

S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – *Pseudomonas aeruginosa*

CF Lung Disease – a German S3 Guideline: *Pseudomonas aeruginosa*

Autorinnen/Autoren

Carsten Schwarz^{1a}, Jutta Bend^{2b}, Helge Hebestreit^{3c}, Michael Hogardt^{4d}, Christian Hügel⁵, Stephan Illing⁶, Jochen G. Mainz⁷, Ernst Rietschel^{8c}, Sebastian Schmidt^{9e}, Bernhard Schulte-Hubbert¹⁰, Helmut Sitter¹¹, Marc Oliver Wielpütz^{12f}, Jutta Hammermann^{13g}, Ingo Baumann^{14h}, Frank Brunsmann¹⁵ⁱ, Doris Dieninghoff¹⁶, Ernst Eber^{17j}, Helmut Ellemunter^{18k}, Patience Eschenhagen¹, Caroline Evers^{19l}, Saskia Gruber²⁰, Assen Koitschev^{21h}, Julia Ley-Zaporozhan^{22f}, Uta Düesberg^{2b}, Hans-Joachim Mentzel^{23m}, Thomas Nüßlein²⁴, Felix C. Ringshausen²⁵ⁿ, Ludwig Sedlacek²⁶, Christina Smaczny⁵, Olaf Sommerburg²⁷, Sivagurunathan Sutharsan²⁸, Ralf-Peter Vonberg²⁹, Ann-Katrin Weber^{2b}, Jovita Zerlik^{30o}

Institute

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1 Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Potsdam, Deutschland 2 Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn, Deutschland 3 Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Deutschland 4 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt, Deutschland 5 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Deutschland 6 Nachsorgeklinik Tannheim, VS-Tannheim, Deutschland 7 Klinikum Westbrandenburg, Standort Brandenburg an der Havel, Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB), Brandenburg an der Havel, Deutschland 8 Medizinische Fakultät der Universität zu Köln, Mukoviszidose-Zentrum, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland 9 Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Kinderpoliklinik, Allgemeine Pädiatrie, Greifswald, Deutschland 10 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Pneumologie, Universitätsklinikum Dresden, Deutschland 11 Philipps-Universität Marburg, Institut für theoretische Medizin, Marburg, Deutschland 12 Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Deutschland 13 Universitäts-Mukoviszidose-Zentrum „Christiane Herzog“, Dresden, Deutschland 14 Universität Heidelberg, Hals-Nasen-Ohrenklinik, Heidelberg, Deutschland 15 Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V., Deutschland (Patient*innenvertreter) 16 Kliniken der Stadt Köln, Lungenklinik Merheim, Köln, Deutschland 17 Medizinische Universität Graz, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für | <ol style="list-style-type: none"> Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Graz, Österreich 18 Tirolklinien GmbH, Department für Kinderheilkunde, Pädiatrie III, Innsbruck, Österreich 19 Hamburg (Patient*innenvertreterin), Deutschland 20 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich 21 Klinikum Stuttgart – Standort Olgahospital, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Stuttgart, Deutschland 22 Dr. von Haunersches Kinderspital Kinderklinik und Kinderpoliklinik der LMU München, München, Deutschland 23 Universitätsklinikum Jena, Sektion Kinderradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland 24 Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Koblenz und Mayen, Koblenz, Deutschland 25 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Infektiologie und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Hannover, Deutschland 26 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland 27 Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Heidelberg, Deutschland 28 Universitätsmedizin Essen Ruhrlandklinik, Pneumologie, Essen, Deutschland 29 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland 30 Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Abteilung Physiotherapie, Hamburg, Deutschland |
|---|---|

online publiziert 2024

Bibliografie

Pneumologie

DOI 10.1055/a-2182-1907

ISSN 0934-8387

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany**Korrespondenzadresse**Prof. Dr. Carsten Schwarz, Klinikum Westbrandenburg GmbH,
Standort Potsdam, Charlottenstr. 72, 14467 Potsdam,
Deutschland
Carsten.Schwarz@klinikumwb.de**ZUSAMMENFASSUNG**

Mukoviszidose (Cystic Fibrosis, CF) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung. In Deutschland sind mind. 8000 Menschen betroffen. Die Erkrankung wird durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen verursacht, welche zu einer Fehlfunktion des Chloridkanals CFTR führen. Dadurch kommt es in den Atemwegen zu einer unzureichenden Hydratierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms und somit zu einer Reduktion der mukoziliären Clearance.

Auch wenn seit einigen Jahren mit der CFTR-Modulatortherapie eine hochwirksame kausale CF-Therapie zur Verfügung steht und die Patienten größtenteils das höhere Erwachsenenalter erreichen, treten rezidivierende und chronische Infektionen der Atemwege sowie pulmonale Exazerbationen weiterhin auf. Im Erwachsenenalter zeigt sich v. a. die Kolo-

nisierung und chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA), die zu weiterem Verlust an Lungenfunktion führt. Für die medikamentöse Therapie der chronischen PA-Infektion stehen viele unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung.

Mit dieser S3-Leitlinie wird eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der PA-Infektion dargelegt, um eine Orientierung bei der individuellen Therapieentscheidung zu geben.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive genetic multisystemic disease. In Germany, it affects at least 8000 people. The disease is caused by mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene leading to dysfunction of CFTR, a transmembrane chloride channel. This defect causes insufficient hydration of the airway epithelial lining fluid which leads to reduction of the mucociliary clearance.

Even if highly effective, CFTR modulator therapy has been available for some years and people with CF are getting much older than before, recurrent and chronic infections of the airways as well as pulmonary exacerbations still occur. In adult CF life, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is the most relevant pathogen in colonisation and chronic infection of the lung, leading to further loss of lung function. There are many possibilities to treat PA-infection.

This is a S3-clinical guideline which implements a definition for chronic PA-infection and demonstrates evidence-based diagnostic methods and medical treatment in order to give guidance for individual treatment options.

Fachgesellschaften und Zugehörigkeiten

- ^a Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), federführende Fachgesellschaft
- ^b Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)
- ^c Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- ^d Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM)
- ^e Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI)
- ^f Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)
- ^g Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP), federführende Fachgesellschaft
- ^h Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO)
- ⁱ Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE)
- ^j Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
- ^l Mukoviszidose e. V.
- ^k Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- ^m Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
- ⁿ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
- ^o Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

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

SCV	Small Colony Variant
TIP	Tobramycin inhaled powder (Trockenpulverinhalation mit Tobramycin)
TIS	Tobramycin inhaled solution (Feuchtinhalation)
UAW	untere Atemwege
vs	versus

A Einleitung

Die Mukoviszidose/Cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene Multiorganerkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird und der eine Dysfunktion oder das Fehlen des epithelialen Ionenkanals CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) zugrunde liegt. In diesem Kontext wird die Mortalität und Morbidität von CF-Patient*innen in erster Linie durch die pulmonale Manifestation bestimmt. Die Volumenreduktion der Flüssigkeitsschicht bzw. Solschicht der Schleimhaut (ASL, Airway Surface Liquid) resultiert in einer verminderten mukoziliären Clearance. Eine schwerwiegende Folge sind chronische bakterielle Infektionen des bronchopulmonalen Systems. Die Zersetzung der angehäuften Neutrophilen lässt extrazelluläre DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Aktin in den Atemwegen akkumulieren, was zur hohen Viskosität des Schleims beiträgt. Im Kindesalter werden am häufigsten *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* und im Erwachsenenalter *Pseudomonas aeruginosa* (PA) im Tracheobronchialsekret bzw. Sputum nachgewiesen. Laut Deutschem Mukoviszidose Register [1] wurde bei 14,4% der Kinder und Jugendlichen mit Mukoviszidose und bei 44% der erwachsenen Patient*innen mindestens einmal jährlich PA nachgewiesen. Eine chronische PA-Infektion hatten 9,6% der Kinder und Jugendlichen und 53% der erwachsenen Patient*innen mit Mukoviszidose. Die chronische Infektion und Inflammation führen am Ende zu einer Fibrosierung der Lunge; die zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidose.

CFTR-Modulatoren sind neue Therapien, die am Basisdefekt der Mukoviszidose angreifen. Mit der Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor wurde 2020 ein solches Medikament erstmals für eine größere Patient*innen-gruppe zugelassen. Grundsätzlich haben Modulatortherapien keine direkte antimikrobielle Wirkung; sie können sich aber trotzdem (positiv) auf die Lungenerkrankung auswirken. So waren die PA-Nachweise nach einer Ivacaftor-Therapie bei CF-Patient*innen mit der seltenen G551D Mutation ab 6 Jahre signifikant reduziert [6]. Allerdings ist die Datenlage dazu insgesamt noch sehr limitiert [7]. Zum Thema Modulatortherapie wird aktuell die Leitlinie „CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose – Living Guideline“ bearbeitet.

B Definitionen

1 Kolonisation/Infektion

Es ist schwierig, zwischen Erstkolonisation 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 Infektionskomplikationen, die auf PA hinweisen. Eine Differenzierung zwischen Erstkolonisation und Infektion durch serologischen Nachweis ist nicht möglich.

Ein **Erstnachweis** von PA liegt dann vor, wenn zum ersten Mal in einer Probe aus Atemwegssekreten PA nachgewiesen wurde. Ein positiver PA-Antikörper-Titer gegen ein speziesspezifisches *Pseudomonas*-Epitop kann einen Hinweis auf eine Kolonisation/Infektion mit PA geben.

Eine **chronische Kolonisation** der unteren Atemwege mit PA liegt vor, wenn über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr in der Hälfte oder mehr der untersuchten Proben PA in der kulturabhängigen Diagnostik nachgewiesen werden konnte [8, 9].

Man spricht von einer **intermittierenden Kolonisation** oder Infektion, wenn mittels kulturabhängiger Diagnostik in weniger als der Hälfte der mindestens 6 binnen eines Jahres asservierten Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) PA nachgewiesen werden konnte. Der intermittierende Nachweis in Proben aus den tiefen Atemwegen kann auf der rezidivierenden Re-Kolonisation mit demselben Klon aus den oberen Atemwegen [10, 11], fluktuierender Persistenz geringer Keimzahlen ober- und unterhalb der Nachweisgrenze oder Re-Kolonisation mit einem anderen Klon beruhen. Die Nachweisgrenze von PA liegt bei der kulturabhängigen Diagnostik bei ca. 50 KBE pro mL Sputum oder BAL und ist in der Sensitivität den kulturunabhängigen PCR-gestützten Verfahren nicht unterlegen [12].

2 Eradikation

Da sich *Pseudomonaden* in sehr geringen Konzentrationen in den Atemwegen befinden können, ist es schwierig eine Eradikation zweifelsfrei nachzuweisen. Eine einzelne negative Probe wird demnach nicht als Beweis für eine Eradikation angesehen. Drei negative respiratorische Kulturen über einen Zeitraum von 6 Monaten werden als Indiz für die Eradikation des Erregers akzeptiert [13]. Andere Autoren fordern zusätzlich negative Befunde zu spezifischen PA-Antikörpern [8, 14, 15].

Ein/eine Patient*in gilt als **PA-frei**, wenn

- pro Jahr in verschiedenen Monaten mindestens 6 Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) für die bakteriologische Analyse gewonnen wurden und bisher noch kein kultureller Nachweis von PA dokumentiert wurde oder
- der letzte kulturelle Nachweis von PA mindestens ein Jahr zurückliegt, seit dem letzten Nachweis mindestens 6 Rachenabstriche, Sputen oder BAL-Proben PA negativ waren und die Patient*in seronegativ für PA-Antikörper ist [9]. Eine Aussage über den Kolonisationsstatus kann unter einer PA-wirksamen antiinfektiven Suppressionstherapie nur getroffen werden, wenn ein kultureller Nachweis von PA gelingt. Ein fehlender

kultureller Nachweis während einer antiinfektiven Therapie gegen PA darf nicht als erfolgreicher Eradikationsversuch oder fehlende Kolonisation gewertet werden.

3 Respiratorische Proben

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

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

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

4. Exazerbation (modifizierte Fuchskriterien nach Bilton 2011 [17]): Eine pulmonale infektbedingte Exazerbation wird definiert als Notwendigkeit für eine zusätzliche Antibiotikatherapie, die angezeigt ist aufgrund einer kürzlichen Änderung in mindestens 2 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

5. Suppressionstherapie/Exazerbationstherapie

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

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

Die **Exazerbationstherapie** wird anlassbezogen bei pulmonaler Verschlechterung z. B. im Rahmen von Atemwegsinfektionen durchgeführt. Der Therapiebeginn erfolgt kurzfristig nach Indikationsstellung unabhängig davon, wann die letzte Antibiotikagabe erfolgt ist. Eine Exazerbationstherapie wird i. d. R. mit i. v. oder oralen Antibiotika durchgeführt, meist parallel zur ganzjährigen oder intermittierenden inhalativen Antibiotika-Therapie.

6. Supportive Therapie

Die supportive Therapie umfasst alle medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen, für welche eine positive Beeinflussung der Lungenerkrankung bei chronischer PA-Infektion belegt oder zu erwarten ist. Hierzu zählen Pharmakotherapie, Physiotherapie, Trainingstherapie und Sport, Rehabilitation, psychologische und soziale Beratung, Ernährungstherapie, sowie alternative Heilverfahren.

C Fragen und Antworten

1 Stellenwert der PA-Antikörper

1.1 Welche Evidenz existiert, dass die Bestimmung der PA-Antikörper den Infektionsstatus der CF-Patient*innen widerspiegelt?

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

1.2 Welche Antikörper können bestimmt werden?

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

1.3 Sensitivität und Spezifität der Verfahren zur Bestimmung von PA-Antikörpern

In Longitudinal- und Querschnittstudien sind Antikörpertiter gegen Zelllysate, Zellwandantigene oder sezernierte Proteine im Serum von Mukoviszidose-Patient*innen untersucht worden (umfassender Literaturüberblick in [23, 24]). Als Techniken wurden ELISA, Immunelektrophorese, Radioimmunoassay oder Western-Immunblot eingesetzt. In 6 von 29 publizierten Studien wurde ein kommerziell erhältlicher ELISA-Test auf die sezernierten Virulenzfaktoren Elastase, Alkalische Protease und Exotoxin A genutzt.

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

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

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

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

1.5 Wie häufig sollten PA-Antikörper bestimmt werden (in Abhängigkeit vom aktuellen Besiedlungsstatus)?

Es wird empfohlen, die Antikörpertiter gegen sezernierte PA-Proteine (Elastase, Alkalische Protease und Exotoxin A) zum Zeitpunkt des kulturellen Erstdnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie zu bestimmen.

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

1.6 Ab welchem Zeitpunkt kann man auf die Bestimmung der PA-Antikörper verzichten?

Antikörpertiter gegen hoch immunogene Antigene (Virulenzeffektoren, Exopolysaccharide, LPS, Flagellen oder Pili) sollten zum Zeitpunkt des kulturellen Erstdnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie bestimmt werden. Die Antikörpertestung dieser hoch immunogenen Antigene ist im Zustand der chronischen PA-Infektion nicht mehr indiziert, da PA die Produktion dieser Antigene in der CF-Lunge moduliert oder sogar ganz einstellt ([22]; Evidenzlevel 4). Zur Verlaufskontrolle der chronischen Infektion eignet sich die Antikörper-Bestimmung gegen standardisierte Zellysate oder konstitutiv exprimierte Zellwandantigene.

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

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

Empfehlung

Zum Zeitpunkt des kulturellen Erstdnachweises und ein Jahr nach Eradikationstherapie sollen Antikörpertiter gegen sezernierte PA-Proteine (z. B. alkalische Protease, Exotoxin A, Elastase) bestimmt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

2 Mikrobiologische Diagnostik

2.1 Was ist das geeignete Material für eine mikrobiologische Diagnostik?

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

Empfehlungen

Zur Abklärung einer Besiedlung oder Infektion der unteren Atemwege ist Sputum ein geeignetes Material und **soll** durch spontane Expektoration gewonnen werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens). Bei Patient*innen, die kein Sputum expektorieren, **sollte** die Möglichkeit des induzierten Sputums ggf. mithilfe einer Physiotherapeut*in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad B; starker Konsens). Bei Patient*innen, die nicht spontan oder nach Induktion expektorieren können, **soll** ein tiefer Rachenabstrich verwendet werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens). Wenn eine Erfassung der Kolonisation der oberen Atemwege erfolgen soll, **soll** eine diagnostische Nasenspülung oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (Empfehlungsgrad A; starker Konsens). Andere Materialien (Tracheal-, Bronchialsekret, BAL) **sollten** insbesondere bei klinischer Verschlechterung der Patient*in/lokalisierten Befunden in der Bildgebung und wiederholt negativen Sputum- bzw. Rachenabstrichbefunden untersucht werden (Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

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

Die in der Literatur verfügbaren Empfehlungen zur Häufigkeit der mikrobiologischen Diagnostik sind uneinheitlich und unter Umständen an die individuelle Patient*innensituation bzw. klinische Hinweise für das Vorliegen einer Lungenbeteiligung

anzupassen. Die derzeitige Studienlage erlaubt keine evidenzbasierte Empfehlung, die Untersuchungsfrequenz altersabhängig zu modifizieren. Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt entsprechend den CF-spezifischen Qualitätsstandards [37].

Empfehlungen

In den ersten beiden Lebensjahren **sollen** tiefe Rachenabstriche mindestens alle 8 Wochen und bei jedem Hinweis auf eine pulmonale Exazerbation erfolgen (Empfehlungsgrad A; starker Konsens) [5] Leitlinie. Darüber hinaus **sollten** bei PA-negativen Patient*innen mikrobiologische Untersuchungen mindestens sechsmal und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt stattfinden (mindestens 4 davon bei Routine-Ambulanzterminen).

Liegt eine chronische Infektion vor ($\geq 50\%$ PA-positive Proben bei mindestens 6 Probenahmen pro Jahr), **sollte** die Untersuchung respiratorischer Proben (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) mindestens vierteljährlich (bzw. mindestens viermal im Jahr) anlässlich von Routineambulanzen durchgeführt werden sowie bei jeder klinischen Verschlechterung oder Exazerbation. Der Nachweis multi-resistenter PA-Stämme bzw. anderer multiresistenter Erreger mit besonderer epidemiologischer Relevanz bei CF erfordert keine engmaschigere Probenahme (Empfehlungsgrad B; starker Konsens) [29, 30]

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

Die korrekte Probenentnahme und der korrekte Probentransport beeinflussen maßgeblich die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik. Bereits bei Transport- bzw. Lagerzeiten von mehr als 2 Stunden kann es zur Einschränkung der mikrobiologischen Diagnostik kommen. Daher ist grundsätzlich auf kurze Lagerungs- und Transportzeiten (optimal weniger als 2 Stunden) zu achten und von einem zeitintensiven Transport bzw. Versand mikrobiologischer Proben, wo immer möglich, abzusehen [37, 38]. Ist dies nicht realisierbar, ist ein (Post-)Versand bzw. Transport der Probe innerhalb von 24 Std. bis zu maximal 48 Std. in Abhängigkeit der klinischen Fragestellung bzw. dem adressierten Erregerspektrum akzeptabel [37, 38].

Empfehlung

Proben von Atemwegssekreten **können** von Patient*innen oder bei Kindern von den Eltern zuhause entnommen und verschickt werden unter Berücksichtigung der Einhaltung kurzer Lagerungs- und Transportzeiten und unter Verwendung geeigneter mikrobiologischer Transportmedien. Die häusliche Probenentnahme ist nach gründlicher Unterweisung der Eltern bzw. des Patient*innen v. a. hinsichtlich geeigneter Entnahmetechnik, Probenbeschriftung und Verpackung möglich, um mikrobiologische Kontrolluntersuchungen v. a. zum kulturellen Nachweis von PA zu ermöglichen. Die Einschränkungen infolge des Postversands, insbesondere hinsichtlich des Nachweises anderer empfindlicherer Atemwegserreger, sind bei der qualitativen und quantitativen Beurteilung des mikrobiologischen Befundes zu berücksichtigen (Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

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

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

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

In der Literatur wird überwiegend eine Inhalation mit 3%iger NaCl-Lösung über 12 Minuten angegeben; diese wird gut vertragen und führt reproduzierbar zu einer guten Sputuminduktion [44, 45]. Im klinischen Alltag wird bei pneumologischen Patient*innen Sputum i. d. R. 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 i. d. R. nur Patient*innen in klinischen Studien.

Empfehlung

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

3 Aufbereitung der Atemwegssekrete im mikrobiologischen Labor

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

Empfehlung

Die mikrobiologische Aufarbeitung von CF-Proben sowie die kulturellen Nachweismethoden **sollen**, wie in der MIQ24 „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose“ beschrieben, durchgeführt werden. Der kulturelle Erregernachweis bei CF stützt sich neben den Basisnährmedien (Blut-, Kochblutagar) v. a. auf Selektivmedien, die den Nachweis spezieller Erregergruppen verbessern (z. B. für PA, BCK, A. fumigatus, NTM). Die Erregeridentifizierung **soll** bis auf Speziesebene erfolgen, primär mithilfe hoch-spezifischer molekularer Verfahren (MALDI-TOF MS, PCR, Sequenzanalyse) (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

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

Empfehlung

Mukoide Stämme und SCVs sind typische PA-Wachstumsformen des chronischen Infektionsstadiums. Im mikrobiologischen Befund **soll** bei PA stets nach nicht mukoid und mukoid differenziert werden. Ebenso **sollen** SCVs als solche ausgewiesen werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

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

Empfehlung

Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) zum Nachweis typischer CF-Leitkeime (z. B. PA) **sollten** wegen unzureichender Datenlage und mangelnder Verfügbarkeit **nicht verwendet werden**. Bei bekannt PA-positiven CF-Patient*innen bringt die PCR zum Erregernachweis gegenüber der Kultur keinen Vorteil (Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

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

Empfehlung

Eine Molekulartypisierung ist kein Routineverfahren, **kann** aber bei besonderen Fragestellungen (z. B. Verdacht auf eine Patient*innen-zu-Patient*innen Übertragung) durchgeführt werden (Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

3.5 Welchen Stellenwert haben andere Nonfermenter und wie gelingt ihre sichere Identifizierung und Abgrenzung gegenüber PA?

Neben PA sind v. a. die Spezies des *Burkholderia-cepacia*-Komplex (BCK, Prävalenz ca. 2–3%) für CF-Patient*innen klinisch relevant, da Infektionen mit einer schlechteren Lebenserwartung assoziiert sind und schwere Verlaufsformen bis hin zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz beschrieben sind. Von den derzeit ca. 22 verschiedenen BCK-Spezies finden sich bei CF-Patient*innen am häufigsten *B. cenocepacia* und *B. multivorans*. *B. cenocepacia* (und *B. gladioli*, obwohl nicht zum *B. cepacia*-Komplex gehörend) können nach Lungentransplantation schwere abszedierende und invasive Infektionen verursachen. Infektion mit *B. cenocepacia* stellen daher eine Kontraindikation für die Lungentransplantation dar [54].

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

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

Weitaus seltener werden weitere Nonfermenter wie z. B. *Bordetella* spp., *Pandoraea* spp., *Cupriavidus* spp. und *Inquillinus limosus* nachgewiesen. Z. T. ist ein Zusammenhang mit einer pulmonalen Verschlechterung beschrieben (z. B. für *I. limosus*, *Pandoraea* spp.). Im Zusammenhang mit dem Nachweis von *Inquillinus limosus* [57], *Achromobacter xylosoxidans* [56, 58] sowie *Pandoraea* spp. [59] aus den Atemwegen von CF-Patient*innen sind u. a. schwere pulmonale Verschlechterungen und Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beschrieben. Weiterhin können sporadisch Nonfermenter wie z. B. *Chryseobacterium* spp., *Ochrobactrum* spp., *Acinetobacter* spp., *Comamonas* spp. *P. putida*, *P. fluorescens* etc. bei CF-Patient*innen nachgewiesen werden. Diese Erreger sind nach derzeitigem Kenntnisstand ohne besonderen Krankheitswert und treten meist nur im Rahmen einer transienten Kolonisierung der CF-Atemwege auf.

Empfehlung

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

4 Stellenwert der Resistenztestung

4.1 Wann ist eine Resistenztestung notwendig zur Auswahl von Antibiotika?

Empfehlungen

Die Empfindlichkeitsprüfung beim Erstnachweis von PA in der Routinediagnostik, einschließlich dominierender Morphotypen, **soll** trotz bekannter Einschränkungen in der klinischen Aussagekraft **durchgeführt werden** (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

Zur antibiotischen Therapie bei Patient*innen mit chronischer PA-Infektion **sollte** die Resistenztestung **nicht** herangezogen werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

Zur Steuerung der inhalativen Antibiotikatherapie bei Erst- oder chronischer PA-Infektion oder bei Exazerbationen **soll** die Resistenztestung **nicht** herangezogen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

4.2 Welche Testverfahren sollen für die Resistenztestung ausgewählt werden?

4.2.1 Konventionelle Testung

Eine Resistenztestung chronischer PA-Isolate soll nicht mittels automatisierter Systeme durchgeführt werden. Die Agardiffusion, der Gradientendiffusionstest und die Mikrodilution sind geeignete Verfahren und sollen qualitätsgesichert durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

4.2.2 Antibiotika-Kombinations-Testung

Eine Antibiotika-Kombinations-Testung zur Steuerung einer antibiotischen Therapie bei chronischer PA-Infektion soll nicht herangezogen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

4.2.3 Biofilm-Testung

Eine Biofilm-Testung zur Steuerung einer antibiotischen Therapie bei chronischer PA-Infektion soll nicht herangezogen werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

4.2.4 Testung in artifiziellem Sputum-Medium

Die Nutzung von artifiziellem Sputummedium in der Resistenztestung zur Steuerung einer antibiotischen Therapie bei chronischer PA-Infektion soll nicht herangezogen werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

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

Es **soll** eine Resistenztestung dominanter phänotypisch unterschiedlicher Varianten (mehr als ein Isolat) erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

4.4 Welche Antibiotika sollen getestet werden?

Empfehlungen

Die folgenden Antibiotika **sollen** für die In-vitro-Resistenztestung für PA getestet werden:
Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Meropenem, Tobramycin, Ciprofloxacin, Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Colistin (Empfehlungsgrad A)
Darüber hinaus **können** getestet werden:
Piperacillin-Tazobactam, Amikacin, Aztreonam, Fosfomycin, Levofloxacin, Cefiderocol (Empfehlungsgrad 0; starker Konsens).

4.5 Wie häufig ist eine Resistenzbestimmung für die Einteilung der Multiresistenz (3MRGN und 4MRGN) der PA-Infektion sinnvoll?

Empfehlung

Die Resistenztestung zur Bestimmung von 2MRGN, 3MRGN und 4MRGN PA **soll** in Absprache mit der Krankenhaushygiene, jedoch mindestens vierteljährlich, erfolgen (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

5 Eradikationstherapie

5.1 Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patient*innen mit erstem PA-Nachweis in den unteren Atemwegen empfohlen?

Unbehandelt führt eine Erstinfektion mit PA häufig zu einer chronischen Infektion, die mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, häufigeren Exazerbationen und einer höheren Mortalität einhergeht ([85], Konsensuspapier). Die Durchführung einer Therapie zur Eradikation von PA ist besser als keine Therapie ([85–89]; Evidenzlevel 1). Bisher wurden verschiedene Strategien zur Eradikation von PA beschrieben. Diese unter-

scheiden sich in der Wahl der Antibiotika, der Dosis und Dauer der Therapie. Die Medikamente wurden inhalativ, oral oder i. v. oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die jeweiligen Eradikationsraten variieren in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum. In den bislang verfügbaren Studien konnte keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden ([86]; Evidenzlevel 1). Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass bei wiederholtem PA-Nachweis eine Therapie über 3 Monate (dänisches Schema) wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([101, 102]; Evidenzlevel 2).

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

Empfehlungen

Eine Eradikation **soll** durchgeführt werden. Die Eradikationstherapie soll nicht später als 4 Wochen nach einem PA-Erstnachweis beginnen (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).
Die Eradikation **kann** mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen **oder** mittels Ciprofloxacin p. o. über 3 Wochen kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Monate durchgeführt werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).
Eine i. v. Therapie **kann** erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).
Falls eine Inhalation nicht möglich ist, **soll** eine i. v. Kombinationstherapie durchgeführt werden. Zu Dosierungen und Therapiedauer der einzelnen Antibiotika (s. ► **Tab. 1**, ► **Tab. 2** und ► **Tab. 3**) (Empfehlungsgrad A; Konsens).

5.2 Sind zur Eradikationstherapie i. v., orale und inhalative Antibiotika bzw. deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patient*innen sollte primär i. v. therapiert werden?

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

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

► **Tab. 1** Dosierung, Dosisintervall und Zulassung der PA-wirksamen Antibiotika¹; für altersabhängige Therapie bitte die jeweils einschlägigen länderspezifischen Fachinformationen beachten. **I. v. Antibiotikadosierung** in alphabetischer Reihenfolge, zur Indikation bitte Hinweise im Kapitel 8.2.3 beachten.

Wirkstoff	Dosierung ERWACHSENE	Dosierung KINDER
Aminoglykoside		
Amikacin	1-mal 20 mg/kgKG/Tag ¹	Neugeborene: initial 1-mal 10 mg/kgKG/Tag danach 1-mal 7,5 mg/kgKG/Tag 4 Wochen bis 12 Jahre: 1-mal 20 mg/kgKG/Tag > 12 Jahre; > 33 kgKG: 1-mal 20 mg/kgKG/Tag
	Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität	Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität
	Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 40–60 mg/l (Zielspiegel 40 mg/l)	Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 40–60 mg/l (Zielspiegel 40 mg/l)
	Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, < 4 mg/l	Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, < 4 mg/l
Tobramycin	1-mal 7,5–12 mg/kgKG/Tag ¹	1-mal 7,5–12 mg/kgKG/Tag ¹
	Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität	Einmalgabe empfohlen wegen besserer Wirksamkeit und geringerer Nephrotoxizität
	Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 20–30 mg/l (Zielspiegel 20 mg/l)	Spitzenspiegel: 30 Minuten nach Ende der 30-minütigen Infusion, 20–30 mg/l (Zielspiegel 20 mg/l)
	Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, < 1 mg/l	Talspiegel: 23 Stunden nach Ende der Gabe, < 1 mg/l
Betalactam-Antibiotika		
Carbapeneme		
Meropenem	3-mal 2 g/Tag oder (bei entsprechender Indikation) kontinuierliche Infusion: Startdosis 2 g, dann 4–6 g über je 24 h	≥ 50 kgKG: Erwachsenendosis ≥ 3 Monate und < 12 Jahre: 3-mal 40 mg/kgKG/Tag, max. 3-mal 2 g/Tag < 3 Monate ² : 3-mal 30–40 mg/kgKG pro Tag
Cephalosporine		
Cefepim	3-mal 2 g/Tag	3-mal 50 mg/kgKG/Tag, max. 3-mal 2 g/Tag
Cefiderocol	3-mal 2 g/Tag Infusion über 180 min	keine Daten verfügbar/keine Erfahrung
Ceftazidim	3-mal 3 g/Tag (150–250 mg/kgKG/Tag in 3 ED, max. 12 g/Tag) oder (bei entsprechender Indikation) Kontinuierliche Infusion: Startdosis 3 g, dann 6 g über je 24 h	≥ 40 kgKG: 3-mal 3 g/Tag > 2 Monate und < 40 kgKG: 3-mal 100 mg/kgKG/Tag, max. 3-mal 3 g/Tag Neugeborene und Säuglinge ≤ 2 Monate: 3-mal 30 mg/kgKG/Tag
Ceftazidim/Avibactam	3-mal 2 g Ceftazidim + 0,5 g Avibactam/Tag Infusion über 120 min	≥ 3–6 Monate 3-mal 40 mg Ceftazidim + 10 mg Avibactam/kgKG/Tag 6 Monate bis 18 Jahre 3-mal 50 mg Ceftazidim + 12,5 mg Avibactam/kgKG/Tag maximal 3-mal 2 g Ceftazidim ± 0,5 g Avibactam/Tag Infusion über 120 min
Ceftolozan/Tazobactam	3-mal 2 g Ceftolozan + 1 g Tazobactam/Tag Infusion über 60 min	keine Daten verfügbar/keine Erfahrung
Monobactame		
Aztreonam	4-mal 3 g/Tag Importarzneimittel bei Betalactamallergie	4-mal 75 mg/kgKG/Tag, maximal 4-mal 3 g Importarzneimittel bei Betalactamallergie

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Dosierung ERWACHSENE	Dosierung KINDER
Penicilline		
Piperacillin/Tazobactam	3–4-mal 4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam/Tag	2–12 Jahre: 4-mal 100 mg Piperacillin + 12,5 mg Tazobactam/kgKG/Tag, max. 4-mal 4 + 0,5 g/Tag <2 Jahre ² : 3-mal 100 ± 12,5 mg/kgKG pro Tag
Epoxid-Antibiotika		
Fosfomycin	3-mal 4 g/Tag rasche Resistenzentwicklung, daher nur mit einem weiteren PA-wirksamen Antibiotikum als Kombinationspartner	1 Monat bis 12 Jahre 3-mal 67 mg/kg/Tag max. 3-mal 4 g/Tag Jugendliche > 12 Jahre 3-mal 4 g/Tag
Fluorchinolone		
Ciprofloxacin	2-mal 750 mg/Tag orale Gabe erwägen (gleiche Bioverfügbarkeit)	2-mal 20 mg/kg/Tag, max. 2-mal 750 mg/Tag orale Gabe erwägen (gleiche Bioverfügbarkeit)
Levofloxacin	2-mal 500 mg/Tag orale Gabe erwägen (gleiche Bioverfügbarkeit)	kontraindiziert in der Wachstumsphase
Polymyxine		
Colistimethat-Natrium ³	3-mal 3 Mio. IE/Tag <i>kritisch kranke Patient*innen:</i> Loading Dose einmalig 9 Mio. IE	3-mal 25 000 bis 3-mal 50 000 IE/kgKG/Tag, maximal 3-mal 3 Mio. IE/Tag <i>kritisch kranke Patient*innen:</i> Loading Dose einmalig 75 000 IE/kgKG

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

Umrechnung:

0,4 mg CBA = 12 500 IE CMS = 1 mg CMS

1 mg CBA = 30 000 IE CMS = 2,4 mg CMS

33 mg CBA = 1 000 000 IE CMS = 80 mg CMS

¹ Spiegelkontrollen aufgrund hoher interindividueller Unterschiede empfohlen. Besonderheiten der Pharmakokinetik bei CF sind nach bisherigen Erkenntnissen überwiegend durch die Körperzusammensetzung (geringere Körpermasse bei CF) bedingt. Bei diesen Patient*innen erfordert dies eine höhere Dosierung wasserlöslicher Arzneimittel bezogen auf das Körpergewicht. Bei normal- oder übergewichtigen Patient*innen mit CF sollte initial der niedrigere Dosisbereich bezogen auf das Körpergewicht gewählt werden.

² In diesen Altersgruppen sind keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit verfügbar. Die Dosierungsangaben sind der AWMF-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ entnommen.

³ Colistimethat-Natrium (CMS): Zur Dosierung stehen begrenzte Erfahrungen zur Verfügung (Angabe EMA). Hohe Dosierungen sind häufig mit unerwünschten Wirkungen am zentralen und peripheren Nervensystem verbunden. Daher kann bei Nebenwirkungen (z. B. neurologisch) eine Dosisanpassung in Anlehnung an die gewichtsadaptierte Dosis bei Kindern notwendig werden. Die Anwendung von Colistimethat-Natrium sollte nur im Rahmen einer Kombinationstherapie erfolgen.

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

Empfehlungen

Bei Patient*innen mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des ersten PA-Nachweises **soll** primär eine i. v. Therapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

Anschließend zum besseren Erfolg der Eradikation **kann** eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (4 Wochen) oder Colistin inhalativ (3 Monate) und Ciprofloxacin p. o. (3 Wochen) durchgeführt werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

5.3 Bei welchen Patient*innen sollte bei Erstnachweis einer PA-Infektion eine sequenzielle Kombinationstherapie aus einem i. v. Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?

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

► **Tab.2** Inhalative Antibiotikadosierung.

Wirkstoff	verfügbare Applikationsformen	Dosierung ERWACHSENE	Dosierung KINDER
Aztreonamlysin ¹	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulver + 1 ml Lösungsmittel ▪ nur mit Spezialvernebler (in der Packung enthalten), in Kombination mit speziellem Inhaliergerät 	3-mal 75 mg/Tag	≥ 6 Jahre: 3-mal 75 mg/Tag
Colistin ¹	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Mio. IE = 80 mg Colistimethat-Natrium ▪ Pulver + 3 ml Lösungsmittel 	2-mal 1–2 Mio. IE/Tag	<2 Jahre: 2-mal 0,5–1 Mio. IE/Tag ≥ 2 Jahre: 2-mal 1–2 Mio. IE/Tag
	Feuchtinhalation 2 Mio. IE = 160 mg Colistimethat-Natrium <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulver + 4 ml Lösungsmittel 	2-mal 1–2 Mio. IE/Tag	<2 Jahre: 2-mal 0,5–1 Mio. IE/Tag ≥ 2 Jahre: 2-mal 1–2 Mio. IE/Tag
	Trockenpulver-Kapseln à 1 662 500 IE = 125 mg <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur mit Spezial-Pulverinhalator (in der Packung enthalten) 	2-mal 1 Kapsel/Tag	≥ 6 Jahre: 2-mal 1 Kapsel/Tag
Levofloxacin ¹	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 240 mg/3 ml Lösung für Vernebler ▪ nur mit Spezialvernebler (in der Packung enthalten), in Kombination mit speziellem Inhaliergerät 	2-mal 240 mg/Tag	Zulassung ≥ 18 Jahre
Tobramycin ^{1,2}	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 300 mg/5 ml Lösung für Vernebler 	2-mal 300 mg/Tag	≥ 6 Monate: 2-mal 300 mg/Tag
	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 170 mg/1,7 ml Lösung für Vernebler ▪ bioäquivalent zu 300 mg/5 ml ▪ nur mit Spezialvernebler (in der Packung enthalten), in Kombination mit speziellem Inhaliergerät 	2-mal 170 mg/Tag	≥ 6 Jahre: 2-mal 170 mg/Tag
	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 mg/1 ml Lösung für Vernebler 	2-mal 80 mg u. U. 2-mal 160 mg bis 2-mal 300 mg	0– < 10 Jahre: 2-mal 40 mg ≥ 10 Jahre: 2-mal 80 mg alle Altersgruppen: u. U. 2-mal 160 mg bis 2-mal 300 mg
	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 80 mg/2 ml Lösung für Vernebler 	2-mal 80 mg u. U. 2-mal 160 mg bis 2-mal 300 mg	≥ 10 Jahre: 2-mal 80 mg alle Altersgruppen: u. U. 2-mal 160 mg bis 2-mal 300 mg
	Feuchtinhalation <ul style="list-style-type: none"> ▪ 160 mg/2 ml Lösung für Vernebler 	u. U. 2-mal 160 mg bis 2-mal 300 mg	alle Altersgruppen: u. U. 2-mal 160 mg bis 2-mal 300 mg
	Trockenpulver-Kapseln à 28 mg mit Spezial-Pulverinhalator (in der Packung enthalten)	2-mal 4 Kapseln/Tag	≥ 6 Jahre: 2-mal 4 Kapseln/Tag

¹ Zulassung im sog. On/off-Schema

² zur altersabhängigen Dosierung der Tobramycin-Inhalation: Für die Altersgruppe von Kindern unter 6 Jahren sind Zulassungen für inhalative Antibiotika nicht oder nur zum Teil vorhanden. Um eine sachgerechte Therapie der PA-Infektion auch in dieser Altersgruppe durchführen zu können, müssen teilweise Off-Label-Empfehlungen ausgesprochen werden.

► **Tab.3** Orale Antibiotikadosierung.

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

Empfehlung

Es gibt keine Patient*innengruppe, bei der eine sequenzielle Kombinationstherapie durchgeführt werden sollte. Bei Patient*innen mit pulmonaler Exazerbation **kann** im Rahmen des PA-Erstnachweises eine sequenzielle Kombination aus einem i. v. und einem inhalativen Antibiotikum verabreicht werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Aus der vorhandenen Literatur lässt sich aktuell kein evidenzbasiertes Vorgehen zur Bestimmung von Infektparametern bei Erstkolonisation bzw. Erstinfektion mit PA ableiten. Die Parameter CRP und Leukozytenzahl werden häufig als Outcomeparameter in Studien oder als Standardparameter zur Kontrolle eines Therapieeffekts von Antibiotikatherapien verwendet ([105]; Evidenzlevel 1; [89]; Evidenzlevel 1). Dabei wird in der Literatur jedoch nicht differenziert, ob es sich um einen Erstnachweis von PA handelt oder um eine chronische PA-Infektion.

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

Empfehlungen

Bei PA-Erstnachweis **können** Entzündungsparameter bestimmt werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

Unabhängig vom Ergebnis **soll** immer eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei signifikant erhöhten Entzündungszeichen **soll** die Therapie primär i. v. durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Eine anschließende inhalative Therapie **kann** erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens)

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

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

Empfehlung

Bei PA-Erstnachweis **kann** ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens). Unabhängig vom Ergebnis des Lungenfunktionstests **soll** immer eine Eradikationstherapie durchgeführt werden. Bei signifikanter Verschlechterung der Lungenfunktion **soll** die Therapie primär i. v. durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens). Eine anschließende inhalative Therapie **kann** erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Es sollen nur Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind. Eine Inhalationstherapie wird, soweit möglich, bereits bei kleinen Kindern angestrebt. Dosierungen sowie Dosisintervalle (s. ► **Tab. 1**, ► **Tab. 2** und ► **Tab. 3**).

Empfehlungen

Eine antibiotische Therapie **soll** hinsichtlich Dosierung und Dosierungsintervall laut Fachinformation durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Bei Säuglingen und kleinen Kindern **kann** eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen (Empfehlungsgrad 0; Konsens). Zu Beginn der Eradikationstherapie **soll** die Inhalationstechnik überprüft werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Ist eine Inhalation nicht möglich bzw. kann eine korrekte Inhalationstechnik nicht sichergestellt werden, **soll** eine i. v. e Antibiotikatherapie erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

5.7 Welche Inhalationsdevices sind für welche Altersgruppe sinnvoll?

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 Lungen-deposition reduziert sein kann. Manche Kinder werden unruhig und schreien, was die Deposition weiter reduziert. Zur Verbesserung der pulmonalen Deposition sollte so früh wie möglich ein Mundstück verwendet werden ([110], Leitlinie).

Empfehlungen

Es **sollen** nur Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Zur Verbesserung der pulmonalen Deposition **soll** so früh wie möglich ein Mundstück verwendet werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

Die Inhalationstherapie mit Antibiotika wird üblicherweise gut vertragen. Die regelmäßige Kontrolle von Serumspiegeln ist bei der Inhalation von Aminoglykosiden bei Patient*innen mit reduzierter Nierenfunktion sowie bei Patient*innen mit norma-

ler Nierenfunktion, aber potenziell nephrotoxischer Begleitmedikation wie nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten, zu empfehlen. Bei i. v. Aminoglykosidgabe ist die Bestimmung von Serumspiegeln obligat. Ein Colistinspiegel kann in Routinelaboratorien nicht bestimmt werden ([110], Leitlinie).

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

Empfehlungen

Die erste Inhalationstherapie mit einem Antibiotikum **soll** aufgrund der Möglichkeit einer Bronchokonstriktion in der Klinik oder Praxis durchgeführt werden. Aufgrund der ototoxischen Potenz von Aminoglykosiden **soll** vor der ersten i. v. oder inhalativen Anwendung eine audiologische Diagnostik mittels Messung der otoakustischen Emissionen (OAE) als objektives Messverfahren durchgeführt werden. Ebenso **soll** diese bei regelmäßigen i. v. Aminoglykosidtherapien einmal jährlich erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens).
Lungenfunktionswerte **sollten** vor und nach der Inhalation überprüft werden. Bei der Therapie mit Aminoglykosiden **sollte** bei Risikopatient*innen eine Untersuchung der Nierenfunktionsparameter und der Serumkonzentration (Talspiegel) erfolgen (Empfehlungsgrad B; Konsens).

5.9 Wie stellt man nach versuchter Eradikationstherapie den Behandlungserfolg fest?

Empfehlungen

Zur Kontrolle des Eradikationserfolgs **soll** eine Kultur (mindestens sechsmal pro Jahr) von Proben aus den Atemwegen (Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich, BAL) durchgeführt werden. Es wurde keine klare Evidenz dafür gefunden, welche der letztgenannten Methoden bei Patient*innen, die nicht expektorieren können, angewendet werden soll.
[111]; Evidenzlevel 1; [112]; Evidenzlevel 2 (Empfehlungsgrad A; Konsens)

Bei Patient*innen, die nicht expektorieren können (z. B. Säuglingen und Kleinkindern), soll ein tiefer Rachenabstrich oder es kann eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A/0; Konsens).

5.10 Welche Kontrolluntersuchungen in welchem Abstand sind nach Eradikationstherapie erforderlich?

Empfehlung

Sputumproben bzw. ein tiefer Rachenabstrich **sollen** mindestens sechsmal pro Jahr (bestenfalls alle 2 Monate) entnommen und auf PA untersucht werden. Nach erfolgreicher Eradikationstherapie **soll** eine Kontrolle der PA-Antikörper nach 3–6 Monaten und dann wieder einmal jährlich erfolgen. Zur Kontrolle der oberen Atemwege im Sinne der Erfolgskontrolle einer Eradikationstherapie, s. Kapitel 11 (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

Empfehlung

Bei Nicht-Erfolg eines ersten Eradikationszyklus **sollen** folgende Therapiealternativen erwogen werden: eine i. v. antibiotische Therapie über 2 Wochen oder eine Therapie mit inhalativem Colistin (3-mal 2 Mio. IE) über 3 Monate und mit hoher Dosis Ciprofloxacin p. o. über 1–3 Monate oder Tobramycin inhalativ in einer Dosierung von 2-mal 300 mg über 4 Wochen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

6 Inhalative Suppressionstherapie

6.1 Welche Indikation gibt es für die inhalative Suppressionstherapie?

Empfehlung

Eine inhalative Suppressionstherapie **soll** bei Patient*innen mit chronischer PA-Infektion durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

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

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

Weitere Substanzen werden zurzeit für die Anwendung als inhalatives Antibiotikum entwickelt ([120]; keine Bewertung). Die ► **Tab. 1** und ► **Tab. 2** zeigt die in Deutschland zur Verfügung stehenden inhalativen antibiotischen Wirkstoffe und die jeweiligen Dosierungen.

6.3 Mit welchen Inhalationsgeräten sollten die inhalativen Antibiotika appliziert werden?

Empfehlungen

Die inhalativen Antibiotika **sollen** mit den dafür zugelassenen Inhalationsgeräten verwendet werden (Empfehlungsgrad A; Konsens). Im Einzelfall **kann** der Einsatz anderer Inhalationssysteme für die Feuchtinhalation erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

6.4 Wann sollte eine Feuchtinhalation, wann eine Trockenpulverinhalation erfolgen?

Es gibt grundsätzlich 2 Applikationsformen für die inhalativen Antibiotika zur Suppressionstherapie von PA. Dies sind einerseits die Inhalationslösungen und andererseits Trockenpulver. Die Lungendeposition hängt stark von der Inhalationstechnik des Patient*innen ab. Die Inhalationstechniken sind in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben.

Empfehlung

Die Auswahl des Inhalationssystems **soll** sich neben den Vorgaben der Zulassung an patient*innenbezogenen Faktoren orientieren. Eine Überprüfung der Inhalationstechnik **soll** mindestens einmal jährlich erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

Eine antibiotische Inhalationstherapie kann on/off oder dauerhaft angewendet werden. Hierfür stehen verschiedene antibiotische Wirkstoffe zur Verfügung (s. ► **Tab. 1**). Bei einer nicht ausreichenden antibiotischen Wirkung der inhalativen Monotherapie (klinische Verschlechterung, Abnahme der Lungenfunktion) soll mit dem Ziel einer verstärkten PA-Suppression eine Intensivierung der Inhalationstherapie erwogen werden. Hierfür können (wie auch bei der i.v. Therapie bekannt ist) inhalative Kombinationstherapien eingesetzt werden. Ebenso kann eine alternierende Therapie mit 2 oder auch mehreren inhalativen Antibiotika vorgenommen werden (z. B. 4 Wochen Präparat A, gefolgt von 4 Wochen Präparat B oder Präparat C, danach wieder mit einem der in den letzten 4 Wochen nicht inhalierten Präparaten usw.).

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

Empfehlung

Zu Beginn einer antibiotischen Inhalationstherapie bei chronischer PA-Infektion **sollen** abhängig von der Zulassung die einzelnen Präparate on/off oder dauerhaft angewendet werden. Bei klinischer Verschlechterung **soll** eine Intensivierung der Inhalationstherapie erwogen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

6.6 Wann sollten inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?

Empfehlung

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

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

Für den Nutzen einer Kombinationstherapie, bestehend aus inhalativer und i.v. antibiotischer Therapie, wurde keine Evidenz gefunden (für Übersicht s. auch [70]. Übersichtsarbeit, [123], Übersichtsarbeit). Zudem könnte die Kombinationstherapie zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen führen oder unerwünschte Wirkungen verstärken.

Empfehlung

Eine Kombinationstherapie aus i. v. Therapie und inhalativer Therapie **sollte nicht** durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

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

Empfehlung

Wenn eine inhalative Antibiotikatherapie mit anderen inhalativen und/oder physiotherapeutischen Maßnahmen kombiniert wird, dann **sollte** folgende Reihenfolge beachtet werden (Empfehlungsgrad B; Konsens):

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

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

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

Audiometrie: Eine routinemäßige Kontrolle ist nicht notwendig. Bei Patient*innen mit gehäuften systemischen Aminoglykosidtherapien sollten audiometrische Kontrollen mindestens einmal jährlich durchgeführt werden, z. B. im Rahmen des Check-ups.

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

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

Empfehlungen

Neben den in der Fachinformation beschriebenen Maßnahmen **kann** symptomorientiert ein individuelles Monitoring erfolgen (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

Die erste Anwendung eines neu verabreichten inhalativen Antibiotikums **soll** zur Prüfung der Verträglichkeit und zur Schulung unter fachlich qualifizierter Aufsicht erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

6.10 Wie sollte weitertherapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?

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

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

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

Empfehlung

Bei klinisch relevanten Nebenwirkungen, auch nach vorheriger Inhalation eines Bronchodilators, **soll** auf ein anderes Präparat umgestellt werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

6.11 Was sollte bei einer Schwangerschaft beachtet werden?

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

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

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

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

Inhalatives Levofloxacin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da Studien am Menschen fehlen und präklinische Daten auf das Risiko einer möglichen Schädigung von Knorpelgewebe gewichtstragender Gelenke durch Fluorchinolone beim heranwachsenden Organismus hinweisen. Allerdings wiesen laut www.embryotox.de Veröffentlichungen zu Fluorchinolonen mit über 1000 exponierten Schwangeren im ersten Trimenon kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach. Insbesondere wurden die Knorpelschäden, wie im Tierversuch bei jungen Hunden nach postpartaler Behandlung mit Fluorchinolonen gesehen, bei intrauterin exponierten Kindern nicht beobachtet. Die meisten Erfahrungen lägen lt. Embryotox aber zu Ciprofloxacin und Norfloxacin vor. Für das 2.–3. Trimenon/Perinatal sprächen bisherige Beobachtungen gegen ein fetotoxisches Risiko. Embryotox weist auf Penicilline, Cephalosporine und Makrolide als besser geeignete Alternativen hin ([124,125], Leitlinien).

Empfehlung

Eine inhalative Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft **soll nur in Ausnahmefällen** angewendet werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

6.12 Was sollte in der Stillzeit beachtet werden?

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

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

Nach Anwendung von Aztreonamlysin zur Injektion wird Aztreonamlysin in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach Inhalation von Aztreonamlysin entspricht die systemische Aztreonamlysin-Konzentration ungefähr 1% der Konzentration nach einer Standarddosis von Aztreonamlysin zur Injektion. Deshalb, und aufgrund der geringen oralen Resorption, ist die Aztreonamlysin-Exposition bei

gestillten Säuglingen, deren Mütter mit Aztreonamlysin behandelt werden, wahrscheinlich äußerst gering.

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

Empfehlung

Tobramycin, Colistin **sollen** während der Stillzeit nicht inhalativ angewendet werden (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

7 Suppressionstherapie und Therapie bei bronchopulmonaler Exazerbation – orale Suppressionstherapie

7.1 Welche oralen Antibiotika stehen zur oralen Antibiotikatherapie von PA zur Verfügung?

Ciprofloxacin und Levofloxacin sind orale Antibiotika mit Wirksamkeit gegenüber PA. Sie haben eine hohe orale Bioverfügbarkeit.

Das Nebenwirkungsprofil und die Kontraindikationen sind vergleichbar.

7.2 Ist eine orale Antibiotikatherapie wirksam?

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

7.3 Welche Indikationen gibt es für eine orale Antibiotikatherapie (in Abgrenzung zur i.v.)?

Je nach Schwere der Exazerbation kann entweder eine orale Antibiotikatherapie als Monotherapie, kombiniert mit inhalativer Antibiotikatherapie oder kombiniert mit einer i.v. Antibiotikagabe durchgeführt werden ([128]; Evidenzlevel 5).

Aufgrund der nach Studienlage vergleichbaren Wirksamkeit von oraler und i.v. antibiotischer Therapie kann die Entscheidung zwischen den beiden Applikationsformen auf praktischen Kriterien wie der Umsetzbarkeit basieren. Für die Wirksamkeit einer langfristigen Suppressionstherapie durch orale Verabrei-

chung der beiden Wirkstoffe finden sich in der Literatur keine Belege.

Empfehlung

In Abhängigkeit von der Schwere der Exazerbation **sollte** eine orale Antibiotikatherapie als Monotherapie oder kombiniert mit einer inhalativen/i.v. Antibiotikatherapie erfolgen (Empfehlungsgrad B; Konsens).

7.4 Wie lange sollte die orale Antibiotikatherapie angewandt werden?

Fluorchinolone sollten i.d.R. nicht als Langzeittherapie angewandt werden, für bronchopulmonale Exazerbationen wird eine Therapiedauer von 2 bis 3 Wochen empfohlen (für Übersicht s. [129]).

Empfehlung

Orale Fluorchinolone **sollten** bei Exazerbationen über eine Dauer von 2–3 Wochen angewandt werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

7.5 Welche Dosierung sollte erfolgen?

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

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

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

7.7 Wie sollte weiter therapiert werden, wenn Unverträglichkeiten auftreten?

Empfehlung

Bei Unverträglichkeiten **sollte** auf andere verträgliche i.v. Antibiotika umgestellt werden (Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

7.8 Was sollte während einer Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Empfehlung

Fluorchinolone **sollen** während einer Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

Empfehlung

Die Therapie mit Fluorchinolonen **kann** mit allen nicht aus der Gruppe der Fluorchinolone stammenden inhalativen Antibiotika kombiniert werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

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

Empfehlung

Die orale Antibiotikatherapie mit Chinolonen **kann** mit allen nicht aus der Gruppe der Chinolone stammenden i. v. zu applizierenden Antibiotika kombiniert werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

8 Suppressionstherapie und Therapie bei bronchopulmonaler Exazerbation – i. v. Suppressionstherapie

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

Eine i. v. Therapie als Suppressionstherapie ist nicht anlassbezogen, sondern geplant oder routinemäßig und dient der Reduktion der Bakterienlast sowie der Verzögerung der pulmonalen Verschlechterung mit dem Ziel die Lungenfunktion zu erhalten.

Statement:

Wann und wie häufig eine i. v. Suppressionstherapie bei chronischer PA-Infektion durchgeführt werden sollte, ist vom Schweregrad der Erkrankung und der Zunahme der Symptome abhängig. Eine Therapie in regelmäßigen Intervallen ist der symptomorientierten Therapie nicht überlegen ([29, 70, 83], Leitlinien).

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

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

Variable Antibiotika kommen zum Einsatz, s. auch ► **Tab. 1**.

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

Die Antibiotikadosis bei chronischer Suppressionstherapie entspricht der bei pulmonaler Exazerbation und soll bei CF deutlich höher angesetzt werden als bei Non-CF-Patient*innen. Die Wirkung von Beta-Lactam-Antibiotika ist zeitabhängig, weshalb die Gabe 3-mal täglich erfolgen soll. Der Effekt bei Aminoglykosiden ist peakabhängig. Die einmalige tägliche Verabreichung von Aminoglykosiden ist gleich effektiv aber weniger toxisch als bei 3-mal tgl. Gabe ([133]; Evidenzlevel 1). Bei elektiver i. v. Therapie mit Tobramycin, 1-mal vs. 3-mal tgl., zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirkung ([134]; Evidenzlevel 2).

Empfehlungen

- Es lässt sich keine Empfehlung ableiten, welches Antibiotikum für die i. v. Therapie zu bevorzugen ist.
- Antibiotika **sollen** in der für Mukoviszidose empfohlenen Dosis unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen verabreicht werden. Alle Patient*innen **sollen** Tobramycin zur Vermeidung des Risikos einer höheren Nephrotoxizität und zur besseren Wirksamkeit als Einmalgabe täglich erhalten (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

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

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

Empfehlung

Die Therapie **soll** als Kombinationstherapie durchgeführt werden, da keine Evidenz gefunden wurde, um eine Monotherapie als äquivalent oder besser zu empfehlen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

8.2.3 Welche Antibiotika-Kombinationen sind sinnvoll?

Kombinationstherapien sind sinnvoll, wenn 2 Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kombiniert werden. Meist wird eine Kombination aus Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden verwendet (Ceftazidim plus Tobramycin). Eine effektive Alternative zu Ceftazidim ist z. B. Meropenem ([138]; Evidenzlevel 3).

Studien, die einen klinisch signifikanten Vorteil für eine spezielle Kombination belegen, liegen nicht vor, ebenso kein Konsensus zu Kombination eines spezifischen Aminoglykosids in

Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika. Gentamycin wird nicht empfohlen.

Empfohlene Kombinationen:

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

Weitere verwendete Antibiotika:

- Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Imipenem
- in Ausnahmefällen Fosfomycin bei mangelndem Ansprechen auf die oben angegebenen Kombinationen oder Tobramycin-Unverträglichkeit
- Colistin

Empfehlung

Bei der Kombinationstherapie **sollten** 2 Antibiotika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus verwendet werden. Die am häufigsten verwendete Kombination ist Beta-Lactam-Antibiotika in Kombination mit Amikacin/Tobramycin (Empfehlungsgrad B; Konsens).

8.2.4 Wie sollten die einzelnen Antibiotika verabreicht werden?

Bitte um Beachtung der Fachinformation.

Beta-Lactam-Antibiotika wie Aztreonam, Cefepim und Ceftazidim können kontinuierlich verabreicht werden, Fallberichte mit kontinuierlicher Infusion mit Meropenem und Piperacillin/Tazobactam sind bekannt. Bei Ceftazidim zeigten sich in einer randomisierten klinischen Studie keine signifikanten Unterschiede bei **Dosierungen dreimal täglich über 30 Minuten vs. kontinuierlich** über 24 Stunden in Kombination mit einmal täglich Tobramycin ([134]; Evidenzlevel 2). Bei Patient*innen mit resistenten PA war der Effekt von Ceftazidim auf die FEV₁ signifikant besser bei **kontinuierlicher Infusion als bei intermittierender Gabe** ([139]; Evidenzlevel 3).

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

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

Statement:

Grundsätzlich sind Dosisintervalle und die Infusionsdauer für die Antibiotika der Fachinformation zu entnehmen. Bezüglich der Dosis (s. ► **Tab. 1**).

Empfehlung

Eine prolongierte oder **kontinuierliche** Infusion **kann** mit dafür geeigneten Antibiotika (gilt nicht für Aminoglykoside) bei Besiedlung mit resistentem PA und/oder mangelndem Therapieansprechen erwogen werden (s. ► **Tab. 1**) (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

8.3.1 Wann sollte ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum erfolgen?

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

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

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

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

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

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

Empfehlung

- Ein Wechsel auf ein anderes Antibiotikum **soll** erfolgen bei:
- Auftreten schwerer Unverträglichkeitsreaktionen
 - mangelndem Therapieansprechen
 - weiterer Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Therapie
 - Ausschluss anderer Gründe für das mangelnde Ansprechen auf die bisherige Therapie (Empfehlungsgrad A; Konsens).

8.3.2 Wie finde ich das richtige Antibiotikum?

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

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

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

Für eine kalkulierte Zweitlinientherapie steht die gesamte Palette der unter 8.2.1 genannten PA-wirksamen Antibiotika zur Verfügung. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen existieren unseres Wissens für diese Situation nicht, vorrangig können hier PA-wirksame Antibiotika eingesetzt werden, die ein erweitertes Wirkspektrum zeigen und im klinischen Alltag vertraut sind, wie Cefepim, Meropenem und Amikacin. So fand Blumer ([138]; Evidenzlevel 3) in einer prospektiven Studie ein besseres Ansprechen unter der Kombination Meropenem/Tobramycin vs. Ceftazidim/Tobramycin.

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

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

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

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

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

Empfehlung

- Nach Versagen der Initialtherapie **sollten** nach vorheriger Diagnostik bisher noch nicht verabreichte PA-wirksame Medikamente eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).
- Neben prolongierter Infusion von Beta-Lactam-Antibiotika mit längeren Wirkspiegeln **können** auch Reserveantibiotika eine Therapieoption darstellen (Empfehlungsgrad O; Konsens).

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

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

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

Empfehlungen

Grundsätzlich **sollten** zum Monitoring der i. v. Therapie mit Antibiotika die Fachinformationen der entsprechenden Medikamente beachtet werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

Speziell bezüglich der Nierenfunktion **kann** anhand der erhobenen Werte eine Dosisanpassung erforderlich sein (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Spitzenpiegel **sollen** nach der dritten Infusion und Talspiegel **sollen** vor der dritten oder vierten Infusion bestimmt werden. Speziell bei Mukoviszidose **soll** anhand des Spitzenspiegels auch noch eine Dosisanpassung nach oben oder unten erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Statement:

Zum Monitoring von Medikamentenunverträglichkeiten ist die klinische Überwachung vor allem in den ersten 4 Tagen wichtig, speziell bei Patient*innen mit vorbeschriebenen Reaktionen.

8.5 Wie sollte mit dem Auftreten von Unverträglichkeiten umgegangen werden?

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

Empfehlung

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

Bei milden bis moderaten Überempfindlichkeitsreaktionen **sollten** zunächst symptomatische Maßnahmen zum Einsatz kommen, bei schwereren Reaktionen ist ein Therapieabbruch sowie eine leitliniengerechte Therapie der Anaphylaxie notwendig. Vor Beginn einer neuerlichen Antibiotikatherapie mit einem Antibiotikum, bei dem Überempfindlichkeiten aufgetreten sind, **sollte** die Möglichkeit einer Desensibilisierung/Toleranzinduktion erwogen werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

Empfehlung

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

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

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

Empfehlung

- Bei CF-Patient*innen mit chronischer PA-Infektion **soll** eine i. v. Antibiotikatherapie elektiv mindestens für 10, besser für 14 Tage durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).
- Bei festgestellter Exazerbation **soll** die Dauer der i. v. Antibiotikatherapie 14 Tage betragen (Empfehlungsgrad A; Konsens).
- In Abhängigkeit vom klinischen Zustand der Patient*innen oder bei multiresistenten Keimen **kann** eine i. v. Antibiotikagabe bis zu 21 Tagen oder auch länger durchgeführt werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Die gleichzeitige inhalative und i. v. Therapie mit dem gleichen Antibiotikum oder einem Antibiotikum aus der gleichen Wirkstoffklasse **soll nicht** durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens). Unterschiedliche Antibiotika **können** inhalativ und i. v. kombiniert werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Die zusätzliche Gabe oder die Weiterführung einer oralen PA-wirksamen Antibiotikatherapie während einer i. v. Antibiose **soll** die besondere Situation der Patient*innen berücksichtigen und liegt im Ermessen der Ärztin/des Arztes (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

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

- Patient*innen befinden sich in stabilem klinischen Zustand.
- Es liegen keine Unverträglichkeiten vor.
- Patient*innen haben eine Unterstützung zu Hause; sie sind nicht alleine während der Antibiotikagaben oder es gibt eine Zusammenarbeit mit Apotheken bzw. Pflegediensten.
- Patient*innen können kognitiv eine Antibiotikatherapie ambulant zu Hause durchführen.
- Patient*innen sind geschult im Umgang mit Medikamenten und Hygiene und können sich im Notfall melden.
- Patient*innen sind einverstanden (Einwilligungserklärung) (Empfehlungsgrad A; Konsens).

9 Supportive Therapien bei PA-Erstnachweis

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

Empfehlungen

Unabhängig von einer PA-Kolonisation **soll** eine Einzelfallentscheidung für oder gegen die Inhalation von Dornase alfa oder hypertoner Kochsalzlösung getroffen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens). Unabhängig von einer PA-Kolonisation **soll** möglichst früh nach der Diagnosestellung der CF mit Physiotherapie und altersabhängig auch mit Sport begonnen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

10 Supportive Therapien bei chronischer PA-Infektion

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

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

Empfehlung

Eine Anpassung der bestehenden supportiven Therapien **kann** bei einer chronischen PA-Infektion sinnvoll sein (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Statement:

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

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

Empfehlung

Eine chronische PA-Infektion **soll** zum Anlass genommen werden, den Einsatz der sekretolytischen Inhalativa rhDNAse, Mannitol und hyperosmolare Kochsalzlösung erneut zu überprüfen und ggf. zu intensivieren (Empfehlungsgrad A; Konsens).
Eine Umstellung bzw. Ergänzung der Therapie auf bzw. mit rhDNAse **kann** bei chronischer PA-Infektion erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Die Gabe von Acetylcystein oral **kann** bei Mukoviszidose unabhängig von einer PA-Infektion erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlungen

Inhalative Kortikosteroide **sollen** zur supportiven Behandlung einer chronischen PA-Infektion **nicht** eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).
Die Hochdosistherapie mit Ibuprofen **kann** bei Progression der Lungenerkrankung im Rahmen einer chronischen PA-Infektion je nach Symptomen und Alter erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).
Eine langfristige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden **soll** für die supportive Behandlung einer chronischen PA-Infektion nicht eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

10.6 Welchen Stellenwert haben Betamimetika und Anticholinergika bei chronischer PA-Infektion

Empfehlungen

Bei Patient*innen mit bronchialer Konstriktion in Folge einer Inhalationstherapie mit z. B. Antibiotika **sollen** bevorzugt kurzwirksame Betamimetika vorbeugend 10–15 Minuten vor der Therapie inhaliert werden (Empfehlungsgrad: A; Konsens).
Bei Unverträglichkeit von Betamimetika **sollte** die Gabe von Anticholinergika erfolgen (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

Empfehlung

Azithromycin **kann** als Therapie bei chronischer PA-Infektion eingesetzt werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Eine Intensivierung der Frequenz und der Intensität der physiotherapeutischen Maßnahmen **sollte** bei chronischer PA-Infektion abhängig vom klinischen Zustand erfolgen (Empfehlungsgrad B; starker Konsens).

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

Empfehlung

Die Intensivierung von Trainingstherapie und Sport **kann** bei chronischer PA-Infektion erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Eine stationäre Rehabilitation **kann** bei chronischer PA-Infektion erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Die Anpassung von bestehenden psychologischen und sozialen Beratungen **kann** je nach individuellem Bedarf erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Eine spezifische Anpassung der Ernährung inkl. Nahrungsergänzungsmitteln **kann** bei chronischer PA-Infektion, u. a. in Abhängigkeit vom Ernährungszustand, individuell erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).
Der Einsatz von Probiotika **kann** bei chronischer PA-Infektion im Rahmen von antibiotischen Therapien erwogen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlung

Eine chronische PA-Infektion **kann** zum Anlass genommen werden, die organspezifischen Therapien und den Einsatz von CFTR-Modulatoren zu überprüfen (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

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

Empfehlungen

Der Einsatz komplementärer Therapieverfahren **soll nicht** zum Unterlassen der Standardtherapie führen (Empfehlungsgrad A; Konsens). Komplementäre Therapieverfahren **können** für die alleinige Behandlung der chronischen Infektion mit PA nicht empfohlen werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

11 Obere Atemwege

11.1 Welchen Stellenwert hat der Nachweis von PA in den oberen Atemwegen (OAW)?

Bei Patient*innen mit CF sind die oberen Atemwege und Nasennebenhöhlen (NNH) ein Ort der Erst- und Dauerbesiedlung mit Problemkeimen wie PA. Dabei unterscheidet sich das Besiedlungsmuster in beiden Atemwegsetagen in frühen Besiedlungsphasen ([196]; Evidenzlevel 3). Über die Jahre gleicht es sich an, sodass bei chronischer PA-Besiedlung der OAW der Problemkeim zu 96% auch in den unteren Atemwegen gefunden wurde

([11]; Evidenzlevel 2, [197]; Evidenzlevel 2, [198, 199]). In Biofilmen in den NNH kommt es zur immunologischen Anpassung und Diversifizierung der Pseudomonaden vor dem möglichen Absiedeln in die Lunge ([200, 201]; Evidenzlevel 2). Auch hier werden mukoide Wuchsformen nachgewiesen, und wir erwarten, dass eine Eradikation v. a. vor der Änderung des Phänotyps möglich ist, sodass eine rechtzeitige Erfassung des Keims in diesem Habitat angestrebt werden sollte.

Weiterhin persistiert der Problemkeim nach Transplantation einer PA-freien Lunge in den OAW. Von hier aus kommt es i. d. R. zur abtropfenden Neubesiedlung in das Transplantatorgan, mit vermuteter Bedeutung für Entzündung und Abstoßungsreaktionen ([202, 203]; Evidenzlevel 2).

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

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

Zur Eradikation von PA aus den oberen Atemwegen **sollte** ab dem Schulalter nach entsprechender Schulung mit Antibiotika Aerosol lokal therapiert werden, idealerweise mit einem geeigneten Applikationsgerät, das eine hohe Deposition erzeugt (Empfehlungsgrad B; Konsens).

11.5 Welche Medikamente sollen verwendet werden?

Berichte einer Eradikation von isoliert in den OAW oder in beiden Etagen erfassten Pseudomonaden mit sinunasaler vibrierender Inhalation von Antibiotika wie Tobramycin, Colistin oder Aztreonamlysin wurden publiziert ([198, 214, 215]; Evidenzlevel 4, 2, 1).

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

Empfehlung

Die für die pulmonale Inhalation zugelassenen Antibiotika **sollten** für die nasale Applikation verwendet werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

11.6 Welchen Stellenwert hat die supportive Therapie?

Empfehlung

Therapeutische Nasenspülungen (ca. 250 ml NaCl 0,9%) **sollen** zur Entfernung von Sekret und Krusten eingesetzt werden. Bei der supportiven Therapie mit Nasenspülungen und sinuassaler Inhalation **soll** auf die hygienische Aufarbeitung der Hilfsmittel und Inhalationssysteme geachtet werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

11.7 Welche Indikationen gibt es für ein chirurgisches Vorgehen?

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

Empfehlung

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

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

Es wurden bisher kein Konsensus zur konservativen perioperativen Versorgung von CF Patient*innen rund um eine HNO-Operation definiert.

Wichtig sind folgende Aspekte [204]:

1. Auch schon im HNO-Warteraum bestehen erhöhte Risiken einer PA-Akquisition, daher ist eine Segregation erforderlich.
2. Intraoperativ bestehen Risiken bei Spülungen/Bohren/Shaven sowie im Rahmen der Anästhesie (Intubation/Katheter/Absaugungen), daher sollen Spülflüssigkeit/Rhinoskope mit niedrigem PA-Risiko verwendet werden.

3. Postoperativ besteht eine zusätzlich durch Krusten, Sekrete und abgetragene Flimmerepithelien verstärkte Clearance-Störung.

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

Empfehlungen

Zur Entfernung von Krusten und Sekreten **können** nasale Lavagen erfolgen (i. d. R. mit 250 ml isotoner oder leicht gepufferter Kochsalzlösung) (Empfehlungsgrad 0; Konsens). Zur Verlaufskontrolle **sollten** HNO-Vorstellungen erfolgen, um ggf. die Notwendigkeit einer chirurgischen Nachsorge zu evaluieren (Empfehlungsgrad B; Konsens). Zur Rezidivprophylaxe **sollten** topische Steroide als Nasenspray über wenigstens 3 Monate postoperativ genutzt werden (Empfehlungsgrad B; Konsens). Mukolytische Substanzen (hypertone Saline oder Dornase alfa) und Antibiotika bei entsprechendem Keimnachweis **können** als vibrierende Aerosole in die Nasennebenhöhlen appliziert werden (Empfehlungsgrad 0; Konsens).

11.9 Antibiotische Therapie im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs

Empfehlung

Die Antibiotikagabe **sollte** sich an dem präoperativ bekannten Keimspektrum der Patient*innen orientieren und an Hand der postoperativen mikrobiologischen Befunde angepasst werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

12 Radiologie

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

12.2 Ist eine Änderung der Indikation zur radiologischen Diagnostik bei PA-Infektion erforderlich?

Schnittbildgebende Verfahren (CT und MRT) sind sensitiver für eine Verschlechterung der Lungenerkrankung als die Lungenfunktionsprüfung ([216, 217]; Evidenzlevel 4,3). Zudem sind CT und MRT sensitiver als der Röntgenthorax in der Erfassung struktureller Lungenveränderungen ([218]; Evidenzlevel 3). Zur Sonografie der Lunge bei CF gibt es keine ausreichende Evidenz.

Die CT stellt den Goldstandard für die Darstellung des Lungenparenchyms und der Atemwege dar. Die Vorteile einer 3D-Akquisition überwiegen den röntgenstrahlensparenden Algorithmus des sequenziellen CT. Die hohe Ortsauflösung erlaubt eine Darstellung bis weit in die Peripherie. Neben einer visuellen Auswertung erlauben die Datensätze eine (noch nicht klinisch etablierte) computerisierte Quantifizierung (Computer-aided diagnosis). Zudem erlauben sie eine sehr gute Verlaufsbeurteilung. Im Vergleich zur Projektionsradiografie ist die Strahlenexposition höher, was aber durch die erheblich bessere diagnostische Genauigkeit kompensiert wird.

Die MRT stellt eine strahlenfreie Alternative zur CT dar, bei geringerer Ortsauflösung der Lungenstruktur und deutlich längerer Untersuchungszeit (ca. 15–30 min). Die MRT bietet allerdings den Vorteil einer funktionellen Bildgebung wie Ventilation und Perfusion, mittlerweile auch ohne Einsatz eines Kontrastmittels oder inhalativer Gase ([218]; Evidenzlevel 3). Auch wenn die MRT-Technik generell weit verbreitet ist, sollte aktuell die MRT der Lunge an speziellen Zentren mit ausreichender Expertise erfolgen.

Empfehlungen

Bei Erstdiagnose einer PA-Infektion **soll** eine Schnittbildgebung des Thorax in Abhängigkeit vom klinischen Zustand erfolgen (Empfehlungsgrad A; Konsens). Weitere Schnittbildgebung **soll** in Abhängigkeit vom langfristigen klinischen Verlauf erwogen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens). Die Beteiligung einschließlich Infektionen der oberen Atemwege/ Nasennebenhöhlen bei Mukoviszidose kann die Infektion der unteren Atemwege modifizieren ([11]; Evidenzlevel 2, [223]; Evidenzlevel 3). Die bildgebenden Befunde der **Nasennebenhöhlen** (NNH) sind nicht spezifisch für einen PA-Befall bzw. ist die Korrelation der NNH-Veränderungen mit dem Infektionsstatus noch nicht ausreichend untersucht. Sie **sollte** bevorzugt mittels MRT erfolgen, um eine Strahlenexposition bei den jungen Patient*innen zu vermeiden. Alternativ **kann** in Ausnahmefällen ein CT erfolgen. Mittels MRT können sicher Polypen von Schleimhautschwellung und Mukopyocelen differenziert werden ([199], Abstract; [224]; Evidenzlevel 2; [225]; Evidenzlevel 3).

Empfehlung

Bei Erstdiagnose einer PA-Infektion **sollte** eine Schnittbildgebung der Nasennebenhöhlen in Abhängigkeit vom klinischen Zustand erwogen werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

12.3 Wie beeinflussen die Befunde die Therapie der PA-Infektion?

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

Schnittbildgebende Verfahren sind sensitiv im Nachweis eines Therapieeffektes. In einer Therapiestudie konnte mittels CT eine Befundbesserung unter inhalativer Therapie mit Tobramycin in klinisch stabilen Patient*innen mit positivem PA-Nachweis über mehr als 6 Monate gezeigt werden ([229]; Evidenz-

level 4). Einzelne Studien konnten ebenfalls zeigen, dass sich schnittbildgebende Verfahren auch zur Verlaufskontrolle einer i. v. antibiotischen Therapie bei pulmonaler Exazerbation eignen ([230]; Evidenzlevel 4, [218]; Evidenzlevel 3).

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

Empfehlung

Radiologische Befunde **sollen** zur Optimierung des Therapiemanagements der oberen und unteren Atemwege herangezogen werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

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

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

Der/die Ambulanzärzt*in **sollte** sich planmäßig, möglichst mindestens einmal im Jahr, vergewissern, dass das Grundwissen zur möglichen PA-Infektion und des Umgangs damit bei dem/der Patient*in vorhanden ist (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

Empfehlung

Ärzt*in und Patient*in **sollten** gemeinsam das konkrete Vorgehen zur Umsetzung der diagnostischen Strategie planen. Der Plan **sollte** schriftlich formuliert und bei relevanten Veränderungen aktualisiert werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

Empfehlung

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

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

Empfehlungen

Beim ersten Nachweis von PA **soll** die verantwortliche Ärzt*in unbedingt ein Gespräch mit der Patient*in führen, in dem das weitere Vorgehen und die Bedingungen für einen Therapieerfolg erläutert werden (Empfehlungsgrad A; Konsens)

Die Patient*in **sollte** außerdem schriftliche Informationen dazu erhalten (Empfehlungsgrad B; Konsens).

Die verantwortliche Ärzt*in **soll** sich vergewissern, dass die Patient*in über eine angemessene Inhalationstechnik verfügt (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

Empfehlung

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

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

Empfehlung

Patient*innen **sollen** über die möglichen Folgen der chronischen Infektion mit PA informiert werden. Dazu gehören die mögliche chronische Verschlechterung der Lungenfunktion, die Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrades von akuten behandlungsbedürftigen Ereignissen (Exazerbationen) und die Schädigung des Lungengewebes. Patient*innen **sollen** darüber informiert werden, welche grundsätzlichen Therapieempfehlungen und damit Änderungen in der Therapie nach Leitlinienempfehlung evidenzbasiert sind. Zu diesen Fragen, wie zu den folgenden, **soll** den Patient*innen eine verständliche schriftliche Patient*inneninformation ausgehändigt werden (Muster siehe Leitlinie) (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Empfehlungen

Die Durchführung der Therapie **soll** bei jedem Arztbesuch thematisiert werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

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

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

Empfehlung

Der/die Patient*in **soll** über das Konzept der Suppressionstherapie in Abgrenzung zu einer Eradikationstherapie ausführlich aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Um die dauerhafte aktive Beteiligung der Patient*innen bei der Durchführung der Therapie zu sichern, **sollte** das Konzept der Suppressionstherapie nicht nur zu Behandlungsbeginn, sondern auch im Behandlungsverlauf immer wieder angesprochen werden (Empfehlungsgrad B; Konsens).

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

Empfehlung

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

Eine Überprüfung der Inhalationstechnik **soll** mindestens einmal jährlich erfolgen (Empfehlungsgrad A; starker Konsens).

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

Empfehlung

Die Ängste und Belastungen der Patient*innen im Zusammenhang mit der Therapie **sollen** aktiv erfragt werden. Der/die Patient*in **soll** individuell nach seinen/ihren Bedürfnissen über Nebenwirkungen aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A; Konsens).

Die Häufigkeit, Schwere und Bedeutung von Nebenwirkungen **sollten** ausführlich erklärt werden. Bei stationärer Antibiotikatherapie **sollte** die einweisende Ambulanzärzt*in für Rückfragen der Patient*innen zur Verfügung stehen (Empfehlungsgrad B; Konsens).

Muster für die Patient*inneninformation für die Erst- und die chronische PA-Infektion sowie eine Planungshilfe für die respiratorischen Proben mit tabellarischer Übersicht für die mikrobiologische Diagnostik finden sich im Anhang der Leitlinie.

Danksagung

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

Interessenkonflikt

Eine Übersicht der Interessenkonflikt findet sich im Internet unter <http://awmf.org>; AWMF-Registernummer 026-022

Literatur

- [1] Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register – Berichtsband 2021. 2022
- [2] Müller F-M, Bend J, Rietschel E et al. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. AWMF; 2012
- [3] Schwarz C. 020-018 Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Chronische *Pseudomonas*-Infektion. AWMF Leitlinie; 2017
- [4] Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J et al. S2k-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“. AWMF; 2013
- [5] Hammermann J, Claßen M, Schmidt S et al. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF; 2020
- [6] Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 703–712
- [7] Davies JC, Martin I. New anti-pseudomonal agents for cystic fibrosis – still needed in the era of small molecule CFTR modulators? *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1327–1336
- [8] Pressler T, Bohmova C, Conway S et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros* 2011; 10 (Suppl. 02): S75–S78
- [9] Lee TW, Brownlee KG, Conway SP et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 29–34
- [10] Mainz J, Lindig JSM, Wiedemann B et al. Dynamics of upper and lower airway colonization with *P. aeruginosa* and *S. aureus* in CF-patients within 3.5 years. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8: S64
- [11] Mainz JG, Naehrlich L, Schien M et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 535–540
- [12] Deschaght P, De Baere T, Van Simaey L et al. Comparison of the sensitivity of culture, PCR and quantitative real-time PCR for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum of cystic fibrosis patients. *BMC Microbiol* 2009; 9: 244
- [13] Littlewood J, CF Trust. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control 2004; second edition.
- [14] Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 67–91
- [15] Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983–984
- [16] Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 150–164
- [17] Bilton D, Canny G, Conway S 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. 02): S79–S81
- [18] Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD002767
- [19] Vandevanter DR, Yegin A, Morgan WJ et al. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using pulmonary exacerbation as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 453–459

- [20] Douglas TA, Brennan S, Berry L et al. Value of serology in predicting *Pseudomonas aeruginosa* infection in young children with cystic fibrosis. *Thorax* 2010; 65: 985–990
- [21] Anstead M, Heltshe SL, Khan U et al. *Pseudomonas aeruginosa* serology and risk for re-isolation in the EPIC trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 147–153
- [22] Lee VT, Smith RS, Tummler B et al. Activities of *Pseudomonas aeruginosa* effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection. *Infect Immun* 2005; 73: 1695–1705
- [23] Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis as a diagnostic tool: A systematic review. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 499–507
- [24] Kotnik Pirs A, Krivec U, Simcic S et al. Assessment of serology and spirometry and the combination of both to complement microbiological isolation for earlier detection of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine* 2016; 16: 161
- [25] Ratjen F, Walter H, Haug M et al. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 249–255
- [26] Pressler T, Karpati F, Granstrom M et al. Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* by three different serological methods. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 37–42
- [27] Kappler M, Nagel F, Feilcke M et al. Predictive values of antibodies against *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis one year after early eradication treatment. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 534–541
- [28] Johansen HK, Norregaard L, Gotzsche PC et al. Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success? – A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic *P. aeruginosa* lung infection *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 427–432
- [29] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13S1: S23–S42
- [30] NICE. Cystic Fibrosis: Diagnosis and management. Cystic Fibrosis: Diagnosis and management. London: 2017
- [31] Al-Saleh S, Dell SD, Grasemann H et al. Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2010; 157: 1006–1011e1
- [32] Ho SA, Ball R, Morrison LJ et al. Clinical value of obtaining sputum and cough swab samples following inhaled hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 82–87
- [33] Hoppe JE, Towler E, Wagner BD et al. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 638–646
- [34] Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *The American review of respiratory disease* 1991; 144: 331–337
- [35] Avital A, Uwyyed K, Picard E 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: 40–43
- [36] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 163–171
- [37] Hogardt M, Podbielski A, Abele-Horn M et al. MIQ 24 Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose – Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. München: Elsevier; 2019
- [38] Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E et al. MIQ 7 Infektionen der tiefen Atemwege, Teil I+II. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards, im Auftrag der DGHM. München, Jena: Urban & Fischer; 2010
- [39] Nelson A, De Soya A, Bourke SJ et al. Assessment of sample handling practices on microbial activity in sputum samples from patients with cystic fibrosis. *Letters in applied microbiology* 2010; 51: 272–277
- [40] Gould FK, Freeman R, Hudson S et al. Does storage of sputum specimens adversely affect culture results? *J Clin Pathol* 1996; 49: 684–686
- [41] Pye A, Hill SL, Bharadwa P et al. Effect of storage and postage on recovery and quantitation of bacteria in sputum samples. *J Clin Pathol* 2008; 61: 352–354
- [42] Bundesärztekammer. Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik. *Zeitschrift für Medizinische Ethik* 2000; 46: 161–169
- [43] 15189:2014-11 DEI. Medizinische Laboratorien Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189:2012, korrigierte Fassung 2014-08-15) Deutsche Fassung EN ISO 15189:2012. 2014
- [44] Ordóñez CL, Stulbarg M, Grundland H et al. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 29–37
- [45] Sagel SD, Kapsner R, Osberg I et al. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1425–1431
- [46] Ahmed B, Bush A, Davies JC. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood Education and practice edition* 2014; 99: 181–187
- [47] Bjarnsholt T, Nielsen XC, Johansen U et al. Methods to classify bacterial pathogens in cystic fibrosis. *Methods Mol Biol* 2011; 742: 143–171
- [48] Alby K, Gilligan PH, Miller MB. Comparison of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (maldi-tof) mass spectrometry platforms for the identification of gram-negative rods from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3852–3854
- [49] Marko DC, Saffert RT, Cunningham SA et al. Evaluation of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems for identification of non-fermenting gram-negative bacilli isolated from cultures from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2034–2039
- [50] Com G, Carroll JL, Castro MM et al. Predictors and outcome of low initial forced expiratory volume in 1 second measurement in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2014; 164: 832–838
- [51] Blanchard AC, Rooney AM, Yau Y et al. Early detection using qPCR of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis undergoing eradication treatment. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 723–728
- [52] Boutin S, Weitnauer M, Hassel S et al. One time quantitative PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* to discriminate intermittent from chronic infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 348–355
- [53] Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? *J Cyst Fibros* 2014; 13: 1–9
- [54] Kenna DTD, Lilley D, Coward A et al. Prevalence of *Burkholderia* species, including members of *Burkholderia cepacia* complex, among UK cystic and non-cystic fibrosis patients. *J Med Microbiol* 2017; 66: 490–501
- [55] Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register. *Berichtsband 2017. Mukoviszidose e. V. & Mukoviszidose Institut gGmbH*; 2018

- [56] Spilker T, Vandamme P, Lipuma JJ. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 298–301
- [57] Schmoltdt S, Latzin P, Heesemann J et al. Clonal analysis of *Inquilinus limosus* isolates from six cystic fibrosis patients and specific serum antibody response. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1425–1433
- [58] Lambiase A, Catania MR, Del Pezzo M et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 973–980
- [59] Degand N, Lotte R, Deconde Le Butor C et al. Epidemic spread of *Pandoraea pulmonicola* in a cystic fibrosis center. *BMC infectious diseases* 2015; 15: 583
- [60] Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF 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: 921–927
- [61] Hurley MN, Ariff AH, Bertenshaw C et al. Results of antibiotic susceptibility testing do not influence clinical outcome in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 288–292
- [62] Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 184–192
- [63] Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF et al. Comparison of methods to test antibiotic combinations against heterogeneous populations of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients with acute infective exacerbations in cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4809–4815
- [64] Canton R, Maiz L, Escibano A et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Archivos de bronconeumologia* 2015; 51: 140–150
- [65] Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kulasekara HD et al. *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes associated with eradication failure in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 624–631
- [66] Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S et al. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 1–8
- [67] Somayaji R, Parkins MD, Shah A et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 236–243
- [68] Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 463–471
- [69] Waters V, Ratjen F. Combination antimicrobial susceptibility testing for acute exacerbations in chronic infection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD006961
- [70] Doring G, Flume P, Heijerman H et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 461–479
- [71] Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E 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: 4480–4485
- [72] Burns JL, Saiman L, Whittier S 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: 257–260
- [73] Balke B, Hoy L, Weissbrodt H et al. Comparison of the Micronaut Merlin automated broth microtiter system with the standard agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of mucoid and nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 765–771
- [74] Burns JL, Saiman L, Whittier S et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1818–1822
- [75] Bradbury RS, Tristram SG, Roddam LF et al. Antimicrobial susceptibility testing of cystic fibrosis and non-cystic fibrosis clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*: a comparison of three methods. *Br J Biomed Sci* 2011; 68: 1–4
- [76] Dales L, Ferris W, Vandemheen K et al. Combination antibiotic susceptibility of biofilm-grown *Burkholderia cepacia* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1275–1279
- [77] Moskowitz SM, Foster JM, Emerson JC et al. Use of *Pseudomonas* biofilm susceptibilities to assign simulated antibiotic regimens for cystic fibrosis airway infection. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 879–886
- [78] Yau YC, Ratjen F, Tullis E et al. Randomized controlled trial of biofilm antimicrobial susceptibility testing in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 262–266
- [79] Kirchner S, Fothergill JL, Wright EA et al. Use of artificial sputum medium to test antibiotic efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* in conditions more relevant to the cystic fibrosis lung. *Journal of visualized experiments: JoVE* 2012; e3857
- [80] Macia MD, Borrell N, Perez JL et al. Detection and susceptibility testing of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains with the Etest and disk diffusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2665–2672
- [81] Mowat E, Paterson S, Fothergill JL et al. *Pseudomonas aeruginosa* population diversity and turnover in cystic fibrosis chronic infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1674–1679
- [82] Simon A. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). 2012
- [83] Kerem E, Conway S, Elborn S et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7–26
- [84] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 1311–1354
- [85] Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 153–178
- [86] Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD004197
- [87] Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338: 725–726
- [88] Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 88–92
- [89] Gibson RL, Emerson J, McNamara S et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 841–849
- [90] Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 29–34
- [91] Ratjen F, Munck A, Kho P et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286–291
- [92] Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N 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: 256–268
- [93] Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N 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: 847–856
- [94] Taccetti G, Bianchini E, Cariani L et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2016; 67: 853–859
- [95] Ratien FN, Alon R, Maykut C et al. WS01.2 TOBI® for eradication of early *P. aeruginosa* infection in paediatric cystic fibrosis patients: the EARLY study. *Journal of Cystic Fibrosis* 2016; 15 (Suppl. 01): S00
- [96] Ratjen F, Moeller A, McKinney ML et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 78–85
- [97] Hewer SCL, Smyth AR, Brown M et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 975–986
- [98] Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 288–292
- [99] Douglas TA, Brennan S, Gard S et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33: 305–311
- [100] Kenny SL, Shaw TD, Downey DG et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ open respiratory research* 2014; 1: e000021
- [101] Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (Suppl. 02): 49–54
- [102] Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330–335
- [103] Noah TL, Ivins SS, Abode KA et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 281–290
- [104] CF-Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. CF-Trust; 2009: Third edition
- [105] Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 142–146
- [106] Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91–100
- [107] Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139: 572–577
- [108] Hennig S, McKay K, Vidmar S et al. Safety of inhaled (Tobi(R)) and intravenous tobramycin in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 428–434
- [109] Wang X, Koehne-Voss S, Anumolu SS et al. Population Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Solution in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pharm Sci* 2017; 106: 3402–3409
- [110] Heijerman H, Westerman E, Conway S et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295–315
- [111] Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD009530
- [112] Ronchetti K, Tame JD, Paisey C et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 461–471
- [113] Hansen CR, Pressler T, Hoiby N. Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 523–530
- [114] Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S et al. Effectiveness of a step-wise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 395–400
- [115] Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1640–1650
- [116] Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 419–426
- [117] Geller DE, Konstan MW, Smith J et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 307–313
- [118] Chuchalin A, Csiszer E, Gyurkovics K et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (Suppl. 01): 21–31
- [119] Clancy JP, Dupont L, Konstan MW et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax* 2013; 68: 818–825
- [120] Page MG, Dantier C, Desarbre E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore sulfactam with activity against multiresistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2291–2302
- [121] Konstan MW, Flume PA, Kappler M et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 54–61
- [122] Schuster A, Haliburn C, Doring G et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68: 344–350
- [123] Taccetti G, Campana S, Neri AS et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Chemother* 2008; 20: 166–169
- [124] Edenborough FP, Borgo G, Knoop C et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7 (Suppl. 01): S2–S32
- [125] Kroon M, Akkerman-Nijland AM, Rottier BL et al. Drugs during pregnancy and breast feeding in women diagnosed with Cystic Fibrosis – An update. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 17–25
- [126] Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD005405
- [127] VanDevanter EJ, Heltshe SL, Skalland M et al. The effect of oral and intravenous antimicrobials on pulmonary exacerbation recovery in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 932–936
- [128] Langan KM, Kotsimbos T, Peleg AY. Managing *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 547–556
- [129] Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 – Management. *Thorax* 2008; 63: 180–184
- [130] Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1120–1129
- [131] Bell SC, Elborn JS, Byrnes CA. Bronchiectasis: Treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention. *Respirology* (Carlton, Vic) 2018; 23: 1006–1022
- [132] Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 125–134
- [133] Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD002009
- [134] Riethmueller J, Junge S, Schroeter TW et al. Continuous vs thrice-daily ceftazidime for elective intravenous antipseudomonal therapy in cystic fibrosis. *Infection* 2009; 37: 418–423
- [135] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54: 522–537
- [136] Elphick HE, Jahnke N. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD002007
- [137] Elphick HE, Scott A. Single versus combination intravenous antipseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD002007
- [138] Blumer JL, Saiman L, Konstan MW et al. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2336–2346
- [139] Hubert D, Le Roux E, Lavrut T et al. Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3650–3656
- [140] Madsen V, Lind A, Rasmussen M et al. Determination of tobramycin in saliva is not suitable for therapeutic drug monitoring of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 249–251
- [141] Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS. Incidence and risk factors for pulmonary exacerbation treatment failures in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2012; 141: 485–493
- [142] Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 627–632
- [143] Keays T, Ferris W, Vandemheen KL et al. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: a better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 122–127
- [144] Tascini C, Gemignani G, Ferranti S et al. Microbiological activity and clinical efficacy of a colistin and rifampin combination in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Chemother* 2004; 16: 282–287
- [145] Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 111–120
- [146] Mikuniya T, Kato Y, Kariyama R et al. Synergistic effect of fosfomycin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Acta medica Okayama* 2005; 59: 209–216
- [147] McCaughey G, McKeivitt M, Elborn JS et al. Antimicrobial activity of fosfomycin and tobramycin in combination against cystic fibrosis pathogens under aerobic and anaerobic conditions. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 163–172
- [148] Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A et al. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 205–211
- [149] Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CM et al. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 297–303
- [150] Legere HJ3rd, Palis RI, Rodriguez Bouza T et al. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 418–424
- [151] Whitaker P, Shaw N, Gooi J et al. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 282–285
- [152] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002203
- [153] Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 342–350
- [154] VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL et al. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res* 2010; 11: 137
- [155] Adeboyeke D, Jones AL, Hodson ME. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 25–30
- [156] Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis – the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 573–578
- [157] Thornton J, Elliott RA, Tully MP et al. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: comparing hospital and home care. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 239–247
- [158] Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001506
- [159] Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD007923
- [160] Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD002768
- [161] Bott J, Blumenthal S, Buxton M et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009; 64 (Suppl. 01): i1–i51
- [162] Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229–240
- [163] Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2: CD008816
- [164] Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637–642
- [165] Conrad C, Lymp J, Thompson V et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 219–227
- [166] Stafanger G, Koch C. N-acetylcysteine in cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. *Eur Respir J* 1989; 2: 234–237
- [167] Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 38–41
- [168] Ciofu O, Smith S, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: CD007020
- [169] Calverley P, Rogliani P, Papi A. Safety of N-Acetylcysteine at High Doses in Chronic Respiratory Diseases: A Review. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 2021; 44: 273–290
- [170] Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: CD001915

- [171] Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1356–1362
- [172] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD000407
- [173] Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD001505
- [174] Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003428
- [175] Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M, Pastor-Vivero MD et al. [Association between chronic colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* and bronchial hyperreactivity in patients with cystic fibrosis]. *Archivos de bronconeumologia* 2008; 44: 180–184
- [176] Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 882–887
- [177] Vazquez C, Fidalgo I, Virto MC et al. [Effectiveness of disodium cromoglycate, salbutamol, and ipratropium bromide in the inhibition of exercise-induced bronchospasm]. *Anales espanoles de pediatria* 1984; 20: 756–762
- [178] Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–689
- [179] Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012102
- [180] Cai Y, Chai D, Wang R et al. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 968–978
- [181] Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 430–437
- [182] Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Doring G et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Respir Med* 2008; 102: 1643–1653
- [183] Kabra SK, Pawaiya R, Lodha R et al. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 17–23
- [184] Renna M, Schaffner C, Brown K et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 2011; 121: 3554–3563
- [185] Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: 625–695; quiz 95
- [186] Ray WA, Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–1890
- [187] Akkerman-Nijland AM, Mohlmann JE, Akkerman OW et al. The long-term safety of chronic azithromycin use in adult patients with cystic fibrosis, evaluating biomarkers for renal function, hepatic function and electrical properties of the heart. *Expert Opin Drug Saf* 2021; 20: 959–963
- [188] del Campo R, Garriga M, Perez-Aragon A et al. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 716–722
- [189] Hebestreit H, Kieser S, Junge S et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 578–583
- [190] Kriemler S, Kieser S, Junge S et al. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 714–720
- [191] Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H et al. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD002768
- [192] Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM et al. Health-related fitness and trainability in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 953–964
- [193] Griese M, Busch P, Caroli D et al. Rehabilitation Programs for Cystic Fibrosis – View from a CF Center. *Open Respir Med J* 2010; 4: 1–8
- [194] Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016; 71: 26–34
- [195] Hurley MN, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008037
- [196] Boutin S, Graeber SY, Weitnauer M et al. Comparison of microbiomes from different niches of upper and lower airways in children and adolescents with cystic fibrosis. *PLoS One* 2015; 10: e0116029
- [197] Aanaes K, Alanin MC, Nielsen KG et al. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. *Rhinology* 2018; 56: 268–273
- [198] Mainz JG, Michl R, Pfister W et al. Cystic fibrosis upper airways primary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1089–1090
- [199] Mainz JGT, Lehmann C, Schien D et al. 82 The upper airway role in acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. Longitudinal single centre analysis following 153 CF patients for up to 10.6 years. *Journal of Cystic Fibrosis* 2016; 15 (Suppl. 01): S72
- [200] Johansen HK, Aanaes K, Pressler T et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 525–531
- [201] Hansen SK, Rau MH, Johansen HK et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J* 2011; 6: 31–45
- [202] Mainz JG, Hentschel J, Schien C et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 158–161
- [203] Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018; 20: e12924
- [204] Mainz JG, Gerber A, Lorenz M et al. *Pseudomonas aeruginosa* Acquisition in Cystic Fibrosis Patients in Context of Otorhinolaryngological Surgery or Dentist Attendance: Case Series and Discussion of Preventive Concepts. *Case Rep Infect Dis* 2015; 2015: 438517
- [205] Mainz JG, Baier M, Jaudszus A et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the upper and lower airways of a child with cystic fibrosis: a father's meticulous approach to successful eradication. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20190191
- [206] Hentschel J, Muller U, Dohrt F et al. Influences of nasal lavage collection-, processing- and storage methods on inflammatory markers – evaluation of a method for non-invasive sampling of epithelial lining fluid in cystic fibrosis and other respiratory diseases. *J Immunol Methods* 2014; 404: 41–51
- [207] Hentschel J, Wullenkord T, Schilling WK et al. 44 Upper airway sampling in preschool CF patients to assess pathogen colonization and inflammation. *J Cyst Fibros* 2016; 15 (Suppl. 01): S62
- [208] Koitschev A, Wolff A, Koitschev C et al. Standardisierte HNO-Untersuchung bei Patienten mit Mukoviszidose. *HNO* 2006; 5. <https://www.springermedizin.de/de/standardisierte-hno-untersuchung-bei-patienten-mit-mukoviszidose/8031646>

- [209] Doht F, Hentschel J, Fischer N et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. *Rhinology* 2015; 53: 249–259
- [210] Moller W, Saba GK, Haussinger K et al. Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition. *Rhinology* 2011; 49: 286–291
- [211] Davidson TM, Murphy C, Mitchell M et al. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *The Laryngoscope* 1995; 105: 354–358
- [212] Aanaes K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12 (Suppl. 02): S1–S20
- [213] Möller W, Schuschnig U, Khadem Saba G et al. Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 382–388
- [214] Mainz JG, Schien C, Schädlich K et al. Sinonasal inhalation of Tobramycin in CF-patients with *P. aeruginosa*-colonization of the upper airways – results of a multicentric placebo controlled pilot study. *J Cyst Fibros* 2011; 10S: 21
- [215] Mainz JG, Schädlich K, Schien C et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 209–217
- [216] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 93–97
- [217] de Jong PA, Lindblad A, Rubin L et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61: 80–85
- [218] Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 956–965
- [219] Sly PD, Gangell CL, Chen L et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1963–1970
- [220] Peixoto AO, Marson FAL, Souza TH et al. Lung ultrasound assessment of response to antibiotic therapy in cystic fibrosis exacerbations: a study of two cases. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20190128
- [221] Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1165–1169
- [222] Kuo W, Kemner-van de Corput MP, Perez-Rovira A et al. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward. *Eur Respir J* 2016; 47: 1706–1717
- [223] Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 525–529
- [224] Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S et al. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol* 2003; 13: 1451–1460
- [225] Sommerburg O, Wielputz MO, Trame JP et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Chronic Rhinosinusitis in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 714–723
- [226] Farrell PM, Collins J, Broderick LS et al. Association between mucoid *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *Radiology* 2009; 252: 534–543
- [227] Loeve M, Gerbrands K, Hop WC et al. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. *Chest* 2011; 140: 178–185
- [228] Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2269–2277
- [229] Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E et al. The use of high resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 440–449
- [230] Davis SD, Fordham LA, Brody AS et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 943–950
- [231] Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016; 15: 816–824
- [232] Ball R, Southern KW, McCormack P et al. Adherence to nebulised therapies in adolescents with cystic fibrosis is best on week-days during school term-time. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 440–444
- [233] George M, Rand-Giovannetti D, Eakin MN et al. Perceptions of barriers and facilitators: self-management decisions by older adolescents and adults with CF. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 425–432
- [234] Modi AC, Quittner AL. Barriers to treatment adherence for children with cystic fibrosis and asthma: what gets in the way? *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 846–858
- [235] Quittner AL, Zhang J, Marynchenko M et al. Pulmonary medication adherence and health-care use in cystic fibrosis. *Chest* 2014; 146: 142–151
- [236] Eakin MN, Bilderback A, Boyle MP et al. Longitudinal association between medication adherence and lung health in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 258–264
- [237] Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 44–52
- [238] Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 20