

Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf
 S. Wirth, Wuppertal

F.-M. Müller¹ · J. Bend² · I. Huttegger³ · A. Möller⁴ · C. Schwarz⁵ · M. Abele-Horn⁶ · M. Ballmann⁷ · J. Bargon⁸ · I. Baumann⁹ · W. Bremer¹⁰ · R. Bruns¹¹ · F. Brunsmann¹² · R. Fischer¹³ · C. Geidel¹⁴ · H. Hebestreit¹⁵ · T.O. Hirche¹⁶ · M. Hogardt¹⁷ · S. Illing¹⁸ · A. Koitschev¹⁹ · M. Kohlhäufel²⁰ · R. Mahlberg²¹ · J.G. Mainz²² · S. Pfeiffer-Auler¹⁰ · M. Puderbach²³ · J. Riedler²⁴ · B. Schulte-Hubbert²⁵ · L. Sedlacek²⁶ · H. Sitter²⁷ · C. Smaczny²⁸ · D. Staab⁵ · B. Tümmler²⁹ · R.-P. Vonberg²⁶ · T.O.F. Wagner²⁸ · J. Zerlik³⁰ · E. Rietschel³¹

S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“

Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*

Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung. In Deutschland sind ca. 8000 Patienten betroffen; die Inzidenz liegt bei etwa 1:2500. Zugrunde liegt der Erkrankung eine Mutation im *CFTR*-Gen (*CFTR*: „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Typische Manifestationen sind die Inflammation und die häufigen Infektionen der Lunge, exokrine Pankreasinsuffizienz und sekundäre Erkrankungen wie Osteoporose, Diabetes u. Ä. Auch andere Organe wie Leber und Gallenwege, männliche Geschlechtsorgane und die oberen Atemwege sind oft betroffen.

Der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit lag 2012 in Deutschland bei ca. 40 Jahren [1] und hat sich mit der verbesserten Therapie in den letzten Jahren stetig gesteigert. Die pulmonale Manifestation ist die dominierende Todesursache. Es ist bekannt, dass eine (chronische) Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*

(PA) zu einem Abfall in der Lungenfunktion führt und sich direkt negativ auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkt [1]. Der Diagnostik und Therapie bei einem ersten Nachweis von PA (ICD-10: B96.5) kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu, da zu diesem Zeitpunkt eine Eradikation des Erregers oft noch möglich ist. Die S3-Leitlinie hat Gültigkeit für Deutschland, Österreich und die Schweiz und 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.

Methoden

Angeregt durch die AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) und der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM) wurde die Entwicklung der S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ unter Verantwortung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKM) mit Beteiligung

zahlreicher Fachgesellschaften initiiert (■ **Infobox. 1**). Aufgrund des Umfangs der Inhalte beim Thema „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ wurde im August 2009 entschieden, das Thema modular aufzuarbeiten und mit dem Modul 1 „Diagnostik und Therapie beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*“ zu beginnen. Auf der Grundlage eines Cochrane-Reviews wurde eine umfassende aktualisierte Literaturrecherche nach den Stichwörtern *Pseudomonas*, Antibiotika und CF durchgeführt. Von den 286 Studien wurden mittels Abstract- und Volltextscreening nach den Kriterien klinische Therapiestudie, Frühtherapie/Eradikation von *P. aeruginosa* 14 Eradikationsstudien, welche 6 RCT mit insgesamt 841 Patienten beinhalten, identifiziert ([2–9]; ■ **Abb. 1a**). Im Rahmen von zwei Konsensuskonferenzen wurden dann 36 evidenzbasierte Empfehlungen ausgesprochen. Inzwischen liegt eine Aktualisierung des Cochrane-Reviews vor. Die letzte Literaturrecherche wurde am 8. September 2014 durchgeführt. Über die in der Leitlinie berücksichtigten Studien hinaus wurden lediglich ein Update [4] und eine neu publizierte Studie [10] identifi-

Institutsadressen

- ¹ Heidelberg
- ² Mukoviszidose Institut, Bonn
- ³ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg
- ⁴ Fachbereich Pneumologie, Universitäts-Kinderklinik Zürich
- ⁵ Christiane Herzog-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin
- ⁶ München
- ⁷ DRK Kinderklinik Siegen
- ⁸ Katharina-Kasper gGmbH, St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt
- ⁹ Hals-Nasen-Ohrenklinik, Universität Heidelberg
- ¹⁰ Mukoviszidose e. V., Bonn
- ¹¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald
- ¹² Charite – Universitätsmedizin, Berlin
- ¹³ Mukoviszidose-Zentrum München-West, München
- ¹⁴ Wetzlar
- ¹⁵ Universitäts-Kinderklinik Würzburg
- ¹⁶ Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Wiesbaden
- ¹⁷ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.M.
- ¹⁸ CF-Zentrum Jugendliche/ Erwachsene Olgahospital, Klinikum Stuttgart
- ¹⁹ Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Klinikum Stuttgart – Standort Olgahospital, Stuttgart
- ²⁰ Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Klinik Schillerhöhe, Stuttgart
- ²¹ Innere Medizin, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier
- ²² Mukoviszidosezentrum/Pädiatrische Pneumologie, Universitätsklinikum, Jena
- ²³ Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hufeland Klinikum GmbH, Bad Langensalza
- ²⁴ Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach im Pongau
- ²⁵ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Pneumologie, Universitätsklinikum Dresden
- ²⁶ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover
- ²⁷ Institut für theoretische Medizin, Philipps-Universität, Marburg
- ²⁸ Zentrum der Inneren Medizin, Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Frankfurt a. M.
- ²⁹ Klinische Forschergruppe OE 6710, Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ³⁰ Abteilung Physiotherapie, Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Hamburg
- ³¹ Mukoviszidosezentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätskliniken Köln

ziert (■ **Abb. 1b**). Die Metaanalyse konnte jedoch nicht aktualisiert werden, und auch die Schlussfolgerungen der Autoren des Cochrane-Reviews haben sich nicht verändert. Die Leitlinienempfehlungen haben unter Berücksichtigung aktueller Studiendaten unverändert Gültigkeit. Die genaue Methodik kann dem Leitlinienreport entnommen werden, der auf der Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/026-022.html>) zusammen mit

dem vollständigen Leitlinientext eingesehen werden kann. Als nächstes Modul ist die „Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ bereits im November 2013 begonnen worden.

Auch die Kommunikation zwischen Arzt und Patient und die Information des Patienten über die medizinischen Inhalte der Leitlinie wurden unter Beteiligung von Patientenvertretern besonders berücksichtigt.

Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa* Im Rahmen des EuroCareCF-Projekts wurde eine Definition der chronischen sowie intermittierenden PA-Infektion vorgenommen und die Gruppe der PA-freien Patienten definiert (■ **Infobox. 2**; [11]). Die Definition in der Leitlinie wird an die Definition der EuroCareCF-Gruppe angelehnt. Alle Definitionen hängen von der Häufigkeit und Art der Probenentnahme ab.

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

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

■ Wenn die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind, liegt ein Erstnachweis von PA vor, wenn zum ersten Mal in einer bakteriologisch untersuchten Probe PA nachgewiesen wurde. Ein positiver Titer gegen ein speziesspezifisches *Pseudomonas*-Epitop kann einen Hinweis auf eine Kolonisation/Infektion mit PA geben.

■ Wenn die oben genannten Voraussetzungen nicht erfüllt sind, lassen sich, streng genommen, 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**).

F.-M. Müller · J. Bend · I. Huttegger · A. Möller · C. Schwarz · M. Abele-Horn · M. Ballmann · J. Bargon · I. Baumann · W. Bremer · R. Bruns · F. Brunsmann · R. Fischer · C. Geidel · H. Hebestreit · T.O. Hirche · M. Hogardt · S. Illing · A. Koitschev · M. Kohlhäufel · R. Mahlberg · J.G. Mainz · S. Pfeiffer-Auler · M. Puderbach · J. Riedler · B. Schulte-Hubbart · L. Sedlacek · H. Sitter · C. Smaczny · D. Staab · B. Tümmler · R.-P. Vonberg · T.O.F. Wagner · J. Zerlik · E. Rietschel

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

Zusammenfassung

Hintergrund. Mukoviszidose (zystische Fibrose, CF) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung. Der genetische Defekt im *CFTR*-Gen führt zu einer Verringerung des Chloridionentransports an der Zellmembran. Die resultierende Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms bedingt ihrerseits eine Reduktion der Sekret-Clearance. Die Folge ist eine Multiorganerkrankung. Die pulmonale Manifestation mit chronischen Infektionen und der Inflammation ist hierbei die dominierende Todesursache. Akute und chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA) können zu einem Abfall in der Lungenfunktion führen und sich direkt negativ auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken.

Ziel der Arbeit. Die Entwicklung der ersten klinischen S3-Leitlinie für die Mukoviszidose hat das Ziel, die Diagnostik und Therapie bei einem ersten Nachweis von PA in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu vereinheitlichen und zu optimieren. Zugleich sollen Impulse für weitere Forschungsaktivitäten und Leitlinienentwicklungen gegeben werden.

Material und Methode. Auf der Grundlage eines Cochrane-Reviews wurde eine systematische Literaturrecherche im Zeitraum von 1995 bis November 2011 (Update September 2014) durchgeführt. Von den 286 resultierenden Originalarbeiten wurden 6 randomisierte klinische Studien und 8 weitere Eradikationsstudien niedrigerer Evidenz als relevant identifiziert und ausgewertet. Experten aus 13 wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und Verbänden prüften anhand dieser Originalarbeiten und unter Zuhilfenahme von nationalen und internationalen Leitlinien und Konsensuspapieren die Evidenz als Grundlage für die Formulierung von 36 Empfehlungen in einem nominalen Gruppenprozess.

Ergebnisse. Die Auswertung der Eradikationsstudien zeigt, dass eine frühe antibiotische Eradikationstherapie für Patienten mit CF effektiv ist. Welches Therapieregime am erfolgversprechendsten ist, kann aufgrund von zu wenigen Daten aus vergleichenden Untersuchungen nicht entschieden werden. Nach Auswertung aller Hinweise konnten jedoch die folgenden Kernempfehlungen getroffen werden: Die frühe Eradikation sollte mittels Tobramycin in-

halativ für 4 Wochen *oder* mittels Ciprofloxacin p.o., kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen, durchgeführt werden. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine i.v.-Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Falls eine Therapie mit inhalativen und oralen Antibiotika nicht zur Eradikation führt, sollte eine Kombinationstherapie aus i.v.-Antibiotika und inhalativem Colistin durchgeführt werden. Bei einer pulmonalen Exazerbation und erstem Nachweis von PA wird eine sequenzielle Kombination aus i.v.- und inhalativem Antibiotikum empfohlen. **Schlussfolgerungen.** Die frühe Eradikationstherapie von PA bei Mukoviszidose ist effektiv und kann nach der vorliegenden Leitlinie durchgeführt werden. Es konnte in den vorliegenden Studien keine Überlegenheit eines Therapieregimes gezeigt werden. Weitere vergleichende sowie Studien zur Beteiligung der oberen Atemwege sollten in Zukunft durchgeführt werden

Schlüsselwörter

Zystische Fibrose · Kolonisation · Eradikation · Antikörper · Antibiotika

S3 guidelines on pulmonary disease in cystic fibrosis. Module 1: diagnostics and therapy after initial detection of *Pseudomonas aeruginosa*

Abstract

Background. Cystic fibrosis (CF) is one of the most frequent autosomal recessive inherited diseases in the Caucasian population. A genetic defect in the *CFTR* gene leads to a reduction in chloride ion transport in cell membranes. The resulting dehydration of the wet epithelial film causes a reduction in secretion clearance. The consequence is a multi-organ disease. The pulmonary manifestation with chronic infections and inflammation is the leading cause of death. Acute and chronic infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* (PA) can lead to a decline in lung function and have a direct negative effect on the chances of survival.

Aim. The development of the first clinical S3 guideline for cystic fibrosis aims at standardizing and optimizing the diagnostics and therapy in Germany, Austria and Switzerland after the initial detection of *P. aeruginosa*. Simultaneously, this should provide an impulse for further research activities and developments of guidelines.

Material and methods. On the basis of a Cochrane review a comprehensive up to date literature search was carried out for the period from 1995 to November 2011 (updated September 2014). Of the resulting 286 original papers, 6 randomized clinical trials and 8 additional eradication trials with low evidence were identified as relevant and were evaluated. Experts from 13 scientific and medical societies and associations evaluated the evidence by means of these original articles and with the help of national and international guidelines and consensus documents as a basis for the formulation of 36 recommendations in a nominal group process.

Results. The evaluation of the eradication studies demonstrated that early antibiotic eradication therapy is effective for patients with CF. Which therapy regimen is the most promising, cannot be decided due to a limited number of comparative studies. After evaluation of all the evidence the following core recommendations are given: the early eradication should be carried out by means of inhaled tobramycin for 4 weeks or by means of oral ciprofloxacin combined with inhaled colistin for 3 weeks. In cases where inhalation is not possible, an intravenous combination therapy should be taken into consideration as a possibility. If a therapy with inhalative and oral antibiotics does not lead to eradication, a combination therapy should be carried out with intravenous antibiotics and inhalative colistin. A sequential combination of intravenous and inhalative antibiotics is recommended for a pulmonary exacerbation and initial detection of PA.

Conclusion. The early eradication therapy of PA is effective in cystic fibrosis and can be carried out according to the current guidelines. In the studies available no superiority of one particular therapy regimen could be shown. Further comparative studies as well as studies on the involvement of the upper respiratory tract should be performed in the future.

Keywords

Cystic fibrosis · Colonization · Eradication · Antibodies · Antibiotics

Infobox 1 Leitliniengruppe

Verantwortlich für die S3-Leitlinie

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

Koordination

Prof. Dr. med. Frank-Michael Müller, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V., Deutschland

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

PD Dr. med. Ernst Rietschel, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V., Deutschland

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Marianne Abele-Horn, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V., Deutschland

Prof. Dr. med. Manfred Ballmann, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V., Deutschland

Prof. Dr. med. Joachim Bargon, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Deutschland

Prof. Dr. med. Ingo Baumann, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Deutschland

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

PD Dr. med. Roswitha Bruns, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V., Deutschland

Dr. rer. medic. Frank Brunsmann, Deutschland (Patientenvertreter)

PD Dr. med. Rainald Fischer, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Deutschland

Dr. med. Christian Geidel, Swiss Working Group for Cystic Fibrosis, Davos, Schweiz

Prof. Dr. med. Helge Hebestreit, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V., Deutschland

PD Dr. med. Tim O. Hirche, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Deutschland

PD Dr. med. Michael Hogardt, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V., Deutschland

Dr. med. Isidor Huttegger, Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Österreich

Infobox 1 Leitliniengruppe (Fortsetzung)

Dr. med. Stephan Illing, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V., Deutschland

PD Dr. med. Assen Koitschev, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Deutschland

Prof. Dr. med. Martin Kohlhäufel, International Society for Aerosols in Medicine, Deutschland

Dr. med. Rolf Mahlberg, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V., Deutschland

PD Dr. med. Jochen G. Mainz, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V., Deutschland

PD Dr. med. Alexander Möller, Swiss Working Group for Cystic Fibrosis, Schweiz

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

PD Dr. med. Michael Puderbach, Deutsche Röntgengesellschaft e. V., Deutschland

Prof. Dr. med. Josef Riedler, Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Österreich

Dr. med. Bernhard Schulte-Hubbert, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., Deutschland

Dr. med. Carsten Schwarz, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Deutschland

Dr. med. Ludwig Sedlacek, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V., Deutschland

PD Dr. med. Helmut Sitter, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutschland

Dr. med. Christina Smaczny, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Deutschland

PD Dr. med. Doris Staab, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V., Berlin, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Tümmler, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V., Deutschland

Prof. Dr. med. Ralf-Peter Vonberg, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V., Deutschland

Prof. Thomas O.F. Wagner, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Frankfurt, Deutschland

Jovita Zerlik, Deutscher Verband für Physiotherapie e. V., Deutschland

Mikrobiologische Diagnostik

Ein frühzeitiger Erregernachweis mit Anfertigung eines Antibiotogramms stellt die Basis für eine erfolgreiche antibiotische Therapie dar. Zur Abklärung einer Besiedlung oder Infektion der unteren Atemwege ist Sputum ein geeignetes Material, da dies einfach durch spontane Expektoration zu gewinnen ist und somit für den Patienten wenig belastend erscheint. Bei Patienten mit CF, die nicht spontan

oder erst nach Induktion expektorieren, wird in der Regel ein tiefer Rachenabstrich verwendet (■ **Infobox. 2**). Ein negativer Rachenabstrich bei Kindern unter 5 Jahren wird allgemein als Hinweis auf nichterfolgte PA-Kolonisation der unteren Atemwege gewertet. Geeignete Materialien:

■ Zur Erfassung der Kolonisation der *oberen Atemwege* kann eine diagnostische nasale Lavage oder ein tiefer Nasenabstrich erfolgen.

- Zur Erfassung der Kolonisation der *unteren Atemwege* sollte bei expektierenden Patienten mindestens alle 2 Monate und bei Exazerbation primär Sputum untersucht werden.
- Bei allen PA-negativen Patienten, die kein Sputum haben, aber Sputum expektieren können, sollte induziertes Sputum anstelle eines tiefen Rachenabstrichs versucht werden. Induziertes Sputum ist als höherwertiges Material einzustufen als ein tiefer

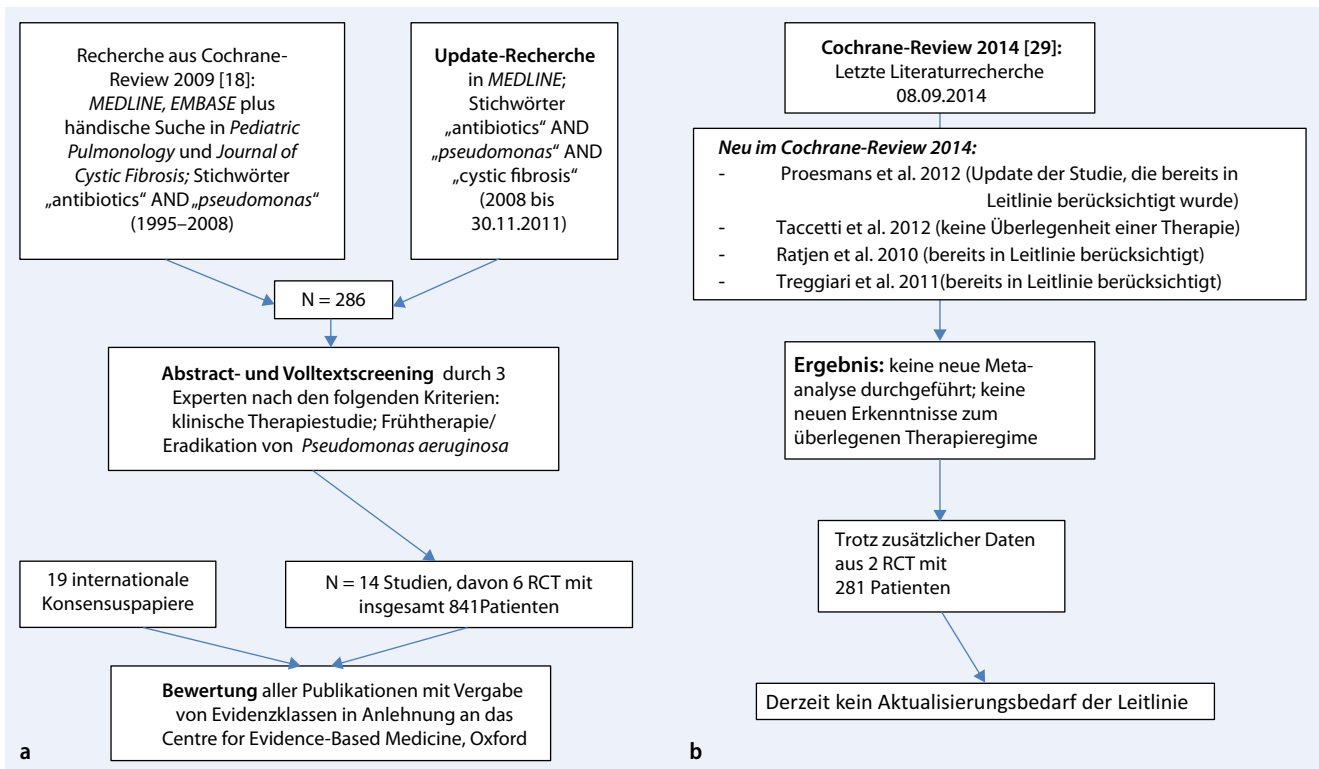


Abb. 1 ▲ Literaturrecherche zur Kernfragestellung. **a** Eradikationsstudien der Erstinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Mukoviszidose (für die 36 einzelnen Fragekomplexe wurden zusätzlich einzelne Literaturrecherchen durchgeführt mit 1929 Treffern und 49 ausgewerteten Referenzen), **b** Status November 2014

Rachenabstrich und soll somit in der mikrobiologischen Diagnostik bevorzugt werden (**Empfehlungsgrad A**). Induziertes Sputum soll mit 3 ml einer 3- bis 7%igen NaCl-Lösung gewonnen werden. Direkt vor der Inhalation wird ein Bronchodilatator (z. B. Salbutamol) inhalativ angewendet (**Empfehlungsgrad A**).

- 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, BAL; **Empfehlungsgrad B**). Eine BAL kann durchgeführt werden, wenn keine Möglichkeit besteht, andere Proben aus Atemwegssekreten zu gewinnen, z. B. bei nichtexpektorierenden Kindern [12, 13]. Es wird auf die Gefahr der Kontamination der Proben verwiesen. In einer Studie mit Kindern nach Neugeborenencreening 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 ([14]; **Empfehlungsgrad A**).

Eine häusliche Probenentnahme (z. B. für Kontrolluntersuchungen oder bei vermehrtem Sekret im Rahmen von respiratorischen Infektionen) ist nach gründlicher Unterweisung der Eltern bzw. des Patienten selbst durch das Ambulanzpersonal v. a. 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. Ein (Post-)Versand der Probe innerhalb von 24 h (über Nacht) ist möglich

Antikörpernachweis 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 [15, 16]. Deshalb kommt der Bestimmung der Antikörper gegen PA in der Diagnostik des Erstnachweises von PA große Bedeutung zu. Der einzige kommerziell erhältliche Test ist ein Antikörpertest mit ELISA. Hierbei werden die drei *Pseudomonas*-Epitope alkalische Protease, Elastase und Exotoxin A bestimmt. Die folgenden Aussagen beziehen sich entsprechend nur auf diesen Test, da zu anderen Testverfahren keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden können.

Es sollten alle drei Antikörper (alkalische Protease, Elastase und Exotoxin A) bestimmt werden. „Cut-off“-Werte werden wie folgt festgelegt: Liegt einer der Antikörper > 500, wird der Test als positiv gewertet; ein negatives Ergebnis liegt vor, wenn alle drei Antikörpertiter kleiner als 500 sind (**Empfehlungsgrad B**). Für PA-negative Patienten wird vor dem PA-

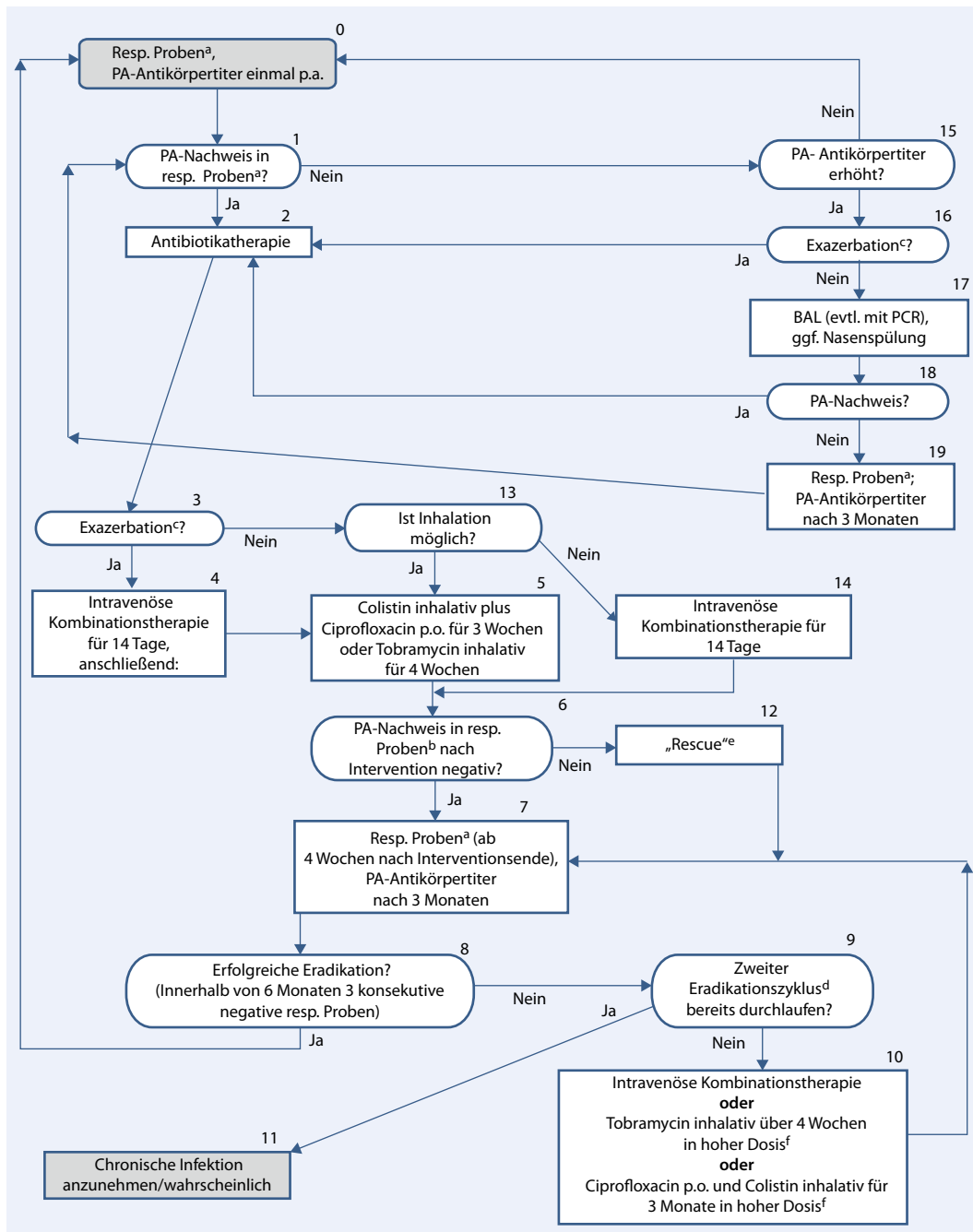


Abb. 2 ▲ Lungenerkrankung bei zystischer Fibrose: Diagnostik und Therapie beim ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* (PA; Dosierungen und Zulassungen der Antibiotika: ■ Tab. 1 BAL bronchoalveoläre Lavage, resp. respiratorisch, p.a. per anno, PCR „polymerase chain reaction“ (Polymerase-Kettenreaktion). ^aKultur von Sputum, induziertem Sputum, tiefem Rachenabstrich oder ggf. BAL. Eine mikrobiologische Untersuchung der Proben sollte routinemäßig mindestens 6-mal im Jahr durchgeführt werden; mindestens 4 davon beim Routineambulanztermin und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt. ^bKultur von Sputum, induziertem Sputum, tiefem Rachenabstrich oder ggf. BAL. ^cExazerbation s. Definitionen (■ Infobox. 2). ^dErster Eradikationszyklus: Boxen 4/5 oder 5 oder 14; zweiter Eradikationszyklus: 9/10. ^eEine „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. ^f2-mal 300 mg (Tobramycin) und 3-mal 2 Mio. IE (Colistin)

Infobox 2 Definitionen

Tiefer Rachenabstrich (Hustenabstrich)

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

Induziertes Sputum

Die Sputuminduktion erfolgt mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung; vor dieser Inhalation wird ein β_2 -Sympathomimetikum zur Bronchodilatation inhaliert

Bronchoalveoläre Lavage

Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) dient der Gewinnung von Proben aus Atemwegssekreten im Rahmen einer Bronchoskopie. Für die Durchführung einer BAL: [28]

Pseudomonas -Erstnachweis

Eine mikrobiologische Untersuchung der Proben aus Atemwegssekreten sollte routinemäßig mindestens 6-mal im Jahr durchgeführt werden; mindestens 4 davon beim Routineambulanztermin und möglichst regelmäßig über das Jahr verteilt

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

Intermittierende Infektion

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

Chronische Infektion

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

Exazerbation^a

Eine pulmonale infektionsbedingte 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

Eradikation

Von einer erfolgreichen Eradikation wird ausgegangen, wenn in 3 konsekutiven Proben aus Atemwegssekreten in einem Gesamtzeitraum von 6 Monaten kein PA nachweisbar ist^a Modifizierte Fuchskriterien nach [28]

Erstnachweis die jährliche Bestimmung der Antikörper entsprechend den oben genannten Kriterien empfohlen. Nach erfolgreicher Eradikationstherapie sollte die Kontrolle der PA-Antikörper nach 3 Mo-

naten erfolgen und dann wieder einmal jährlich (**Empfehlungsgrad B**).

Wenn bei einem Patienten ohne Nachweis von PA in den Atemwegssekreten die Antikörpertiter positiv sind und eine Ex-

Infobox 3 Empfohlene Antibiotika für die In-vitro-Resistenztestung von *Pseudomonas aeruginosa*

Erste Wahl

Piperacillin, Ceftazidim, Meropenem, Tobramycin, Ciprofloxacin, Colistin

Alternativen

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

Empfehlungsgrad A

azerbation vorliegt, wird eine Eradikationstherapie empfohlen (■ **Infobox 3**). Sind die Antikörpertiter positiv, eine klinische Verschlechterung ist aber nicht aufgetreten, sollte ggf. eine 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**).

Die In-vitro-Antibiotikaresistenz-Testung beim Erstnachweis von PA in der Routinediagnostik wird trotz bekannter Einschränkungen in der klinischen Aussagekraft empfohlen (**Empfehlungsgrad B**).

Die in ■ **Tab. 1** aufgelisteten Antibiotika werden zur Testung empfohlen (**Empfehlungsgrad A**).

Eradikationstherapie

Die Effektivität der frühen Eradikationstherapie kann als belegt gelten [17]. In den bislang verfügbaren Studien konnte jedoch keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden [18]. Die Strategien unterscheiden 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 Effektivität betrug meist zwischen 75 und 90 (100)%.

- Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil

Tab. 1 Dosierung, Dosisintervall und Zulassung der zur Eradikation verwendeten Antibiotika^a; für altersabhängige Therapie bitte die jeweils einschlägigen länderspezifischen Fachinformationen beachten

Antibiotikum	Darreichungsform	Dosis/Tag	Dosisintervall (h)	Therapiedauer (Wochen)
Ceftazidim	i.v.	100–200 mg/kg (max. ED 4 g); 150 mg/kg/Tag kontinuierliche Infusion (maximal 12 g für Erwachsene)	8–12 bzw. Kontinuierlich	2
Ciprofloxacin	p.o.	40 mg/kg (maximale ED 750 mg)	12	3–12
Colistin	Inhalativ	2–6 Mio. IE	8–12	3–12
Meropenem	i.v.	120 mg/kg (maximale ED 2 g)	8	2
Piperacillin/Tazobactam	i.v.	300–450 mg/kg (maximale ED 4,5 g)	8	2
Tobramycin	i.v.	8–10 mg/kg ^b	24	2
	Inhalativ	160–600 mg	12	4

Für altersabhängige Therapie bitte die jeweils einschlägigen länderspezifischen Fachinformationen beachten. ED Einzeldosis. ^aNicht alle zur i.v.-Applikation verwendeten Antibiotika sind aufgeführt. ^bSpiegelbestimmung erforderlich; Zielbereich Talspiegel < 2 mg/l.

gegenüber einer Therapie von 28 Tagen bringt ([9], Evidenzstufe 1b).

- Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycininhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate ([8, 7]; Evidenzstufe 1b).
- Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass eine Therapie über 3 Monate wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([19]; Evidenzstufe 2b).
- Es gibt eine schwache Evidenz aus nichtkontrollierten Studien über die Wirksamkeit von i.v.-Therapien ([20, 21]; Evidenzstufe 2b).
- Eine Überlegenheit von Tobramycin gegenüber Colistin konnte nicht gezeigt werden ([10]; Evidenzstufe 1b).

Die Autoren des vorliegenden Beitrags empfehlen die frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen oder mittels Ciprofloxacin p.o. kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen (■ **Abb. 1**). Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine i.v.-Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad A)(Dosierungen/Therapiedauer der einzelnen Antibiotika: ■ **Tab. 1**).

Bei *nicht erfolgreicher Eradikation* kann die Kombinationstherapie ggf. unter Wechsel der gewählten Antibiotika wiederholt werden. Eine primär i.v.-verab-

reichte Eradikationstherapie über 2 Wochen sollte auch bei Patienten durchgeführt werden, bei denen im Rahmen des Erstdiagnoses eine, wenn auch milde, pulmonale Exazerbation besteht [22]. Falls eine Eradikation mit inhalativen und oralen Antibiotika zu keinem Erfolg führt, sollte eine Kombinationstherapie aus i.v.-Antibiotika und inhalativem Colistin durchgeführt werden (■ **Abb. 1**; [23]; **Empfehlungsgrad B**).

Es gibt eine schwache Evidenz aus nichtkontrollierten Studien, dass die i.v.-Therapie, gefolgt von einer inhalativen Therapie, zu einer weiteren Verbesserung führt. Die i.v.-Therapie wurde hierbei mit einer anschließenden Inhalation von Colistin oder Tobramycin kombiniert [20, 21]. Es wird eine sequenzielle Kombination aus i.v.- und inhalativem Antibiotikum bei Patienten mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des PA-Erstdiagnoses empfohlen (■ **Abb. 1**; **Empfehlungsgrad B**).

Wenn der Eradikationsversuch mit inhalativen und oralen Antibiotika erfolglos ist oder es im Rahmen des Erstdiagnoses zu einer pulmonalen Exazerbation kommt, erfolgt eine antibiotische i.v.-Therapie meist in einer Kombination eines Aminopenicillins oder Dritte-Generation-Cephalosporins mit einem Aminoglykosid ([22]; Dosierungen sowie Dosisintervalle: ■ **Tab. 1**). Es wird empfohlen, die antibiotische Therapie laut Fachinformation durchzuführen. Bereits bei Säug-

lingen und kleinen Kindern kann eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen (**Empfehlungsgrad B**).

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 inhaled, 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 [24]. Grundsätzlich sollen die Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind (**Empfehlungsgrad A**).

Es wird empfohlen, die erste Inhalation 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 i.v.- oder inhalativen Anwendung eine audiologische Diagnostik durchzuführen. Ebenso einmal jährlich bei regelmäßigen i.v.-Aminoglykosid-Therapien. Empfohlen wird hierbei die Messung der otoakustischen Emissionen als objektives Messverfahren (OAE; **Empfehlungsgrad A**).

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

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. Sind 3 konsekutive respiratorische Proben in einem Gesamtzeitraum von 6 Monaten PA-negativ, wird von einem Behandlungserfolg ausgegangen. Die Aussagekraft ist jedoch bei tiefem Rachenabstrich nicht gleich hoch zu werten wie bei der Untersuchung von Sputum oder der BAL. In diesen Fällen ist die Bestimmung von spezifischen PA-Antikörpern sinnvoll ([11, 17, 25]; **Empfehlungsgrad A**).

Nach durchgeführter Eradikationstherapie sollten Sputumproben (bzw. tiefer Rachenabstrich) mindestens alle 2 Monate genommen und auf PA untersucht werden. Nach erfolgreicher Eradikationstherapie ist es sinnvoll, eine Kontrolle der PA-Antikörper nach 3 Monaten und dann wieder einmal jährlich durchzuführen (**Empfehlungsgrad A**).

2. Eradikationszyklus nach erfolgloser Ersttherapie Die Erfolgsquote der Ersttherapie bei PA mit Tobramycin (300 mg; 2-mal täglich) über 4 Wochen ist hoch (93 % [9], 100 % [2]). Allerdings erfolgt bei über 50 % der Patienten eine Rekolonisation nach durchschnittlich 18 Monaten, zumeist durch einen anderen PA-Genotyp [26]. Mit einer Kombinationstherapie (Ciprofloxacin oral und Colistininhaleation 2-mal 1 Mio. IE für 3 Wochen) konnte die Zahl der chronisch Infizierten nach 2 Jahren bei den behandelten Patienten von 58 auf 14 % im Vergleich zur unbehandelten Gruppe gesenkt werden [5]. Bei neuerlichem PA-Nachweis wird die Inhalationstherapie mit Colistin auf 3-mal 2 Mio. IE täglich erhöht, und bei einem 3. positiven Keimnachweis wird die Kombinationstherapie über 3 Monate durchgeführt. Bei 80 % der Patienten konnte mit dem dänischen Stufenschema eine chronische PA-Infektion verhindert werden [27].

Die derzeitige Datenlage erlaubt keine evidenzbasierten Empfehlungen, da keine doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien an einem größeren Patientenkollektiv zur Effektivität eines 2. Eradikationszyklus nach erfolgloser Ersttherapie vorliegen. Bei Nichterfolg eines ersten Eradikationszyklus sollten folgen-

de Therapiealternativen erwogen werden: eine antibiotische i.v.-Therapie über 2 Wochen oder eine Therapie mit inhalativem Colistin und oralem Ciprofloxacin mit hoher Dosis (3-mal 2 Mio. IE) plus orales Ciprofloxacin über 3 Monate oder Tobramycin inhalativ in einer Dosierung von 2-mal 300 mg über 4 Wochen (**Abb. 2; Empfehlungsgrad A**).

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

Die S3-Leitlinie ist abrufbar auf der Website der AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-022.html>

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F.-M. Müller
Schwarzwaldstr. 69,
69124 Heidelberg
frankmichael.mueller@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Bend erhielt Reisekosten für die Teilnahme an einer CF-Tagung von der Fa. Vertex erstattet. I. Huttegger erhielt ein Honorar für Beratertätigkeit der Fa. Gilead sowie Reisekostenerstattung für die Teilnahme an einem CF-Kongress durch die Fa. Novartis. A. Möller erhielt Honorare für Beratertätigkeiten der Firmen Gilead, Novartis und Vitor. F.M. Müller erhielt Honorare für Beratertätigkeiten der Firmen Chiesi, Forest und Gilead sowie Vortragshonorare der Firmen Astellas und MSD. E. Rietschel erhielt Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten der Firmen Chiesi, Forest, Gilead, Novartis, Pharmaxis und Vertex. C. Schwarz erhielt Honorare für Beratertätigkeiten der Firmen Forest, Gilead, Novartis, Pharmaxis und Vertex sowie Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen zur Teilnahme an CF-Kongressen von den Firmen Gilead, Novartis und Pharmaxis.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

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

Literatur

1. Sens B, Stern M (2012) Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011. Z.f.Q.u.M.i. Gesundheitswesen, M. e. V., and M.I. gGmbH. Hippocampus, Bad Honnef
2. Gibson RL et al (2003) Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167(6):841–849
3. Proesmans M, Boulanger L, Vermeulen F, De Boeck K (2008) Eradication of recent *Pseudomonas aeruginosa* isolation: TOBI versus colistin/ciprofloxacin (abstract). *J Cyst Fibros* 7(Suppl 2):S64
4. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L et al (2013) Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 12: 29–34
5. Valerius NH, Koch C, Hoiby N (1991) Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 338(8769):725–726
6. Wiesemann HG et al (1998) Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 25(2):88–92
7. Treggiari MM et al (2009) Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study. *Contemp Clin Trials* 30(3):256–268
8. Treggiari MM et al (2011) Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(9):847–856
9. Ratjen F et al (2010) Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 65(4): 286–291
10. Taccetti G et al (2012) Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 67(10):853–859
11. Pressler T et al (2011) Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros* 10(Suppl 2):75–78
12. Kerem E et al (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 4(1):7–26
13. Blic J de et al (2000) Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 15(1):217–231
14. Wainwright CE et al (2011) Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA* 306(2):163–171
15. West SE et al (2002) Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 287(22):2958–2967
16. Hogardt M et al (2006) Heft 24: Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. In: Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E et al (Hrsg) MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Elsevier, Urban & Fischer, München

17. Doring G, Hoiby N; Consensus Study Group (2004) Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 3(2):67–91
18. Langton Hewer SC, Smyth AR (2009) Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD004197
19. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N (1997) Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 23(5):330–335
20. Douglas TA et al (2009) Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 33(2):305–311
21. Muncck A et al (2001) Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* 32(4):288–292
22. Cystic Fibrosis Trust (2009) Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group, 3. Aufl. Cystic Fibrosis Trust, Bromley UK
23. Littlewood J, CF Trust (2004) *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control, 2. Aufl. Cystic Fibrosis Trust, Bromley UK
24. Heijerman H et al (2009) Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 8(5):295–315
25. Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH (2001) Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 358:983–984
26. Taccetti G et al (2005) Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 26(3):458–461
27. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N (2008) Early aggressive eradication therapy for intermittent *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis patients: 15 years experience. *J Cyst Fibros* 7(6):523–530
28. Bilton D et al (2011) 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* 10(Suppl 2):S79–S81
29. Langton Hewer SC, Smyth AR (2014) Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* (11):CD004197

J. Rosemecker (Hrsg.) **Pädiatrische Differenzialdiagnostik**

Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2014, 1. Aufl., 306 S., 111 Abb., 90 Tab., (ISBN 987-3-642-29797-7), Gebunden, 79.00 EUR



Wie erlange ich diagnostische Gewissheit? Mit dieser Frage macht Prof. Josef Rosemecker den Leser auf sein im Jahr 2014 in der 1. Auflage im Springer-Verlag erschienenenes Buch „Pä-

diatrische Differenzialdiagnostik“ neugierig. Josef Rosemecker hat aus jahrzehntelanger Erfahrung in der klinischen Pädiatrie mit 36 weiteren Autoren, überwiegend aus dem Umfeld der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU München, ein Buch herausgegeben, das sowohl Ärztinnen und Ärzten in der pädiatrischen Weiterbildung als auch erfahrenen Fachärzten die Orientierung im Dschungel der pädiatrischen Differenzialdiagnosen erleichtert. Der besondere Reiz des Buches liegt in seinem übersichtlichen Aufbau. Es ist gegliedert in insgesamt 12 Funktionssysteme, angefangen von „Unspezifischen Symptomen“, mit der Aufarbeitung von Fieber, Schmerzen, Abgeschlagenheit, chronischem Müdigkeitssyndrom und Lymphknotenschwellung, über Kapitel wie „Herz und Kreislauf“ (Thoraxschmerzen, Hypertonie, Palpitationen, Synkope, Hypotonie-Fehlender Puls-Schock und Arrhythmien) bis zum Komplex der „Psychischen Auffälligkeiten“ (Fütter- und Essstörungen, Hyperaktivitäts- und Konzentrationsstörungen, Ängste). Charakteristisch für jedes Kapitel ist die Unterteilung nach Definition, Anamnese, Ätiologie und differenzialdiagnostischer Abklärung. Das klinisch-diagnostische Vorgehen folgt der Darstellung in Flussdiagrammen und Tabellen. Das Buch enthält 111 Algorithmen, z.B. zu dem Symptom „Exanthem“ in dem Funktionssystem „Haut und äußeres Erscheinungsbild“. Dies lässt eine schnelle Unterteilung in generalisierte, disseminierte und lokalisierte Exantheme zu und führt den Leser rasch zu einer diagnostischen Einschätzung. Im Funktionssystem „Verdauung und Leber“ hat der

Autor Thomas Lang „Bauchschmerzen“ anhand eines gelungenen Algorithmus in akute und chronische Beschwerden aufgeteilt und mit Querverweisen auf Tabellen ergänzt. Im Praxistest erweist sich die symptomorientierte Aufarbeitung mit Flussdiagrammen bzw. Algorithmen als nützlich und zeitsparend, um den Blick auf das Wesentliche zu fokussieren. Das vorliegende Buch ist im Zweifarben-Druck gehalten und könnte durch farbliche Heraushebungen wichtiger Informationen in einer weiteren Auflage noch gewinnen. Die Autoren schaffen es jedoch durchgängig, durch die zahlreichen Algorithmen den Leser auf die essenziellen Aussagen hinzuweisen. Das Sachwortverzeichnis erfordert zum Teil ein Umdenken, da passend zur Struktur des Buches - im Gegensatz zu klassischen Lehrbüchern - die Auflistung symptomorientiert vorgenommen wurde und somit Krankheiten teilweise erst über die Symptomatik gefunden werden. Für die Vermittlung von Hintergrundwissen bleibt die ausführliche Konsultation klassischer Lehrbücher der Kinder- und Jugendmedizin unersetzlich, und auch die dargestellten Algorithmen sollten nicht als verbindliche Behandlungspfade gelten. Der Preis des gebundenen Buches erscheint mit 79,99 Euro für den facettenreichen Inhalt attraktiv. Prof. Josef Rosemecker ist es gelungen, mit der 1. Auflage „Pädiatrische Differenzialdiagnostik“ ein nützliches Nachschlagewerk zu kreieren, das allen in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen tätigen Ärztinnen und Ärzten eine wertvolle Hilfe im Berufsalltag liefern kann.

S. Gaus, M. Weiß (Köln)