



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

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

### **- Kurzfassung -**

#### **A. Einleitung**

Mukoviszidose (= Zystische Fibrose; CF; E 84.-) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung. In Deutschland sind ca. 8.000 Patienten betroffen; die Inzidenz liegt bei etwa 1:2500. Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR- (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Gen. Typische Manifestationen sind die Entzündung und häufigen Infektionen der Lunge, exokrine Pankreasinsuffizienz und sekundäre Erkrankungen wie Osteoporose, Diabetes u.ä.

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

#### Methodik

Angeregt durch die AG Mukoviszidose der GPP (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie) und die AGAM (Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.), wurde die Entwicklung der S3 Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ mit Beteiligung zahlreicher Fachgesellschaften initiiert. Zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der S3 Leitlinie finden sich detaillierte Angaben im Leitlinienreport (s. Anhang Langversion).

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

## **Definitionen**

### **Tiefer Rachenabstrich (= Hustenabstrich)**

Zur Optimierung der Sensitivität von tiefen Rachenabstrichen ist nicht das einfache „Abstreichen des Rachens“ ausreichend, sondern die Gewinnung von Material aus den unteren Atemwegen. Hierzu ist spontanes oder durch Touchieren der Rachen-Hinterwand ausgelöstes Husten und Aufnahme des hochgehusteten Materials aus den unteren Atemwegen Methode der Wahl.

### **Induziertes Sputum (vergl. Frage 2d):**

Die Sputuminduktion erfolgt mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung; vor dieser Inhalation wird ein  $\beta$ -2-Mimetikum zur Bronchodilatation inhaliert.

### **Bronchoalveoläre Lavage (BAL):**

Eine BAL dient der Gewinnung von Proben aus Atemwegssekreten im Rahmen einer Bronchoskopie. Für die Durchführung einer BAL s. [2].

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

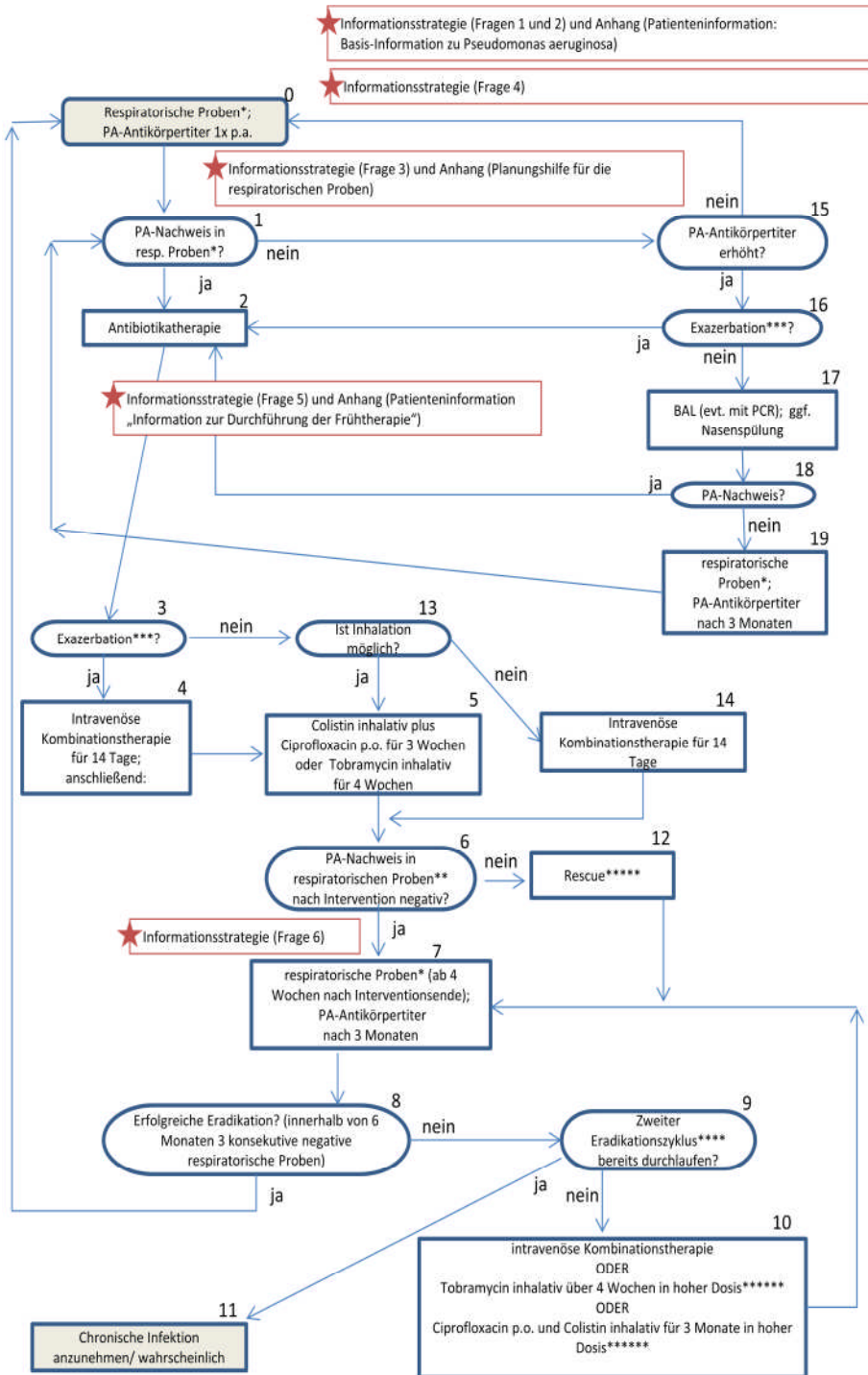
Eine pulmonale infektbedingte Exazerbation wird definiert als Notwendigkeit für eine zusätzliche Antibiotikatherapie, die angezeigt ist aufgrund einer kürzlichen Änderung in mindestens zwei der folgenden Symptome:

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

### **Eradikation (vergl. Frage 8)**

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

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



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

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

\*\* Kultur von Sputum, induziertem Sputum, tiefem Rachenabstrich oder ggf. BAL nasaler Lavage (oder tiefem Nasenabstrich)

\*\*\* Exazerbation s. Definitionen

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

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

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

## B. Fragen und Antworten

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

Die Definition in dieser Leitlinie wird an die Definition der EuroCareCF Gruppe angelehnt [4]. Alle Definitionen hängen von der Häufigkeit und Art der Probennahme ab (s. auch Frage 3).

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

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

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

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

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

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

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

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

Eine BAL kann durchgeführt werden, wenn keine Möglichkeit besteht, andere Proben aus Atemwegssekreten zu gewinnen, z.B. bei nicht-expektorierenden Kindern ([5], [6]). In einer Studie mit Kindern nach Neugeborenen-Screening bis zum Alter von 5 Jahren, in der der Effekt einer BAL - basierten Therapie mit der Standarddiagnostik verglichen wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der PA Infektionen [7].

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

Frage 2d: Mit welcher Konzentration von hypertonem NaCl sollte das induzierte Sputum gewonnen werden?

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

Der Stellenwert des Nachweises anderer *Pseudomonas spp.* bzw. anderer Nonfermenter hängt stark von der identifizierten (Sub-) Spezies sowie der klinischen Situation des Patienten ab. Zu den anerkannten pathogenen Nonfermentern bei CF gehören neben PA insbesondere die Erreger des *B.-cepacia*-Komplexes (BCK), wobei v.a. *B. cenocepacia*, *B. multivorans* und *B. dolosa* klinisch relevant sind und aggressive Verläufe bis hin zum „Cepacia-Syndrom“ verursachen können. *B. gladioli* (nicht zum BCK gehörend) und *B. cenocepacia* verursachen v.a. nach Lungentransplantation schwere abszedierende und invasive Infektionen. Die Konsiliarlaboratorien für CF-Bakteriologie bieten Unterstützung bei der Diagnostik an (siehe auch Homepage des Robert-Koch-Instituts: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/nrz_node.html)).

Unklar ist z.T. die Bedeutung weiterer in den letzten Jahren vermehrt aus den Atemwegen von CF-Patienten isolierter Nonfermenter und non-PA *spp.*, die bisher als apathogen galten und nicht speziell mit CF assoziiert erschienen.

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

Mukoide und nonmukoide PA-Stämme besitzen eine unterschiedliche klinische Relevanz. Eine Kolonisation der Atemwege erfolgt meist mit nonmukoiden PA-Stämmen, die leichter mit Antibiotika eradiziert werden können. Auch bei einer frühen Infektion mit mukoiden Phänotypen können die Bakterien im Einzelfall noch eliminiert werden; ein Versuch ist immer anzustreben.

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

**Empfehlungsgrad: A**



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

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

**Empfehlungsgrad: B**

Frage 4f: Welche Antibiotika gegen PA sollen getestet werden?

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

Erste Wahl:

Piperacillin, Ceftazidim, Meropenem, Tobramycin, Ciprofloxacin, Colistin

Alternativen:

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: A**



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

Je früher eine erste PA-Infektion nachgewiesen werden kann, umso größer ist das Zeitfenster für eine mögliche Eradikation, bevor es zu einer chronischen Infektion durch PA kommt. Der Nachweis von Antikörpern im Serum kann z.T. bereits erfolgen, wenn in den respiratorischen Proben noch kein PA nachweisbar ist ([8], [9]). Deshalb kommt der Bestimmung der Antikörper gegen PA in der Diagnostik des Erstnachweises von PA große Bedeutung zu.

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

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

**Zusammenfassung:** Es wurden bisher verschiedene Strategien zur Eradikation von PA beschrieben. Diese unterscheiden sich in der Wahl der Antibiotika, der Dosis und Dauer der Therapie. Die Medikamente wurden inhalativ, oral oder intravenös oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die Effektivität betrug meist zwischen 75 und 90 (100)%. In den bislang verfügbaren Studien konnte jedoch keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden.

- Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil gegenüber einer Therapie von 28 Tagen bringt ([10], 1b)
- Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycin-Inhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate ([11], [12]; 1b).

- Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass eine Therapie über 3 Monate wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([13]; 2b).
- Es gibt eine schwache Evidenz aus nicht kontrollierten Studien über die Wirksamkeit intravenöser Therapien ([14]; 2b, [15]; 2b).

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

Aufgrund der derzeitigen Datenlage, insbesondere aufgrund des Fehlens vergleichender Untersuchungen, ist unklar, welchem Eradikationsschema der Vorzug gegeben werden sollte [16]. Verschiedenste Therapieregime sind jedoch erfolgreich. Am besten untersucht sind die folgenden:

- Tobramycin inhalativ über 4 Wochen [10]; eine Kombination mit Ciprofloxacin brachte keinen zusätzlichen Effekt ([12], [11])
- Das dänische Schema mit Colistin/ Ciprofloxacin über 3 Wochen und konsekutiv Colistin/ Ciprofloxacin über 3 Monate ([17], [13])

Ist eine Inhalation nicht möglich, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei nicht-erfolgreicher Eradikation kann die Kombinationstherapie ggf. unter Wechsel der gewählten Antibiotika wiederholt werden (s. auch Frage 9). Eine primär intravenöse Eradikationstherapie über 2 Wochen sollte auch bei Patienten durchgeführt werden, bei denen im Rahmen des Erstnachweises eine, wenn auch milde, pulmonale Exazerbation besteht [18].

Falls eine Eradikation mit inhalativen und oralen Antibiotika zu keinem Erfolg führt, sollte eine Kombinationstherapie aus intravenösen Antibiotika und inhalativem Colistin durchgeführt werden [19].

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

Frage 6d: Spielt das Ergebnis der Lungenfunktion eine Rolle bei der Therapieentscheidung?

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

**Empfehlungsgrad: B**

Frage 6e: Was ist zu tun, wenn zum ersten Mal PA in Proben aus unteren Atemwegssekreten nachgewiesen wurde? Sollten Infektparameter aus dem Blut bestimmt werden (Blutbild; Diff.-Blutbild; Blutsenkung; CRP)? Bei Erstkolonisation? Bei Erstinfektion? Welche Rolle spielt das Ergebnis der Blutuntersuchung (Infektparameter) bei der Therapieentscheidung?

Aus der vorhandenen Literatur lässt sich aktuell keine evidenzbasierte Vorgehensweise zur Bestimmung von Infektparametern bei Erstkolonisation bzw. Erstinfektion mit PA ableiten. Die Parameter CRP und Leukozytenzahl werden häufig als Outcome-Parameter in Studien oder als Standardparameter zur Kontrolle eines Therapieeffekts von Antibiotikatherapien verwendet ([20], [21]). Dabei wird in der Literatur nicht danach differenziert, ob es sich um einen Erstnachweis von PA handelt oder um eine chronische PA-Infektion.

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

Eine Inhalationstherapie wird soweit möglich bereits bei kleinen Kindern angestrebt. Kinder unter 3 Jahren inhalieren meist über eine Maske. Ist eine Inhalation nicht möglich, kann eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Eine Tobramycin-Inhalation erfolgt mit 2x 80 mg bis 2x 300 mg [22]. Die Tobramycin-Inhalation erfolgt bei Patienten älter als 6 Jahre mit Tobramycin 2x 300 mg in einem on/off Modus über jeweils 28 Tage. In Deutschland wird häufig auch eine Inhalation mit Tobramycin ab 2x 80 mg durchgeführt, mit einer kontinuierlichen Inhalation ohne off Modus.

Die Therapie mit Ciprofloxacin oral kann ab dem 1. Lebensmonat mit 40 mg/ kg/ Tag in zwei Einzeldosen mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg durchgeführt werden. In manchen Zentren wird die Colistin-Inhalation nach einem Stufenschema bzw. in erhöhter Dosis nach erneutem Erregernachweis durchgeführt: So mit 2x 1 Million für 3 Wochen bei Erstnachweis, bei erneutem Erregernachweis Erhöhen auf 3x 2 Millionen, ebenso über 3 Wochen. Bei jedem weiteren Erregernachweis gleiche Dosierung und Verlängerung der Inhalation auf 3 Monate ([13], [18]).

Wenn der Eradikationsversuch mit inhalativen und oralen Antibiotika erfolglos ist oder es im Rahmen des Erstnachweises zu einer pulmonalen Exazerbation kommt, erfolgt eine intravenöse antibiotische Therapie meist in einer Kombination eines Aminopenicillins oder Drittgenerations-Cephalosporins mit einem Aminoglykosid [18]. Dosierungen sowie Dosisintervalle siehe Tabelle 1.

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

\* Spiegelbestimmung erforderlich; Zielbereich Talspiegel < 2mg/l

\*\* nicht alle zur intravenösen Applikation verwendeten Antibiotika sind aufgeführt

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

Bei der Inhalationstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern muss man bedenken, dass die oberen und unteren Atemwege kleiner, die Atemfrequenz höher und das Atemzugvolumen geringer sind. Bei kleinen Kindern wird über eine Maske inhaliert, wobei jedoch wegen der Atmung durch die Nase die Lungendeposition reduziert sein kann. Manche Kinder werden unruhig und schreien, was die Deposition weiter reduziert. Zur Verbesserung der pulmonalen Deposition sollte so früh wie möglich ein Mundstück verwendet werden [23].

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

**Empfehlungsgrad: A**

Punkt 6i: Welche Safety-Parameter sollten bestimmt werden (u.a. Serumspiegel; Hörtests)?

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

**Empfehlungsgrad: A**

Frage 7: Sollte mit hypertoner Kochsalzlösung oder mit Dornase alfa inhaliert werden? Sollen Physiotherapie und Sport nach PA-Erstnachweis verändert werden?

**Statement 7:**

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

**Empfehlungsgrad: B**

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

Da sich Pseudomonaden in sehr geringen Konzentrationen in den Atemwegen befinden können, ist es schwierig eine Eradikation zweifelsfrei nachzuweisen. Eine einzelne negative Probe wird demnach nicht als Beweis für eine Eradikation angesehen. Drei negative respiratorische Kulturen über einen Zeitraum von sechs Monaten werden als Indiz für die Eradikation des Erregers akzeptiert [19]. Andere Autoren fordern zusätzlich negative Befunde zu spezifischen PA-Antikörpern([22], [24], [4]).

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

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

**Empfehlungsgrad: A**

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

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

In Kopenhagen wurden im Rahmen von sinonasalen Operationen bei CF - Patienten ohne PA-Dauerbesiedlung Biofilme in den NNH nachgewiesen [25] und die NNH wurden als ein Ort der Diversifizierung der Pseudomonaden vor dem Absiedeln in die Lunge erkannt [26]. In Zentren, die ein nichtinvasives Screening der sinonasalen Keimbesiedlung betreiben, wurden isolierte PA-Erstbesiedlungen im OAW-Segment erfasst und simultane Erstdnachweise in beiden Atemwegsetagen ([27], [28], [29]).

Erregernachweis in den oberen Atemwegen und Nasennebenhöhlen: Zur nicht-invasiven Erfassung der Keimbesiedlung in den OAW eignet sich besonders die nasale Lavage (NL) z.B. mit 2x 10 ml isotoner Saline in jede Nasenseite [28]. Bei kleineren Kindern kann statt einer NL ein tiefer Nasenabstrich erfolgen (Urethral-Abstrich-Tupfer) und mit einem Nasenvernebler kann ab dem zweiten Lebensjahr Material aus den OAW lavagiert werden.

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

Zur optimalen Behandlung einer sinonasalen PA-Besiedlung mangelt es an Studien. Außerdem wird nicht abschließend verstanden, wie weit oral oder intravenös verabreichte Antibiotika in Nebenhöhlen dringen. Davidson et al. [30] wie auch das Kopenhagener CF-Zentrum, propagierten die chirurgische Erweiterung der Sinus-Ostien und Lavagen mit Saline und Colistin oder Tobramycin, um die OAW zu sanieren. Wegen Persistenz des CFTR-Defektes in der Nebenhöhenschleimhaut kommt es bei CF jedoch häufig zu Rezidiven. Und HNO-Operationen können Risiken einer Keimakquisition bergen. Daher ist die Evaluation konservativer Therapiemöglichkeiten interessant.

Konventionelle Aerosole gelangen nicht ohne operative Erweiterung der Sinus-Ostien in NNH [31]. Vibrierende Aerosole können mit entsprechenden Inhaliergeräten die NNH erreichen wie in vivo Depositionsstudien bestätigten [32]. Erste Hinweise auf Eradikationen von isoliert in den OAW erfassten Pseudomonaden durch sinonasale Antibiotika-Inhalationen sind publiziert [27].

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Statement: Das weitere Informationsregime richtet sich nach dem Behandlungserfolg. Auf eine sorgfältige Klärung des Status des Patienten nach Abschluss der Eradikationstherapie sollte besonderer Wert gelegt werden.

Für einen zweiten Therapieversuch sollten zusätzliche Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz und Sicherstellung einer effizienten Inhalationstechnik erwogen werden. Dazu sollten evtl. Physiotherapeuten und/ oder psychosoziale Mitarbeiter mit herangezogen werden.

## Leitliniengruppe

**Prof. Dr. med. Frank-Michael Müller**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Päd. Intensivmedizin, Klinikum Itzehoe, Deutschland  
**Dr. rer. nat. Jutta Bend**, Mukoviszidose Institut, Bonn, Deutschland  
**Dr. med. Ernst Rietschel**, Mukoviszidosezentrum Köln, Universitätskinderklinik Köln, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Marianne Abele-Horn**; Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Manfred Ballmann**; Universitätskinderklinik Bochum, Abt. Pädiatrische Pneumologie, Bochum, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Joachim Bargon**; Katharina-Kasper gGmbH, St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Ingo Baumann**; Universität Heidelberg, Hals-Nasen-Ohrenklinik, Heidelberg, Deutschland  
**Wilhelm Bremer**, Mukoviszidose e.V. Bonn, Deutschland (Patientenvertreter)  
**PD Dr. med. Roswitha Bruns**, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Deutschland  
**Dr. rer. medic. Frank Brunsmann**, Charite Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (Patientenvertreter)  
**PD Dr. med. Rainald Fischer**; Klinikum Innenstadt, Medizinische Klinik / Pneumologie, Zentrum für erwachsene CF-Patienten, München, Deutschland  
**Dr. med. Christian Geidel**, Allergieklinik - Zentrum für Kinder und Jugendliche, Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Davos, Schweiz  
**Prof. Dr. med. Helge Hebestreit**; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Deutschland  
**PD Dr. med. Tim O. Hirsche**; Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin an der Deutschen Klinik für Diagnostik GmbH, Wiesbaden, Deutschland  
**PD Dr. med. Michael Hogardt**, Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Deutschland  
**Dr. med. Isidor Hutegger**, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich  
**Dr. med. Stephan Illing**, Olgahospital - Kinderklinik - CF-Zentrum / Jugendliche/ Erwachsene Stuttgart, Deutschland  
**PD Dr. med. Assen Koitschev**; Klinikum Stuttgart - Standort Olgahospital, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Stuttgart, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Martin Kohlhäufel**, Klinik Schillerhöhe, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Stuttgart, Deutschland  
**Dr. med. Rolf Mahlberg**; Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Innere Medizin, Trier, Deutschland  
**PD Dr. med. Jochen G. Mainz**, Universitätsklinikum Jena, Mukoviszidosezentrum/ Pädiatrische Pneumologie, Jena, Deutschland  
**PD Dr. med. Alexander Möller**, Pneumologie und CF Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik Zürich, Schweiz  
**Susanne Pfeiffer-Auler**; Mukoviszidose e.V. Bonn, Deutschland (Patientenvertreterin)  
**PD Dr. med. Michael Puderbach**, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Heidelberg, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Josef Riedler**; Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach im Pongau, Österreich  
**Dr. med. Bernhard Schulte-Hubbert**; Medizinische Klinik und Poliklinik I, Pneumologie, Universitätsklinikum Dresden, Deutschland  
**Dr. med. Carsten Schwarz**, Christiane Herzog-Zentrum, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin, Deutschland  
**Dr. med. Ludwig Sedlacek**, Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland  
**PD Dr. med. Helmut Sitter**, Philipps-Universität Marburg, Institut für theoretische Medizin, Marburg, Deutschland  
**Dr. med. Christina Smaczny**, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Pneumologie und Allergologie, Frankfurt am Main, Deutschland  
**PD Dr. med. Doris Staab**; Christiane Herzog Zentrum Berlin, Campus Virchow Klinikum, Universitätsklinik Charité, Berlin, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Tümmler**, Klinische Forschergruppe OE 6710, Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland  
**Prof. Dr. med. Ralf-Peter Vonberg**; Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland  
**Prof. Thomas O.F. Wagner**; Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Zentrum der inneren Medizin, Schwerpunkt Pneumologie/Allergologie, Frankfurt, Deutschland  
**Jovita Zerlik**, Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Abtlg. Physiotherapie, Hamburg, Deutschland

## Literatur

1. Sens, B. and M. Stern, *Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011*, ed. Z.f.Q.u.M.i. Gesundheitswesen, M. e.V., and M.I. gGmbH. 2012, Bad Honnef: Hippocampus Verlag KG.
2. Nicolai, T., *Pediatric bronchoscopy*. *Pediatr Pulmonol*, 2001. **31**(2): p. 150-64.
3. Bilton, D., et al., *Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials*. *J Cyst Fibros*, 2011. **10 Suppl 2**: p. S79-81.
4. Pressler, T., et al., *Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report*. *J Cyst Fibros*, 2011. **10 Suppl 2**: p. S75-8.
5. Kerem, E., et al., *Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus*. *J Cyst Fibros*, 2005. **4**(1): p. 7-26.
6. de Blic, J., et al., *Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children*. *European Respiratory Society*. *Eur Respir J*, 2000. **15**(1): p. 217-31.
7. Wainwright, C.E., et al., *Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial*. *JAMA*, 2011. **306**(2): p. 163-71.
8. West, S.E., et al., *Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors*. *Jama*, 2002. **287**(22): p. 2958-67.
9. Hogardt, M., et al., *MIQ 24 Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose*, in *Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards, Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie 2006*, Elsevier: Urban & Fischer: München, Jena.
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. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Langton Hewer, S.C. and A.R. Smyth, *Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD004197.
17. 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.
18. CF-Trust, *Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group*. CF-Trust, 2009. **Third edition**.
19. Littlewood, J., CF Trust, *Pseudomonas aeruginosa infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control 2004*. **second edition**.

20. Latzin, P., et al., *Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2008. **7**(2): p. 142-6.
21. 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.
22. Döring, G. and N. Hoiby, *Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus*. J Cyst Fibros, 2004. **3**(2): p. 67-91.
23. Heijerman, H., et al., *Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus*. J Cyst Fibros, 2009. **8**(5): p. 295-315.
24. 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.
25. Johansen, H.K. and B.K. Fisker J, Pressler T, Skov M, Hansen S, Molin S, Høiby N, Buchwald C. , *The paranasal sinuses are focus for colonisation and chronic biofilm lung infection in CF patients*. Journal of cystic fibrosis, 2009. **7**(S2): p. 38.
26. Hansen, S.K., et al., *Evolution and diversification of Pseudomonas aeruginosa in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection*. ISME J, 2012. **6**(1): p. 31-45.
27. Mainz, J.G., et al., *Cystic fibrosis upper airways primary colonization with Pseudomonas aeruginosa: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(9): p. 1089-90.
28. Mainz, J. and S.M. Lindig J, Wiedemann B, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B. , *Dynamics of upper and lower airway colonization with P.aeruginosa and S. aureus in CF-patients within 3.5 years*. Journal of Cystic Fibrosis, 2009. **8**(Suppl. 2): p. S64.
29. Mainz, J.G., et al., *Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis*. Thorax, 2009. **64**(6): p. 535-40.
30. Davidson, T.M., et al., *Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis*. Laryngoscope, 1995. **105**(4 Pt 1): p. 354-8.
31. St Martin, M.B., et al., *Deposition of aerosolized particles in the maxillary sinuses before and after endoscopic sinus surgery*. Am J Rhinol, 2007. **21**(2): p. 196-7.
32. Moller, W., et al., *Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **142**(3): p. 382-8.

Korrespondenz:

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

<b>Erstellungsdatum Langfassung:</b>	06/2013
<b>Erstellungsdatum Kurzfassung:</b>	03/2014
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	06/2018

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

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**