren fordern zusätzlich negative Befunde zu spezifischen PA-Antikörpern([20], [70], [4]).

Statement 8b: Sind drei konsekutive respiratorische Proben in einem Gesamtzeitraum von sechs Monaten PA negativ, wird von einem Behandlungserfolg ausgegangen. Die Aussagekraft ist jedoch bei tiefem Rachenabstrich (s. auch Frage 2), nicht gleich hoch zu werten wie bei der Untersuchung von Sputum oder der bronchoalveolären Lavage. In diesen Fällen ist die Bestimmung von spezifischen PA-Antikörpern sinnvoll.

Empfehlungsgrad: A

Frage 8c: Welche Kontrolluntersuchungen in welchem Abstand sind nach Eradikationstherapie erforderlich?

Der CF-Trust empfiehlt in seinem Papier von 2009 eine Nachuntersuchung (Sputum mit Standardmikrobiologie) in mindestens 8-wöchentlichen Abständen und bei Exazerbationen [60]. Andere Publikationen nennen die regelmäßige Bestimmung von PA-Antikörpern möglicherweise hilfreich [20]. 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.

Statement 8c: Sputumproben (bzw. tiefer Rachenabstrich) sollen mindestens alle 2 Monate genommen und auf PA untersucht werden (s. Frage 3). Nach erfolgreicher Eradikationstherapie ist es sinnvoll, eine Kontrolle der PA-Antikörper nach 3 Monaten und dann wieder einmal jährlich durchzuführen.

Empfehlungsgrad: A

Frage 9: Welche Therapie ist erforderlich, wenn der Versuch der Eradikation nicht erfolgreich war?

Die Erfolgsquote der Ersttherapie bei PA mit Tobramycin (300mg; 2x täglich) über 4 Wochen ist hoch (93% [54], 100% [52]). Allerdings erfolgt bei über 50% der Patienten eine Rekolonisierung nach durchschnittlich 18 Monaten, zumeist durch einen anderen PA Genotyp [71]. Mit einer Kombinationstherapie (Ciprofloxacin oral und Colistin-Inhalation 2x 1 Mio. für 3 Wochen) konnte die Zahl der chronisch Infizierten nach 2 Jahren bei den behandelten Patienten von 58% auf 14% im Vergleich zur unbehandelten Gruppe gesenkt werden [50].

Bei neuerlichem PA-Nachweis wird die Inhalationstherapie mit Colistin auf 3x 2 Mio. täglich erhöht und bei einem dritten positiven Keimnachweis wird die Kombinationstherapie über 3 Monate durchgeführt. Bei 80% der Patienten konnte mit dem dänischen Stufenschema eine chronische PA-Infektion verhindert werden [72]. Weiterhin berichtet eine nicht kontrollierte australische Studie [56] über den Therapieeffekt einer Zweittherapie nach erfolglosem Eradikationsversuch bei Kindern im Alter < 6 Jahre. Die Erfolgsquote wurde durch eine Zweittherapie von 77% (20/ 26) auf 88% (23/ 26) in dieser Studie gesteigert. Der zweite Eradikationszyklus erfolgte identisch zum ersten Therapieversuch mit

Tobramycin (7,5 mg/ kg/ d i.v. über 14 Tage) plus Ticarcillin/ Clavulansäure 300 mg/ kg/ d oder Ceftazidim (150mg/ kg/ d über 14 Tage) gefolgt von einer 4-wöchigen inhalativen Tobramycin-Therapie (80mg zweimal täglich) kombiniert mit Ciprofloxacin (2x 10 mg/ kg). Eine Eradikation war definiert als negative Kultur einer bronchoalveolären Lavage drei Monate nach Therapie. Der initiale Nachweis von mukoidem PA lag in dieser Studie mit 18,2% der PSA-Kulturen relativ hoch.

Die derzeitige Datenlage erlaubt keine evidenzbasierten Empfehlungen, da keine doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien an einem größeren Patientenkollektiv zur Effektivität eines zweiten Eradikationszyklus nach erfolgloser Ersttherapie vorliegen. Eine sequentielle Therapie mit initial Tobramycin oder Ceftazidim intravenös gefolgt von einer 4-wöchigen inhalativen Tobramycin-Therapie kann die PA-Eradikationsrate im Rahmen eines zweiten Eradikationszyklus erhöhen.

Statement: Bei Nicht-Erfolg eines ersten Eradikationszyklus sollten folgende Therapiealternativen erwogen werden: eine i.v. antibiotische Therapie über 2 Wochen oder eine Therapie mit inhalativem Colistin und oralem Ciprofloxacin mit hoher Dosis (3x 2 Mio IE) plus orales Ciprofloxacin über 3 Monate oder Tobramycin inhalativ in einer Dosierung von 2x 300 mg über 4 Wochen.

Ist eine Inhalation nicht möglich, sollte die i.v. Therapie über 14 Tage wiederholt und ggf. andere Antibiotika-Kombinationen genutzt werden (Expertenmeinung).

Empfehlungsgrad: A

D. Kapitel Obere Atemwege (OAW): Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in den oberen Atemwegen und Therapie der sinonasalen Kolonisierung

Mikrobiologische Untersuchungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen (NNH) gehören bisher nicht zu den Empfehlungen der weltweiten Leitlinien. Dabei ist die Bedeutung der OAW als Ort der isolierten oder synchronen Erstbesiedlung mit PA inzwischen evident:

In Kopenhagen wurden im Rahmen von sinonasalen Operationen bei CF - Patienten ohne PA-Dauerbesiedlung Biofilme in den NNH nachgewiesen [73] und die NNH wurden als ein Ort der Diversifizierung der Pseudomonaden vor dem Absiedeln in die Lunge erkannt [74]. In Zentren, die ein nichtinvasives Screening der sinonasalen Keimbesiedlung betreiben, wurden isolierte PA-Erstbesiedlungen im OAW-Segment erfasst und simultane Erstdiagnosen in beiden Atemwegsetagen ([75], [76], [77]).

Erregernachweis in den oberen Atemwegen und Nasennebenhöhlen: Zur nicht-invasiven Erfassung der Keimbesiedlung in den OAW eignet sich besonders die nasale Lavage (NL) z.B. mit 2x 10 ml isotoner Saline in jede Nasenseite [76]. Bei kleineren Kindern kann statt einer NL ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (Urethral-Abstrich-Tupfer) und mit einem Nasenvernebler kann ab dem zweiten Lebensjahr Material aus den OAW lavagiert werden.

Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patienten mit erstem PA-Nachweis in den OAW empfohlen?

Zur optimalen Behandlung einer sinonasalen PA-Besiedlung mangelt es an Studien. Außerdem wird nicht abschließend verstanden, wie weit oral oder intravenös verabreichte Antibiotika in Nebenhöhlen dringen. Davidson et al. [78] wie auch das Kopenhagener CF-Zentrum, propagierten die chirurgische Erweiterung der Sinus-Ostien und Lavagen mit Saline und Colistin oder Tobramycin, um die OAW zu sanieren. Wegen Persistenz des CFTR-Defektes in der Nebenhöhenschleimhaut kommt es bei CF jedoch häufig zu Rezidiven. Und HNO-Operationen können Risiken einer Keimakquisition bergen. Daher ist die Evaluation konservativer Therapiemöglichkeiten interessant.

Konventionelle Aerosole gelangen nicht ohne operative Erweiterung der Sinus-Ostien in NNH [79]. Vibrierende Aerosole können mit entsprechenden Inhaliergeräten die NNH erreichen wie in vivo Depositionsstudien bestätigten [80]. Erste Hinweise auf Eradikationen von isoliert in den OAW erfassten Pseudomonaden durch sinunasale Antibiotika-Inhalationen sind publiziert [75].

Kommentar zur isolierten Antibiotika-Inhalation über das Mundstück zur *Pseudomonas*-Eradikation:

Die primär alleinige Antibiotika-Inhalation über den Mund birgt möglicherweise 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 könnte eine Resistenzbildung erfolgen sowie nach Abschluss der Antibiotikatherapie eine Neubesiedlung der Lunge aus den OAW (postnasal drip).

Empfehlung: zukünftige Studien zur PA-Eradikation bei CF sollten die OAW-Besiedlung erfassen.

E. Informationsstrategie zur Vorbereitung und Durchführung der Eradikationstherapie von *Pseudomonas aeruginosa*

Frage 1: Wann soll der Patient 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 Patienten¹ schon in einem sehr frühen Lebensalter. Deshalb ist es erforderlich, dass die Patienten 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 Patienten nur dann akzeptiert werden, wenn sie die Begründung dafür gut verstanden haben. Es ist sonst für die Betroffenen 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.

¹ Der Begriff „Patient“ soll hier und im Folgenden auch Eltern bzw. andere Sorgeberechtigte oder Partner umfassen.

Von Bedeutung ist dies auch insofern, als damit zu rechnen ist, dass sich die Betroffenen frühzeitig Informationen aus anderen Quellen beschaffen. Hat der Ambulanzarzt dann nicht schon sorgfältig über wesentliche Aspekte des Krankheitsbilds informiert, kann das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patienten erheblich beeinträchtigt werden.

Man muss davon ausgehen, dass im Gespräch mitgeteilte Informationen leicht vergessen werden. Der Patient benötigt 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, Patienteninformation (Muster): Basisinformation zu *Pseudomonas aeruginosa*)

Statement: In engem zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnose der CF sollte der verantwortliche Arzt den Patienten 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 Betroffenen zusätzlich eine standardisierte schriftliche Information erhalten.

Frage 2: Ist es notwendig, die Basisinformation über die mögliche Besiedlung der Lunge mit PA regelmäßig zu aktualisieren?

Es ist nicht selten, dass Patienten 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 Patienten ein. Daher ist es notwendig, dass der verantwortliche Arzt in regelmäßigen Abständen gemeinsam mit dem Patienten das Wissen zu diesem Aspekt der Krankheit aktualisiert, Fragen und Unsicherheiten klärt und den Patienten 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 des Patienten ist erforderlich, etwa im Zusammenhang der Jahresuntersuchung.

Statement: Der Ambulanzarzt sollte sich planmäßig, möglichst mindestens einmal im Jahr, vergewissern, dass die Basisinformationen bei dem Betroffenen noch aktiv sind. Er sollte dabei anbieten, sie erneut zu erläutern sowie auf neu aufgekommene Fragen zu antworten. Außerdem sollte er dabei die Notwendigkeit von Hilfen für die psychische Bewältigung der Krankheit prüfen.

Frage 3: Welche Informationen benötigt der Patient 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 muss der Patient 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 Patienten dafür in die CF-Ambulanz einzubestellen. Daher muss gemeinsam mit dem Patienten ein Plan erstellt werden, in dem beschrieben wird, wer außer dem Ambulanzarzt 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: Der Patient 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 Arzt und Patient sowie weitere möglicherweise in die Strategie eingebundene Personen eine klare gemeinsame Grundlage für ihr Handeln besitzen. (siehe Anhang: Plan für die Probenentnahme)

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

Frage 4: Welche Informationen sind auf die Frage des Patienten nach Präventionsmöglichkeiten zu geben?

Kein CF-Therapeut 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 Patienten untereinander und der Fragen der Alltagshygiene.

Auch diese Fragen zur Hygiene müssen sehr frühzeitig geklärt werden, damit beim Betroffenen nicht der Eindruck entsteht, er habe möglicherweise schon aus Unkenntnis vermeidbare „Fehler“ begangen.

Auch hier ist schriftliche Information essenziell. Über die Hygiene-Maßnahmen in Ambulanz und Station muss offensiv informiert werden, etwa in Form von Aushängen oder Plakaten. Jedem Betroffenen 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 dem Patienten, 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 der Patient erwarten, dass der Arzt Ratschläge hinsichtlich des sozialen Kontaktes zwischen Patienten außerhalb der Ambulanz und zu Fragen der Prävention im Alltag des Patienten gibt.

Eine einheitliche Handhabung und Bewertung von Hygieneregeln und eine einheitliche Information für die Patienten in allen CF-Ambulanzen führt zu größerer Verhaltenssicherheit und Akzeptanz. Uneinheitlichkeit in diesen wichtigen Fragen verunsichert die Patienten massiv. Daher ist grundsätzlich auch zu diesem Fragenkomplex eine standardisierte, schriftliche Information erforderlich.

Zu diesem Thema hat die Leitlinienkommission kein Muster zur Patienteninformation 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 [69]. 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.

Statement: Der verantwortliche Arzt sollte den Patienten über die Regeln in der Ambulanz bzw. auf der Station informieren, mit denen eine Übertragung von Krankheitserregern verhindert werden soll. Außerdem sollte er dem Patienten auf der Basis einer standardisierten schriftlichen Information Ratschläge geben hinsichtlich der Möglichkeiten einer Vermeidung der Besiedlung mit PA im privaten Umfeld.

Diese Informationen sollten im Gespräch mit dem Patienten regelmäßig, möglichst jährlich, aktualisiert werden.

Frage 5: Welche Informationen für den Patienten sind erforderlich, wenn PA erstmals nachgewiesen wurde?

Beim ersten Nachweis von PA erläutert der Ambulanzzarzt dem Patienten die Behandlungsstrategie. Er betont, dass gute Adhärenz und gute Inhalationstechnik die Chancen verbessern, den Erreger zu eradizieren. Er erklärt, dass es auch trotz oft fehlenden subjektiven Krankheitsgefühls wichtig ist, den Keim zu eradizieren, um eine chronische Besiedlung zu vermeiden. Er erläutert die Maßnahmen zur Überprüfung des Behandlungserfolgs und teilt mit, dass es bei einem Misserfolg weitere Behandlungsoptionen zur Eradikationstherapie gibt. Auch zu diesem Komplex erhält der Patient schriftliche Informationen. (siehe Anhang, Patienteninformation (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 der Patient über eine angemessene Inhalationstechnik verfügt. Dabei reicht eine theoretische Unterweisung nicht aus, sondern der Arzt oder der Physiotherapeut muss es sich praktisch vorführen lassen. Ist der Patient nicht in der Lage, eine angemessene Inhalationstechnik zu demonstrieren, müssen entsprechende Maßnahmen zur Schulung ergriffen werden.

Statement: Beim ersten Nachweis von PA sollte der verantwortliche Arzt ein Gespräch mit dem Patienten führen, in dem das weitere Vorgehen und die Bedingungen für einen Therapieerfolg erläutert werden. Der Patient sollte außerdem schriftliche Informationen dazu erhalten.

Der verantwortliche Arzt sollte überprüfen, ob der Patient über eine angemessene Inhalationstechnik verfügt.

Frage 6: Welche Informationen benötigt der Patient nach Abschluss der Eradikationstherapie?

Nach erfolgreicher Eradikationstherapie und den daran anschließenden Kontrolluntersuchungen gilt der Patient wieder als PA-negativ. Das erläutert der behandelnde Arzt dem Patienten in einem Gespräch nach Abschluss der Eradikationstherapie, in dem der Patient noch einmal Gelegenheit erhält, Fragen zu dem Komplex zu stellen. Dabei ist es wichtig, dem Patienten 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 intensiviertere Begleitung des Patienten durch Physiotherapeuten, Psychologen oder Sozialarbeiter 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.

Statement: Das weitere Informationsregime richtet sich nach dem Behandlungserfolg. Auf eine sorgfältige Klärung des Status des Patienten 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. Physiotherapeuten und/ oder psychosoziale Mitarbeiter mit herangezogen werden.

Danksagung

Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung der AWMF (PD Dr. Helmut Sitter) und des Leitlinien-Entwicklungsportals (einem gemeinsamen Projekt der Charite – Universitätsmedizin und der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.; www.leitlinienentwicklung.de). Die Leitlinienentwicklung wurde finanziell unterstützt durch die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM), die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP) und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). Die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. hat sich an den Reisekosten der Delegierten beteiligt. Wir danken Dr. Sylvia Hafkemeyer für die Durchführung von Literaturrecherchen.

Leitliniengruppe

Prof. Dr. med. Frank-Michael Müller, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Päd. Intensivmedizin, Klinikum Itzehoe, Deutschland

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

Dr. med. Ernst Rietschel, Mukoviszidosezentrum Köln, Universitätskinderklinik Köln, Deutschland

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

Prof. Dr. med. Manfred Ballmann; Universitätskinderklinik Bochum, Abt. Pädiatrische Pneumologie, Bochum, Deutschland

Prof. Dr. med. Joachim Bargon; Katharina-Kasper gGmbH, St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt, Deutschland

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

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

PD Dr. med. Roswitha Bruns, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Deutschland

Dr. rer. medic. Frank Brunsmann, Charite Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (Patientenvertreter)

PD Dr. med. Rainald Fischer; Klinikum Innenstadt, Medizinische Klinik / Pneumologie, Zentrum für erwachsene CF-Patienten, München, Deutschland

Dr. med. Christian Geidel, Allergieklinik - Zentrum für Kinder und Jugendliche, Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Davos, Schweiz

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

PD Dr. med. Tim O. Hirche; Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin an der Deutschen Klinik für Diagnostik GmbH, Wiesbaden, Deutschland

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

Dr. med. Isidor Huttegger, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

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

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

Prof. Dr. med. Martin Kohlhäufel, Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Stuttgart, Deutschland

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

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

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

Susanne Pfeiffer-Auler; Mukoviszidose e.V. Bonn, Deutschland (Patientenvertreterin)

PD Dr. med. Michael Puderbach, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. Josef Riedler; Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach im Pongau, Österreich

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

Dr. med. Carsten Schwarz, Christiane Herzog-Zentrum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland

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

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

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

PD Dr. med. Doris Staab; Christiane Herzog Zentrum Berlin, Campus Virchow Klinikum, Universitätsklinik Charité, Berlin, Deutschland

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

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

Prof. Thomas O.F. Wagner; Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Zentrum der inneren Medizin, Schwerpunkt Pneumologie/Allergologie, Frankfurt, Deutschland

Jovita Zerlik, Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Abtlg. Physiotherapie, Hamburg, Deutschland

Abkürzungen

ABPA	Allergische Bronchopulmonale Aspergillose
ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e.V.
AGAM	Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCK	<i>Burkholderia cepacia</i> Komplex
CF	Cystic Fibrosis/ Zystische Fibrose = Mukoviszidose
CLSI	Clinical Laboratory and Standards Institute, (www.clsi.org)
CT	Computer-Tomographie
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V.
DGPI	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
DTT	Dithiothreitol
EBM	Evidenzbasierte Medizin
ED	Einzeldosis
ELITE	Early inhaled Tobramycin for eradication
EPIC	Early <i>Pseudomonas</i> infection control
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (http://www.eucast.org/)
EuroCareCF	European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis, http://cordis.europa.eu/projects/rcn/78446_en.html
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
HRCT	Hochauflösende (High resolution) Computertomographie
ISAM	International Society for Aerosols in Medicine
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MI	Mukoviszidose Institut gGmbH
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NAT	Nucleinsäure-Amplifikations-Techniken
NL	Nasale Lavage
NNH	Nasennebenhöhlen
OAW	Obere Atemwege

ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder – und Jugendheilkunde
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR Kettenreaktion)	Polymerase Chain Reaction (Polymerase
PEG	Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PMA-PCR	Propidium Monoazid-PCR
RCT	Randomised clinical trial (= randomisierte klinische Studie)
SCV	Small Colony Variant
Std.	Stunde(n)
SWGCF	Swiss Working Group for Cystic Fibrosis
ZVK	Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.

Literatur

1. Sens, B. and M. Stern, *Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011*, ed. Z.f.Q.u.M.i. Gesundheitswesen, M. e.V., and M.I. gGmbH. 2012, Bad Honnef: Hippocampus Verlag KG.
2. Nicolai, T., *Pediatric bronchoscopy*. *Pediatr Pulmonol*, 2001. **31**(2): p. 150-64.
3. Bilton, D., 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**: p. S79-81.
4. Pressler, T., et al., *Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report*. *J Cyst Fibros*, 2011. **10 Suppl 2**: p. S75-8.
5. Ramsey, B.W., et al., *Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients*. *Am Rev Respir Dis*, 1991. **144**(2): p. 331-7.
6. Avital, A., et al., *Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection*. *Pediatr Pulmonol*, 1995. **20**(1): p. 40-3.
7. Al-Saleh, S., et al., *Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis*. *J Pediatr*, 2010. **157**(6): p. 1006-1011 e1.
8. Ho, S.A., et al., *Clinical value of obtaining sputum and cough swab samples following inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol*, 2004. **38**(1): p. 82-7.
9. Kerem, E., et al., *Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus*. *J Cyst Fibros*, 2005. **4**(1): p. 7-26.
10. de Blic, J., et al., *Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society*. *Eur Respir J*, 2000. **15**(1): p. 217-31.
11. Wainwright, C.E., et al., *Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial*. *JAMA*, 2011. **306**(2): p. 163-71.
12. Hogardt, M., et al., *MIQ 24 Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose, in Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards, Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie 2006*, Elsevier: Urban & Fischer: München, Jena.
13. Ordonez, C.L., et al., *Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study*. *Pediatr Pulmonol*, 2001. **32**(1): p. 29-37.
14. Sagel, S.D., et al., *Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(8 Pt 1): p. 1425-31.
15. Podbielski, A.H.M., Harald (Hrsg.); Herrmann, Mathias (Hrsg.); Kniehl, Eberhard (Hrsg.); Rüssmann, Holger (Hrsg.). *MiQ 7 Infektionen der tiefen Atemwege, Teil I+II, in Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards, im Auftrag der DGHM2010*, Urban & Fischer: München, Jena.
16. Nelson, A., et al., *Assessment of sample handling practices on microbial activity in sputum samples from patients with cystic fibrosis*. *Lett Appl Microbiol*, 2010. **51**(3): p. 272-7.
17. Gould, F.K., et al., *Does storage of sputum specimens adversely affect culture results?* *J Clin Pathol*, 1996. **49**(8): p. 684-6.
18. Pye, A., et al., *Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples*. *J Clin Pathol*, 2008. **61**(3): p. 352-4.

19. Littlewood, J., CF Trust, *Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK 2011, a revised, expanded and referenced version of the CF Trust's 1996/2001 guidelines*. CF Trust: Standards of Care, 2011.
20. Doring, G. and N. Hoiby, *Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus*. J Cyst Fibros, 2004. **3**(2): p. 67-91.
21. Bjarnsholt, T., et al., *Methods to classify bacterial pathogens in cystic fibrosis*. Methods Mol Biol, 2011. **742**: p. 143-71.
22. Sadeghi, E., et al., *Utility of gram stain in evaluation of sputa from patients with cystic fibrosis*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(1): p. 54-8.
23. Hoiby, N., *Recent advances in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis*. BMC Med, 2011. **9**: p. 32.
24. Degand, N., et al., *Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of nonfermenting gram-negative bacilli isolated from cystic fibrosis patients*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(10): p. 3361-7.
25. CF-Trust, *Laboratory Standards for Processing Microbiological samples from people with cystic fibrosis; Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group*. 2010. **First Edition**.
26. Valdezate, S., et al., *Persistence and variability of Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(1): p. 113-22.
27. Lipuma, J.J., *The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(2): p. 299-323.
28. Schmoldt, S., et al., *Clonal analysis of Inquilinus limosus isolates from six cystic fibrosis patients and specific serum antibody response*. J Med Microbiol, 2006. **55**(Pt 10): p. 1425-33.
29. Lambiase, A., et al., *Achromobacter xylosoxidans respiratory tract infection in cystic fibrosis patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(8): p. 973-80.
30. De Baets, F., et al., *Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance*. J Cyst Fibros, 2007. **6**(1): p. 75-8.
31. Jorgensen, I.M., et al., *Epidemic spread of Pandoraea apista, a new pathogen causing severe lung disease in cystic fibrosis patients*. Pediatr Pulmonol, 2003. **36**(5): p. 439-46.
32. Pimentel, J.D. and C. MacLeod, *Misidentification of Pandoraea sputorum isolated from sputum of a patient with cystic fibrosis and review of Pandoraea species infections in transplant patients*. J Clin Microbiol, 2008. **46**(9): p. 3165-8.
33. Smith, A.L., et al., *Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis*. Chest, 2003. **123**(5): p. 1495-502.
34. Foweraker, J.E., et al., *Phenotypic variability of Pseudomonas aeruginosa in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing*. J Antimicrob Chemother, 2005. **55**(6): p. 921-7.
35. Govan, J.R. and V. Deretic, *Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia*. Microbiol Rev, 1996. **60**(3): p. 539-74.
36. Saiman, L., et al., *Evaluation of reference dilution test methods for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from patients with cystic fibrosis*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(9): p. 2987-91.
37. Burns, J.L., et al., *Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2001. **39**(4): p. 257-60.

38. Sader, H.S., T.R. Fritsche, and R.N. Jones, *Accuracy of three automated systems (MicroScan WalkAway, VITEK, and VITEK 2) for susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa against five broad-spectrum beta-lactam agents*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(3): p. 1101-4.
39. Balke, B., et al., *Evaluation of the E test for the assessment of synergy of antibiotic combinations against multiresistant Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. **25**(1): p. 25-30.
40. Haussler, S., et al., *Evaluation of the Merlin, Micronaut system for automated antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia species isolated from cystic fibrosis patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003. **22**(8): p. 496-500.
41. Burns, J.L., et al., *Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(5): p. 1818-22.
42. van der Heijden, I.M., et al., *Comparison of disc diffusion, Etest and broth microdilution for testing susceptibility of carbapenem-resistant P. aeruginosa to polymyxins*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2007. **6**: p. 8.
43. Flume, P.A., et al., *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(9): p. 802-8.
44. Deschaght, P., et al., *PCR and the detection of Pseudomonas aeruginosa in respiratory samples of CF patients. A literature review*. J Cyst Fibros, 2011. **10**(5): p. 293-7.
45. Morosini, M.I., et al., *Breakpoints for predicting Pseudomonas aeruginosa susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(9): p. 4480-5.
46. LiPuma, J.J., *Microbiological and immunologic considerations with aerosolized drug delivery*. Chest, 2001. **120**(3 Suppl): p. 118S-123S.
47. West, S.E., et al., *Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors*. Jama, 2002. **287**(22): p. 2958-67.
48. Kappler, M., et al., *Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis*. Thorax, 2006. **61**(8): p. 684-8.
49. Langton Hewer, S.C. and A.R. Smyth, *Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD004197.
50. Valerius, N.H., C. Koch, and N. Hoiby, *Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment*. Lancet, 1991. **338**(8769): p. 725-6.
51. Wiesemann, H.G., et al., *Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 1998. **25**(2): p. 88-92.
52. Gibson, R.L., et al., *Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(6): p. 841-9.
53. Proesmans, M., Boulanger L, Vermeulen F, De Boeck K, *Eradication of recent Pseudomonas aeruginosa isolation: TOBI versus colistin/ ciprofloxacin [abstract]*. Journal of Cystic Fibrosis, 2008. **7**((Suppl 2)): p. S64.
54. Ratjen, F., et al., *Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial*. Thorax, 2010. **65**(4): p. 286-91.
55. Treggiari, M.M., et al., *Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011. **165**(9): p. 847-56.

56. Douglas, T.A., et al., *Acquisition and eradication of P. aeruginosa in young children with cystic fibrosis*. Eur Respir J, 2009. **33**(2): p. 305-11.
57. Munck, A., et al., *Genotypic characterization of Pseudomonas aeruginosa strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization*. Pediatr Pulmonol, 2001. **32**(4): p. 288-92.
58. Treggiari, M.M., et al., *Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study*. Contemp Clin Trials, 2009. **30**(3): p. 256-68.
59. Frederiksen, B., C. Koch, and N. Hoiby, *Antibiotic treatment of initial colonization with Pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 1997. **23**(5): p. 330-5.
60. CF-Trust, *Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group*. CF-Trust, 2009. **Third edition**.
61. Littlewood, J., CF Trust, *Pseudomonas aeruginosa infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control* 2004. **Second edition**.
62. Emerson, J., et al., *Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2002. **34**(2): p. 91-100.
63. Latzin, P., et al., *Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2008. **7**(2): p. 142-6.
64. Heijerman, H., et al., *Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus*. J Cyst Fibros, 2009. **8**(5): p. 295-315.
65. Wark, P. and V.M. McDonald, *Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD001506.
66. Dentice, R. and M. Elkins, *Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(5): p. CD007923.
67. Bradley, J. and F. Moran, *Physical training for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD002768.
68. Bott, J., et al., *Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient*. Thorax, 2009. **64 Suppl 1**: p. i1-51.
69. Simon, A. *Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose)*. 2012.
70. Ratjen, F., Döring, G., Nikolaizik, W.H., *Effect of inhaled tobramycin on early Pseudomonas aeruginosa colonisation in patients with cystic fibrosis*. Lancet, 2001. **358**: p. 983-84.
71. Taccetti, G., et al., *Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients*. Eur Respir J, 2005. **26**(3): p. 458-61.
72. Hansen, C.R., T. Pressler, and N. Hoiby, *Early aggressive eradication therapy for intermittent Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience*. J Cyst Fibros, 2008. **7**(6): p. 523-30.
73. Johansen, H.K. and B.K. Fisker J, Pressler T, Skov M, Hansen S, Molin S, Høiby N, Buchwald C. , *The paranasal sinuses are focus for colonisation and chronic biofilm lung infection in CF patients*. Journal of cystic fibrosis, 2009. **7**(S2): p. 38.
74. Hansen, S.K., et al., *Evolution and diversification of Pseudomonas aeruginosa in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection*. ISME J, 2012. **6**(1): p. 31-45.
75. Mainz, J.G., et al., *Cystic fibrosis upper airways primary colonization with Pseudomonas aeruginosa: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(9): p. 1089-90.

76. Mainz, J. and S.M. Lindig J, 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**(Suppl. 2): p. S64.
77. Mainz, J.G., et al., *Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis.* Thorax, 2009. **64**(6): p. 535-40.
78. Davidson, T.M., et al., *Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis.* Laryngoscope, 1995. **105**(4 Pt 1): p. 354-8.
79. St Martin, M.B., et al., *Deposition of aerosolized particles in the maxillary sinuses before and after endoscopic sinus surgery.* Am J Rhinol, 2007. **21**(2): p. 196-7.
80. Moller, W., et al., *Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **142**(3): p. 382-8.

Erstellungsdatum:

06/2013

Nächste Überprüfung geplant:

06/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online