

Anhang Evidenztabelle

Zur S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“,
 Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa
 AWMF-Registrierungsnummer: 026-022

Tabelle E1: In Cochrane Review eingeschlossene Studien (1995-11.12.2008); (Langton-Hewer et al. 2009)

Referenz	Studien-Typ	Patienten-zahl	Patientencharakteristik	Intervention/Vergleich	Outcomeparameter /Endpunkt	Ergebnis	Kommentar (Bias?)	Evidenz-grad
Gibson 2003 [1]	RCT, prospektiv, doppelblind, placebo-kontrolliert, multicenter, parallel-Gruppen-Design	21	6 Monate bis 6 Jahre mit pos. Oropharyngealer Kultur und Isolation von PA aus BAL bei Studienbeginn	Tobramycin Inhalation (300mg 2x täglich über 28 Tage) gegen Placebo Inhalation	PA- Eradikation; (Ernährungsstatus; modifizierter Shwachman Score, Nebenwirkungen)	weniger pos. Kulturen mit Tobramycin im Vergleich zu Placebo (Odds ratio 0,06 nach 1 Monat; 0,15 nach 2 Monaten)	Art der Allokation und Verblindung nicht ausreichend beschrieben; teilfinanziert durch Chiron (Hersteller von Tobramycin); ITT-Analyse durchgeführt; keine Dropouts; ursprünglich sollten 98 Patienten eingeschlossen werden; das DMC stoppte die Studie nachdem bereits ein signifikantes Ergebnis nach 21 Patienten vorlag	1b

Proesmans 2008, [2]; [3] ¹	RCT, prospektiv , parallel- Gruppen Design, single- center	26	0-16 Jahre mit medianer FEV1 predicted von 90%; neue Isolation von PA aus Sputum oder Rachenabstrich	TOBI inhalativ (300mg 2x täglich über 28 Tage) gegen Kombinations- therapie über 3 Monate mit Colistineb inhalativ (2 mill U 2x pro Tag) und oralem Ciprofloxacin (10mg pro kg Körpergewicht 3x täglich)	Monatl. Respiratorische Proben (PA Antikörper, IgG, Lungenfunktion, Gewicht und Zeit bis zur Neuinfektion mit PA)	Nach 6 Monaten: 7 von 16 eradiziert (1 nicht auswertbar) mit TOBI; 5 von 10 eradiziert (2 nicht auswertbar; 3 nicht eradiziert) mit Colistin/ Ciprofloxacin	Allokation unklar; Verblindung wegen Design nicht möglich; 3 der 26 Patienten konnten nicht ausgewertet werden; nur als Abstrakt veröffentlicht	1b
Valerius- 1991, [4]	RCT, parallel- Gruppen- Design, single- center	26	2-9 Jahre mit neuer PA Kultur; Patienten hatte noch nie eine Anti- PA Therapie zuvor	Ciprofloxacin oral (250- 750mg, 2x täglich) und Colistin inhalativ (1 Mill. IU) über 3 Wochen bei Beginn und jedesmal wenn PA isoliert wurde; insgesamt 27 Monate	Monatl. Sputumproben; Endpunkt war Präsenz einer chronischen PA- Infektion (PA- Nachweis in 6 konsekutiven Monaten und/ oder Nachweis von PA- Antikörpern)	Nach 24 Monaten war die Zahl der chronisch PA- infizierten geringer in der behandelten Gruppe vs. Der nicht-behandelten Gruppe (OR: 0,12); zu den früheren Zeitpunkten 3,6 oder 12 Monate ergab sich keine signifikante	Allokation unklar; keine Verblindung; ITT-Analyse; keine Drop-outs berichtet	1b

¹ Die Publikation Proesmans 2012 lag außerhalb des Suchzeitraums und wurde für die Leitlinienerstellung nicht berücksichtigt; die Referenz wird lediglich zur Information aufgeführt.

				gegen keine Behandlung		Reduktion		
Wiesemann 1998, [5]	RCT, doppel- blind, placebo- kontrolliert , multicente r, parallel- Gruppen Design	22	4-18 Jahre mit PA negativem Sputum oder Rachenabstrich für > 1 Jahr und negative PA - Antikörper	Tobramycin inhalativ (80mg 2x täglich) gegen Placebo über 2 Jahre	Zeit bis PA- negativ (UAW); monatliche Sputumproben oder oropharyngeale Abstriche	Nach 6 und 12 Monaten signifikant erniedrigtes Risiko für pos. Kultur aus UAW (OR: 0,06 bzw. 0,02)	Verblindung der Prüfärzte nicht beschrieben; 2 Dropouts von 11 in der Verumgruppe; 5 Dropouts von 11 in der Placebogruppe; Analyse auf „available case basis“	1b

Tabelle E2: Aus Cochrane-Review ausgeschlossene Studien, Tabelle nach Langton Hewer et al. 2009, S. 20

* diese Referenzen wurden trotz niedrigerer Evidenz für die Leitlinie bewertet

Referenz	Grund des Ausschlusses
Ballmann 1998,	Beobachtungsstudie, keine Eradikationstherapie
Brett 1992	Teilnehmer wurden einer Behandlungsgruppe zugeordnet entweder auf der Basis der IgG Level und klinischer Befunde oder nur aufgrund klinischer Befunde
Church 1997	Symptomatische Behandlung, keine Eradikation
Frederiksen 1997*, [6]	Historische Kontrollgruppe
Gibson 2007	Keine Randomisierung und keine Verblindung
Griese 2002	Case Control Studie
Heinzel 2002	Keine Kontrollgruppe
Littlewood 1985	Keine Kontrollgruppe
Postnikov 2000	Keine Kontrollgruppe und keine Randomisierung
Ratjen 2001a*, [7]	Keine Kontrollgruppe
Schaad 1997	Symptomatische Behandlung, keine Eradikation
Steinkamp 1989	Keine Kontrollgruppe
Steinkamp 2007	Chronische PA Infektion
Taccetti 2005*	Keine Kontrollgruppe zum primären Endpunkt; historische Kontrollgruppen für die anderen Endpunkte; keine Randomisierung
Vazquez 1993	Historische Kontrollgruppe
Wainwright 2002	Randomisierung in Therapiegruppe über Ergebnisse der BAL im Vergleich zu klinischen Befunden aus den OAW

Tabelle E3: In Auswertung eingeschlossene Studien aus Update-Recherche (11.12.2008-30.11.2011) und aus Cochrane Review ausgeschlossene Studien niedrigerer Evidenz, die aber die von der LL-Gruppe definierten Kriterien erfüllen (vergl. Tabelle E2 - aus Cochrane Review ausgeschlossene Studien) sowie einige relevante von der Gruppe ergänzte Literaturstellen; vollständige Literaturliste aus der Update-Recherche s.unten

Referenz	Studien-Typ	Patienten-zahl	Patientencharakteristik	Intervention/ Vergleich	Outcomeparameter /Endpunkt	Ergebnis	Kommentar (Bias?)	Evidenz-grad
Treggiari 2009/ 2011 (EPIC), [8], [9]	RCT, prospektiv, multicenter, open-label	304	Kinder zwischen 1 und 12 Jahren mit PA-Erstnachweis	4 Antibiotika-Regimes: - Tobramycin-Inhalation + alle 3 Monate Ciprofloxacin oral (TIS cycled) -Tobramycin-Inhalation + alle 3 Monate Placebo oral -Tobramycin-Inhalation + Ciprofloxacin nur bei PA-positiver Kultur (culture based TIS) -Tobramycin-Inhalation + Placebo nur bei PA-positiver Kultur Dosis: Tobramycin 300mg 2x täglich über 28 Tage Ciprofloxacin 15-20 mg/kg/Dosis bis zu 750mg/ Dosis 2x täglich über 14 Tage Bei nicht erfolgreicher Therapie (PA-positive Probe nach 3 Wochen): 28 Tage Tobramycin inhalativ	Studiendauer: 18 Monate Prim. Endpunkt = Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit Notwendigkeit der iv-Behandlung mit Antibiotika oder Krankenhausaufenthalt; mikrobiolog. Endpunkt = Anteil der PA-positiven Proben (quartalsweise Probennahme) Sek. Endpunkte = Zeit bis Exazerbation, Größe/ Gewicht, Lungenfunktion	Exazerbation trat auf in 24/152 (16%) Patienten in der TIS cycled-Therapiegruppe, in 26/152 (17%) in der TIS culture-based Gruppe; in 29/152 (19%) in der Ciprofloxacin-Gruppe und in 21/152 (14%) in der Placebo-Gruppe; es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit einer PA pos. Kultur bei cycled vs. Culture-based oder Ciprofloxacin vs. Placebo; keine signifikanten Unterschiede in den Sicherheits-Endpunkten, außer in Ciprofloxacin-Gruppe (hier häufigere Hustensymptome)	2. Teil des Projektes ist auf 10 Jahre angelegte Beobachtungsstudie	1b

				Monotherapie				
Ratjen 2010 (ELITE), [10]	RCT, prospektiv, multicenter, open-label	88 (45-28d / 43-56d)	CF-Patienten ab 6 Monate mit erster oder früher PA-Infektion (früh= PA-positive Probe nach mindestens 1 Jahr PA-negativ)	Tobramycin inhalativ (300mg/5ml, 2x täglich; Pari LC Plus) über 28 bzw. Verlängerung auf 56 Tage)	Median der Zeit bis Re-Infektion mit PA (Monatliche Probenahme Sputum oder tiefer Rachenabstrich im ersten Jahr und alle 3 Monate danach)	Eradikation (PA-Sputumkultur negativ ein Monat nach Therapieende) bei 93% nach 28 Tagen und 92% nach 56 Tagen; nach 27 Monaten Follow-up waren noch 66% bzw. 69% der Patienten PA-negativ (der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant)	In der 28 Tage Gruppe gab es 24% Drop-outs (11/45), in der 56 Tage Gruppe 28% (12/43)	1b
Douglas 2009, [11]	Unkontrollierte Kohortenstudie	33, davon 26 in Therapiegruppe eingeschlossen	CF-Patienten unter 6 Jahre	Eradikationsprogramm: 2x täglich Physiotherapie, 14 Tage Tobramycin i.v. (7,5mg/kg/Tag) und Ticarcillin Clavulanat (300mg/kg/Tag) oder Ceftazidim (150mg/kg/Tag) mit darauf folgender 1 monatiger Tobramycin Inhalation (80mg/ 2ml 2x täglich) und Ciprofloxacin oral (10mg/kg 2x täglich); Wiederholung des Programms bei Persistenz von PA sowie bei Reinfektion.	PA-negative Probe (Kontrolle über BAL oder Sputum), BALF Inflammationsmarker, freie Neutrophilen-Elastase	In 20/26 Kindern (77%) gelang die Eradikation von PA und in 3 weiteren (88%) gelang die Eradikation nach einem zweiten Eradikationszyklus	<i>Händisch zugefügt</i>	2b
Hansen 2008, [12]	Kohortenstudie, retrospektiv	146	CF-Patienten PA-Nachweis (Erstnachweis oder intermittieren)	Colistin/ Ciprofloxacin Stufentherapie	Chronische PA Infektion	12 Patienten entwickelten eine chronische PA Infektion. 80% der Patienten entwickelten keine	<i>Händisch zugefügt</i>	2b?

			d)			chronische PA-Infektion bei Therapie der intermittierenden PA-Infektion bis zu 15 Jahren		
Frederiksen 1997 , [6]	Studie mit historischer Kontrollgruppe	48 (plus 43 historisch Kontrollen)	CF-Patienten mit PA-Erstnachweis; 0,5-30 Jahre	3-Stufen-Protokoll mit Colistin inhalativ und Ciprofloxacin p.o.; Stufe 1 (erste Isolation von PA): Colistin 10 ⁶ IU 3x täglich und 25-50mg/kg/Tag Ciprofloxacin (2 Dosen für 3 Wochen) Stufe 2 (PA mehr als 1x isoliert): Colistin 2x 10 ⁶ IU 2x täglich und 25-50mg/kg/Tag Ciprofloxacin über 3 Wochen Stufe 3 (PA Nachweis zum 3.mal innerhalb von 6 Monaten): Colistin 10 ⁶ IU 2x täglich und 25-50mg/kg/Tag Ciprofloxacin über 3 Monate	Chronische PA Infektion; Lungenfunktion; Hospitalisation	16% der Teilnehmer entwickelten eine chronische PA-Infektion nach 3,5 Jahren im Vergleich zu 72% in der Kontrollgruppe (historisch); das Stufe 3 Protokoll hatte die beste Wirkung in Bezug auf die Prävention der chron. PA Infektion (Trend); bei 2/48 behandelten Nebenwirkungen durch Ciprofloxacin		2b
Ratjen 2001 , [7]	Unkontrollierte Studie	15	Patienten zwischen 1 und 22 mit PA Erstinfektion	Tobramycin inhalativ (80mg 2x täglich) über 12 Monate	Respiratorische Proben mit PA-Nachweis und Serum-Antikörper alle 3 Monate	Eradikation bei 14 Patienten (93%) nach den 12 Monaten sowie 1 Jahr nach Therapieende weiter negativ		2b
Littlewood 1985 ,	Fallserie	7	CF-Patienten (21 Monate bis 14 Jahre) mit Lungenbeteiligung	Colistin inhalativ 2x täglich 500.000 Einheiten	Häufigkeit von PA-positiven Sputumproben; Keimzahl	Reduktion von PA-positiven Sputumkulturen (von 42% i.e. 25/59 auf 6%, i.e. 8/130) und geringere Keimzahlen nach der Therapie		4

Steinkamp 1989,	Pilotstudie	28 zwischen 2 und 18 Jahren		iv-Therapie mit Azlocillin (150mg/kg/Tag) und Tobramycin (10mg/kg/Tage) für 30 Minuten alle 8 Stunden über 2 Wochen	PA-Nachweis in Sputumproben/tiefen Rachenabstrichen	Unmittelbar nach Therapie Eradikation bei 18/28 Patienten erfolgreich; nach 3 Monaten nur noch bei 10 Patienten; nach 6 Monaten bei 5 Patienten		4
Taccetti 2005,[13]	Kohortenstudie mit historischer Kontrolle	58		3-wöchige Colistin (1×10^{-6} IU 2x tägl. Bei < 6 Jahre; 2×10^{-6} IU 2x tägl. > 6 Jahre) Therapie in Kombination mit oralem Ciprofloxacin; bei nicht erfolgreicher Eradikation nach den ersten 3 Wochen; Verlängerung auf 3 Monate mit Colistin (2×10^{-6} ml IU)	3 konsekutive negative respiratorische PA Kulturen und negative Serum Antikörper Titer innerhalb eines 6 Monats Zeitraums nach Therapie	Eradikation in 81% (47 CF-Patienten); neuerliche Besiedelung bei 51% in einem Zeitraum von 4-80 Monaten nach der Therapie durch einen genotypisch neuen Stamm		2b
Munck 2001, [14]		19 (3 Monate bis 15 Jahre)		3-wöchige i.v.-Therapie (Ceftazidim oder Imipenem mit Tobramycin) kombiniert mit einer anschließenden Colistin-inhalation über 2 Monate,		nach der Therapie waren die Kulturen alle Pa negativ; alle Patienten waren innerhalb von 3-25 Monaten „re“kolonisiert, 74% allerdings mit einem neuen Stamm		2b

Tabelle E4: Aus Update-Recherche ausgeschlossene Studien, vollständige Literaturliste aus Update-Recherche s.unten

Referenz	Grund des Ausschlusses
Geller 2011	Chronische PA-Infektion
Herrmann 2010	Unkontrollierte Pilotstudie mit 5 Patienten
Murray 2011	Bronchiektasen, nicht CF Therapie
De Vrankrijker 2011	Keine Therapiestudie, sondern Betrachtung eines speziellen PA Klons in NL
De Vrankrijker 2010	Keine Therapiestudie, sondern Bewertung neuer Tools für die Prognose der Lungenerkrankung
Saiman 2010	Keine Eradikationstherapie (Azithromycin)
Smyth 2010	Pilotstudie mit nicht zugelassenem Knoblauchextrakt; zumindest z.Zt. nicht versorgungsrelevant
Bulitta 2010	Pharmakokinetikstudie
Kabra 2010	Keine Eradikationsstudie (Azithromycin)
Riethmüller 2009	Chronische PA Infektion
Riethmüller 2009	Chronische PA Infektion
Bui 2009	keine Therapiestudie (PICC/ Central catheter)
Hubert 2009	Chronische PA-Infektion
Riethmüller 2009	Keine Eradikationsstudie (Amitripylin)
Hubert 2009	Chronische PA Infektion
Okusanya 2009	Chronische PA Infektion
Adeboyeku 2011	Chronische PA Infektion
Wainwright 2011, s. auch Retsch-Bogart 2009 und Oermann 2010	Keine Eradikationsstudie
Konstan 2011	Keine PA-Frühtherapie
Noah 2010	Keine PA-Frühtherapie
Coates 2011	Vergleich von zwei Inhalationssystemen bezüglich der Effektivität der Tobramycin Inhalation (e-flow/ Pari LC Plus)
Moskowitz 2011	Biofilm-Testungs-basierte Therapieentscheidung
Nasr 2010	Chronische PA Infektion (HRCT)

Abkürzungen:

DMC	Data Monitoring Committee
OR	Odds Ratio
PA	Pseudomonas aeruginosa
RCT	Randomised Clinical Trial
ITT	Intention to treat
UAW	Untere Atemwege
OAW	Obere Atemwege
BAL	Brochoalveoläre Lavage
PICC	Peripher insertierter Zentralkatheter
TIS	Tobramycin Lösung inhalativ
TIP	Tobramycin Trockenpulver-Inhalation
CFU	Colony Forming Units = Koloniebildende Einheiten

Liste der in der Update-Recherche gefundenen Literatur (chronologisch sortiert): Die Suchstrategie war wie folgt. Antibiotics AND pseudomonas AND „cystic fibrosis“, Limits Human, clinical Trial, randomized controlled trial, controlled trial, English, German, Zeitraum 11.12.2008-30.11.2011 (MEDLINE); es wurden 29 Literaturstellen identifiziert.

1. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis.
Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, Williams J, Hiatt P, Gibson RL, Spencer T, Orenstein D, Chatfield BA, Froh DK, Burns JL, Rosenfeld M, Ramsey BW; Early *Pseudomonas* Infection Control (EPIC) Investigators.
Arch Pediatr Adolesc Med. 2011 Sep;165(9):847-56.
2. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial.
Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, Cooper PJ, Grimwood K, Moodie M, Robertson CF, Tiddens HA; ACFBAL Study Investigators.
JAMA. 2011 Jul 13;306(2):163-71.
3. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*.
Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ; Mpex 204 Study Group.
Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 1;183(11):1510-6. Epub 2011 Feb 25.
4. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and *P. aeruginosa*.
Wainwright CE, Quittner AL, Geller DE, Nakamura C, Wooldridge JL, Gibson RL, Lewis S, Montgomery AB.
J Cyst Fibros. 2011 Jul;10(4):234-42. Epub 2011 Mar 26.
5. Higher tobramycin concentration and vibrating mesh technology can shorten antibiotic treatment time in cystic fibrosis.
Coates AL, Denk O, Leung K, Ribeiro N, Chan J, Green M, Martin S, Charron M, Edwardes M, Keller M.

Pediatr Pulmonol. 2011 Apr;46(4):401-8. doi: 10.1002/ppul.21376. Epub 2010 Dec 30.

6. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial.

Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G, He E, Geller DE. J Cyst Fibros. 2011 Jan;10(1):54-61. Epub 2010 Nov 12.

7. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection.

Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S, Shell RD, Orenstein DM, Rosenbluth D, Katz MF, Ahrens R, Hornick D, Joseph PM, Gibson RL, Aitken ML, Benton WW, Burns JL. Pediatr Pulmonol. 2011 Feb;46(2):184-92. doi: 10.1002/ppul.21350. Epub 2010 Oct 20.

8. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*.

Herrmann G, Yang L, Wu H, Song Z, Wang H, Høiby N, Ulrich M, Molin S, Riethmüller J, Döring G. J Infect Dis. 2010 Nov 15;202(10):1585-92. Epub 2010 Oct 13.

9. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis.

Adeboyeke D, Jones AL, Hodson ME. J Cyst Fibros. 2011 Jan;10(1):25-30.

10. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15;183(4):491-9. Epub 2010 Sep 24.

11. Clinical impact of a highly prevalent *Pseudomonas aeruginosa* clone in Dutch cystic fibrosis patients.
de Vrankrijker AM, Brimicombe RW, Wolfs TF, Heijerman HG, van Mansfeld R, van Berkhout FT, Willems RJ, Bonten MJ, van der Ent CK.
Clin Microbiol Infect. 2011 Mar;17(3):382-5. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03295.x. Epub 2010 Aug 30.

12. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients.
VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, Elkin E, Jacobs JR, Morgan WJ, Konstan MW.
Pediatr Pulmonol. 2010 Dec;45(12):1156-66. doi: 10.1002/ppul.21311. Epub 2010 Aug 17.

13. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis.
Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ.
Pediatr Pulmonol. 2010 Nov;45(11):1121-34.

14. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial.
Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, Goss CH, Rose LM, Burns JL, Marshall BC, Ratjen F; AZ0004 Azithromycin Study Group.
JAMA. 2010 May 5;303(17):1707-15.

15. 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.

Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E, Eckhardt BP, Streetman DS, Strouse PJ.
Pediatr Pulmonol. 2010 May;45(5):440-9.

16. Garlic as an inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing in cystic fibrosis--a pilot randomized controlled trial.

Smyth AR, Cifelli PM, Ortori CA, Righetti K, Lewis S, Erskine P, Holland ED, Givskov M, Williams P, Cámara M, Barrett DA, Knox A.
Pediatr Pulmonol. 2010 Apr;45(4):356-62.

17. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*.

Noah TL, Ivins SS, Abode KA, Stewart PW, Michelson PH, Harris WT, Henry MM, Leigh MW.
Pediatr Pulmonol. 2010 Mar;45(3):281-90.

18. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers.

Bulitta JB, Landersdorfer CB, Hüttner SJ, Drusano GL, Kinzig M, Holzgrabe U, Stephan U, Sörgel F.
Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):1275-82. Epub 2010 Jan 11.

19. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial.

Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group.
Thorax. 2010 Apr;65(4):286-91. Epub 2009 Dec 8.

20. Long-term daily high and low doses of azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial.

Kabra SK, Pawaiya R, Lodha R, Kapil A, Kabra M, Vani AS, Agarwal G, Shastri SS.
J Cyst Fibros. 2010 Jan;9(1):17-23. Epub 2009 Oct 8.

21. Continuous vs thrice-daily ceftazidime for elective intravenous antipseudomonal therapy in cystic fibrosis.

Riethmueller J, Junge S, Schroeter TW, Kuemmerer K, Franke P, Ballmann M, Claass A, Broemme S, Jeschke R, Hebestreit A, Staab D, Koetz K, Doering G, Stern M.
Infection. 2009 Oct;37(5):418-23. Epub 2009 Sep 5.

22. Tobramycin once- vs thrice-daily for elective intravenous antipseudomonal therapy in pediatric cystic fibrosis patients.

Riethmueller J, Ballmann M, Schroeter TW, Franke P, von Butler R, Claass A, Junge S, Doering G, Stern M; German Multicenter Study Group.
Infection. 2009 Oct;37(5):424-31. Epub 2009 Sep 5.

23. Intravenous peripherally-inserted central catheters for antibiotic therapy in children with cystic fibrosis.

Bui S, Babre F, Hauchecorne S, Christoflour N, Ceccato F, Boisserie-Lacroix V, Clouzeau H, Fayon M.
J Cyst Fibros. 2009 Sep;8(5):326-31. Epub 2009 Aug 5.

24. Pharmacokinetics and safety of tobramycin administered by the PARI eFlow rapid nebulizer in cystic fibrosis.

Hubert D, Leroy S, Nove-Josserand R, Murriss-Espin M, Mely L, Dominique S, Delaisi B, Kho P, Kovarik JM.
J Cyst Fibros. 2009 Sep;8(5):332-7. Epub 2009 Aug 3.

25. Therapeutic efficacy and safety of amitriptyline in patients with cystic fibrosis.

Riethmüller J, Anthonysamy J, Serra E, Schwab M, Döring G, Gulbins E.
Cell Physiol Biochem. 2009;24(1-2):65-72. Epub 2009 Jul 1.

26. Continuous versus intermittent infusions of ceftazidime for treating exacerbation of cystic fibrosis.

Hubert D, Le Roux E, Lavrut T, Wallaert B, Scheid P, Manach D, Grenet D, Sermet-Gaudelus I, Ramel S, Cracowski C, Sardet A, Wizla N, Deneuville E, Garraffo R.
Antimicrob Agents Chemother. 2009 Sep;53(9):3650-6. Epub 2009 Jun 15.

27. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study'.

Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Gibson RL, Williams J, Emerson J, Kronmal RA, Ramsey BW; EPIC Study Group.

Contemp Clin Trials. 2009 May;30(3):256-68. Epub 2009 Jan 15.

28. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonal infection.

Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, Minic P, Dupont LJ, Forrest A, Mulder GJ, Mackinson C, Ambrose PG, Gupta R. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Sep;53(9):3847-54. Epub 2009 May 18.

29. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis.

Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ. Chest. 2009 May;135(5):1223-32.

Literaturverzeichnis Anhang Evidenztabelle:

1. Gibson, R.L., et al., *Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(6): p. 841-9.
2. Proesmans, M., Boulanger L, Vermeulen F, De Boeck K, *Eradication of recent Pseudomonas aeruginosa isolation: TOBI versus colistin/ciprofloxacin [abstract]*. Journal of Cystic Fibrosis, 2008. **7**((Suppl 2)): p. S64.
3. Proesmans, M., et al., *Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2012.
4. Valerius, N.H., C. Koch, and N. Hoiby, *Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment*. Lancet, 1991. **338**(8769): p. 725-6.
5. Wiesemann, H.G., et al., *Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 1998. **25**(2): p. 88-92.
6. Frederiksen, B., C. Koch, and N. Hoiby, *Antibiotic treatment of initial colonization with Pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 1997. **23**(5): p. 330-5.
7. Ratjen, F., Döring, G., Nikolaizik, W.H., *Effect of inhaled tobramycin on early Pseudomonas aeruginosa colonisation in patients with cystic fibrosis*. Lancet, 2001. **358**: p. 983-84.
8. Treggiari, M.M., et al., *Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study'*. Contemp Clin Trials, 2009. **30**(3): p. 256-68.
9. Treggiari, M.M., et al., *Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011. **165**(9): p. 847-56.
10. Ratjen, F., et al., *Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial*. Thorax, 2010. **65**(4): p. 286-91.
11. Douglas, T.A., et al., *Acquisition and eradication of P. aeruginosa in young children with cystic fibrosis*. Eur Respir J, 2009. **33**(2): p. 305-11.
12. Hansen, C.R., T. Pressler, and N. Hoiby, *Early aggressive eradication therapy for intermittent Pseudomonas aeruginosa airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience*. J Cyst Fibros, 2008. **7**(6): p. 523-30.
13. Taccetti, G., et al., *Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients*. Eur Respir J, 2005. **26**(3): p. 458-61.
14. Munck, A., et al., *Genotypic characterization of Pseudomonas aeruginosa strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization*. Pediatr Pulmonol, 2001. **32**(4): p. 288-92.