

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung I (Schwerpunkte: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

**Klinische Studie zum Vergleich von Einzelverläufen i.v.-
antibiotischer Therapie bei CF-Patienten mit Ceftazidim und
Tobramycin unter pharmakodynamischer Variation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Pamela Iris Franke, geb. Wojciekowski
aus Bad Mergentheim

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Stern
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Döring

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Was ist die Cystische Fibrose?.....	5
1.1.1 Definition.....	5
1.1.2 Pathogenese.....	5
1.1.3 Geschichte der Cystischen Fibrose.....	6
1.2 Diagnose und allgemeine Symptome der CF.....	7
1.3 Die Organbeteiligungen.....	7
1.3.1 Die CF-Lungenerkrankung.....	7
1.3.2 Gastrointestinale Symptome, Galle und Pankreas.....	12
1.3.3 Fertilität.....	13
1.3.4 Schweißdrüsen.....	13
1.4 Die Sonderstellung von Pseudomonas aeruginosa.....	14
1.4.1 Akute Infektion.....	14
1.4.2 Resistenzentwicklung.....	14
1.4.3 Chronische Infektion.....	14
1.4.4 Pseudomonaswirksame Antibiotika.....	16
1.5 Ziele dieser Arbeit.....	17
2 Patienten und Methoden	18
2.1 Patienten.....	18
2.1.1 Patientenauswahl.....	18
2.1.2 Einschlusskriterien.....	18
2.1.3 Ausschlusskriterien.....	19
2.1.4 Abbruchkriterien.....	19
2.1.5 Sicherheit und Ethik.....	19
2.2 Studiendesign.....	19
2.2.1 Therapievarianten.....	20
2.2.2 Zeitraum.....	21
2.3 Zielkriterien.....	21
2.3.1 Klinische Parameter.....	21
2.3.2 Laborparameter.....	22
2.3.3 Pseudomonadenquantifizierung.....	23

2.3.4 Inter-individuelle-Kontrolle.....	24
2.4 Dokumentation.....	25
2.5 Statistik.....	25
3 Ergebnis	26
3.1 Patientenauswahl.....	26
3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung in den Gruppen.....	26
3.3 Keimspektrum der Tübinger Patienten im Juli 1999.....	27
3.4 Vergleich von Nativ- mit Sputasolansätzen.....	27
3.5 Vergleich zwischen Gruppe A, B und C.....	28
3.5.1 Ausgangssituation.....	28
3.5.2 Veränderungen nach der Therapie (Tag 14).....	30
3.5.3 Vergleich der Nachuntersuchung (Tag 35) mit den Ausgangswerten (Tag 1) und den Werten direkt nach der Therapie (Tag 14).....	32
3.6 Vergleich der Gruppen A und B.....	36
3.6.1 Ausgangssituation.....	36
3.6.2 Veränderungen nach der Therapie (Tag 14).....	37
3.6.3 Vergleich der Nachuntersuchung (Tag 35) mit den Ausgangswerten (Tag 1) und den Werten direkt nach der Therapie (Tag 14).....	39
3.7 Vergleich der Gruppen B und C.....	43
3.7.1 Veränderungen nach der Therapie (Tag 14).....	44
3.7.2 Vergleich der Nachuntersuchung (Tag 35) mit den Werten direkt nach der Therapie (Tag 14) und den Ausgangswerten (Tag 1).....	46
4 Diskussion	52
4.1 Methoden- und Studienvergleich.....	52
4.1.1 Vergleichbare Studien mit Ceftazidim.....	53
4.1.2 Vergleichbare Studien mit Tobramycin.....	55
4.1.3 Auf die Studie einflußnehmende Faktoren.....	56
4.2 Eigene Ergebnisse.....	57
4.2.1 Patientendaten.....	57
4.2.2 Pseudomonadenquantifizierung.....	58
4.2.3 Therapievarianten.....	59
4.3 Gesamtbeurteilung.....	61

5 Zusammenfassung	62
6 Literaturverzeichnis	64
7 Danksagung	74
8 Lebenslauf	75

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystische Fibrose Transmembran Regulation
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DNA	Desoxiribonucleid acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent-assay
FEV 1	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
GKZ	Gesamtkeimzahl
IE	internationale Einheiten
IgG	Immunglobulin G
i.V.	Intravenös
KBE	koloniebildende Einheiten
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LSG	Längensollgewicht
MEF 25	maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % Vitalkapazität
MW	Mittelwert
RIA	Radioimmunoassay
Stabw	Standardabweichung
STIKO	Ständige Impfkommision des Robert-Koch Institutes
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
VC	Vitalkapazität
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zw.	zwischen

1 Einleitung

1.1 Was ist die Cystische Fibrose?

1.1.1 Definition

Cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine Erkrankung der exokrinen Drüsen mit syndromaler Ausprägung. Sie wurde erstmals 1938 von Anderson beschrieben (1). Sie wird autosomal rezessiv vererbt und ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der kaukasischen Bevölkerung. Bei einer Genhäufigkeit von 1:20 bis 1:25 erkrankt eines von 2000 bis 2500 Neugeborenen dieser Bevölkerungsgruppe. Nicht-Europäer sind wesentlich seltener betroffen. Als Folge des genetischen Defekts wird ein Protein, welches die Permeabilität der Zellen für Chloridionen regelt, funktionslos oder gar nicht gebildet. Deshalb sezernieren die exokrinen Drüsen wasserarme, hochvisköse Sekrete. Da die Sekrete in ihrer Funktion - z.B. Reinigung der Bronchien - beeinträchtigt sind und schlecht abfließen können, kommt es innerhalb der exokrinen Drüsen zu Entzündungsreaktionen. Im Verlauf chronifiziert die Entzündung, wodurch Gewebe untergeht. Daraus resultieren als Kardinalsymptome der CF eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine exokrine Pankreasinsuffizienz und ein erhöhter Kochsalzgehalt des Schweißes.

Dank einer lebenslangen intensiven Therapie, die den Patienten und ihren Angehörigen viel Disziplin abverlangt, liegt die Lebenserwartung der Erkrankten heute bei ca. 30 Jahren, wobei die CF-Lungenerkrankung der limitierende Faktor ist. Therapeutische Pfeiler sind die Physiotherapie, die medikamentöse Therapie und die hochkalorische Ernährung.

Bis zum heutigen Zeitpunkt gilt die CF als unheilbar.

1.1.2 Pathogenese

Auf molekularer Ebene ist die CF die Folge der Veränderung eines Zellmembranproteins, welches hauptverantwortlich den Transport von Chloridionen durch die Zellmembran regelt. Dieses „Cystische- Fibrose- Transmembran-Regulations (CFTR)-Protein“ besteht aus 1480 Aminosäuren und wird aus einem großen Gen auf dem langen Arm des Chromosomes Nr. 7 auf der Position 7q31-32 codiert. Ein derart großes Protein bietet viele Fehlermöglichkeiten.

Der Defekt beruht zu ca. 70 % auf einer Deletion von drei Basenpaaren auf dem CFTR- Gen (sogenannte Delta-F-508 Mutation), welche zum Fehlen eines Phenylalanin-Moleküls führt. Daneben sind noch ca. 650 weitere Mutationen bekannt. Etwa 50 % der CF- Erkrankungen beruhen auf Homozygotie für die Delta-F-508-Mutation. Als Folge des gestörten Ionentransportes treten Störungen der Sekretion in allen exokrinen Drüsen auf. Es entstehen hochvisköse, wasserarme und funktionsgestörte Sekrete. Die Betroffenen leiden an chronischen Lungenentzündungen, Verdauungsstörungen - vor allem Malnutrition und Diabetes mellitus - Störungen der Fertilität und Schweißsekretion, so daß die CF eine Multiorganerkrankung darstellt.

1.1.3 Geschichte der Cystischen Fibrose

Mutationsfrequenzanalysen lassen vermuten, daß die ersten CF-Mutationen bereits bei den Cro-Magnon-Menschen vor über 53000 Jahren auftraten. In einzelnen Berichten ab dem 15. Jahrhundert finden sich Beschreibungen, die mit CF-Symptomatik vereinbar sind. Von den Menschen der damaligen Zeit mußten derartige Erkrankungen und Todesfälle als schicksalhaft hingenommen werden. Bis in die vorantibiotische Zeit hatte sich an der Lebenserwartung der betroffenen Kinder nichts geändert.

Erst im zwanzigsten Jahrhundert wurde die CF als eigenständige Erkrankung definiert. Im Jahr 1905 beschrieb Landsteiner den Mekoniumileus der Neugeborenen (12). 1928 und 1936 wurde die CF von dem Schweizer Kinderarzt Fanconi als „Cystische Pankreasfibromatose mit Bronchiektasien“ beschrieben (12). Als Cystische Fibrose wurde das Krankheitsbild erstmalig 1938 von Anderson beschrieben (1). Di Sant`Agnese entdeckte 1953 den erhöhten Kochsalzgehalt im Schweiß der Betroffenen (11). 1958 entwickelten Gibson und Cook den Schweißtest nach der Pilocarpin-Iontophorese-Methode, der auch heute noch zur Diagnostik eingesetzt wird. Im Anschluß verbesserte sich die symptomatische Therapie immer weiter. 1983 entdeckte Quinton als Basisdefekt die intrazelluläre Chloridsekretionsstörung. 1985 entdeckte Tsui den zugrundeliegenden genetischen Defekt auf dem langen Arm des Chromosomes Nr. 7 und in der Folge 1989 die Lokalisation des CF-Gens in der Position 7q31 (12). 1991 stellte Kortner die Kodierung eines Chloridkanals (CFTR) durch das CF-Gen fest. Seither folgen experimentelle Genreparaturen an Tieren und humanen Bronchialzellen. Eine kausale Therapie ist bislang nicht verfügbar.

1.2 Diagnose und allgemeine Symptome der CF

CF-Betroffene fallen oft schon im Säuglingsalter durch prolongierte Hyperbilirubinämie, Dystrophie und häufig wiederkehrende Bronchitiden als Erstmanifestationen der pulmonalen und gastrointestinalen Organbeteiligung auf. Diese Erstmanifestationen sind häufig richtungsweisend für die Diagnose. Seltener führen Mekoniumileus, Rektalprolaps, Screeningtests und familiäre Vorbelastung - z.B. erkrankte Geschwisterkinder - zur Diagnose. Als pathognomonisch gilt der Mekoniumileus des Neugeborenen, rezidivierende bakterielle Pneumonien mit Nachweis von Problemkeimen, z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, sowie die Kombination einer respiratorischen mit einer digestiven Insuffizienz.

Zur Diagnostik werden neben der Klinik der Schweißtest (positive Pilocarpinontophorese), die Bestimmung des Chymotrypsins oder der pankreatischen Elastase im Stuhl und die Bestimmung des Genotyps eingesetzt. In Deutschland wurden 1998 55,1 % der Patienten im ersten Lebensjahr diagnostiziert (45). Immerhin werden noch 5,1 % der Patienten erst mit dem achtzehnten Lebensjahr oder später diagnostiziert, was auf einen milden Verlauf zurückzuführen ist. Ein generelles Neugeborenencreening wird derzeit nicht durchgeführt.

1.3 Die Organbeteiligungen

1.3.1 Die CF-Lungenerkrankung

1.3.1.1 Pathogenese

CF-Patienten werden mit strukturell und histologisch normalen Lungen geboren. Es zeigen sich jedoch bereits bei Feten mit CF eine erhöhte Zahl von Mastzellen und Makrophagen in der Trachea und der Lunge, so daß die Entzündungsreaktion evtl. einer Infektion mit Mikroorganismen vorausgeht (5,28).

Als Folge des eingangs geschilderten genetischen Defekts kommt es im Respirationstrakt zu einer Chloridionentransportstörung und einer gesteigerten Natriumabsorption an der apikalen Membran der Epithelzellen. Aufgrund des gestörten transzellulären Wassertransportes kommt es zur Viskositätszunahme des Bronchialsekretes und damit zu einer Sekretretention. Eine

Folge der Sekretretention und der daraus resultierenden chronischen Obstruktion sind beim CF-Kranken rezidivierende virale und bakterielle Infekte.

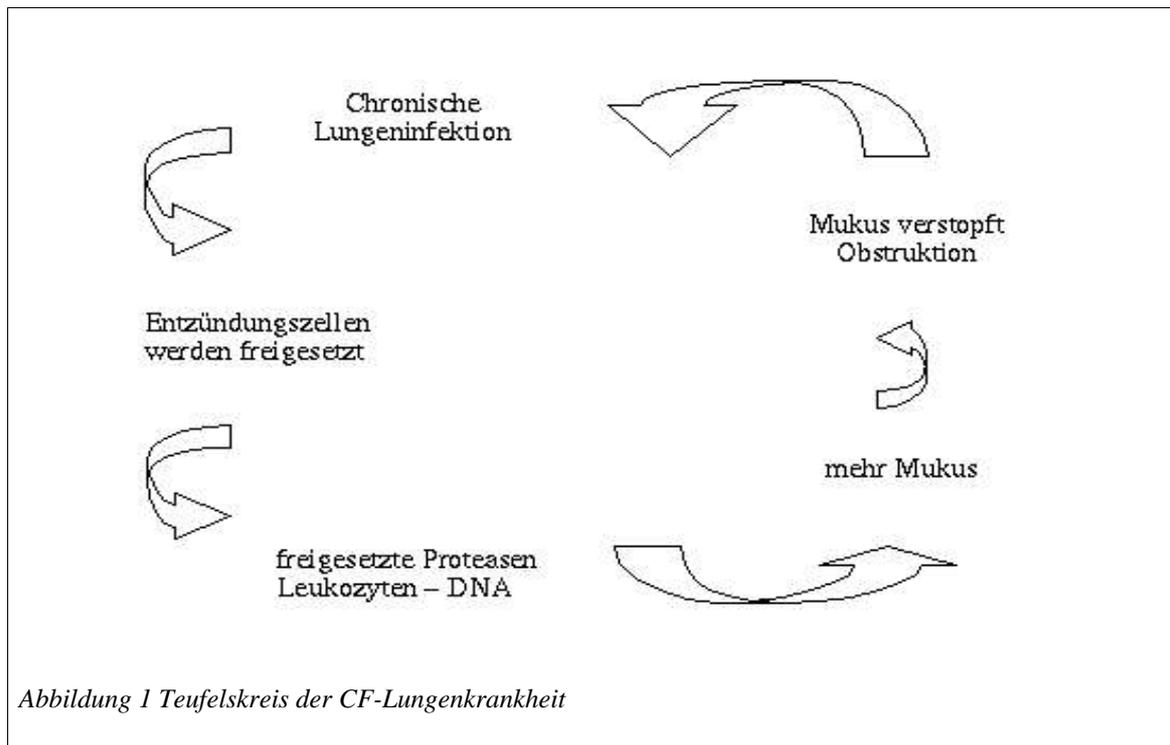
Für die Besiedlung der Lunge mit Problemkeimen spielen vorausgegangene Infektionen mit Viren, z.B. RS-Viren, oder Bakterien wie *Hämophilus influenzae* eine entscheidende Rolle. Diese schädigen das Respirationsepithel und bahnen so eine dauerhafte Besiedlung mit bakteriellen Keimen wie *Pseudomonaden*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylokokkus aureus* und Pilzen wie *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatu*.

Aufgrund komplexer immunologischer Reaktionen kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Proteasen und Antiproteasen sowie zwischen Oxidantien und Antioxidantien (23,24). Insbesondere kommt es zur Freisetzung von DNA und Sauerstoffradikalen aus Leukozyten und Epithelzellen und zur Produktion von Elastase aus neutrophilen Granulozyten. Die Viskosität des Bronchialsekretes nimmt dadurch noch mehr zu und Strukturproteine werden durch die Oxidantien geschädigt.

Als Folge treten zunehmende Bronchiektasenbildung, Instabilität der Bronchialwände und Bronchialkollaps auf, die Mukostase wird verstärkt, das Infektionsrisiko steigt. Die CF-Lungenerkrankung äußert sich daher als sekundär bakterielle chronische Bronchiolitis. Dies führt zum progredienten Verlust von funktionsfähigem Lungengewebe, Einschränkung der Lungenfunktion und damit zur chronischen Hypoxämie. Die chronische Entzündung schwächt den Patienten und verbraucht die Energie einer konsumierenden Erkrankung. Als Resultat entwickeln sich Stigmata der CF-Lungenerkrankung wie Kachexie, Trommelschlegelfinger, Uhrglasnägel und Faßthorax.

Spätkomplikationen sind Hämoptysen, rezidivierende Pneumothoraces, und Cor pulmonale. Damit stellt die CF-Lungenerkrankung den stärksten lebensbegrenzenden Faktor der CF dar.

Nach Bryson und Sorkin (6) wird die CF-Lungenerkrankung als Teufelskreisschema dargestellt.



1.3.1.2 Relevante Keime

Für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der CF-Lungenerkrankung sind Viren, Bakterien und Pilze relevant.

Viren

Virale Infektionen sind vor allem für akute Exazerbationen von Bedeutung, wobei im frühen Säuglingsalter RS-Viren (respiratory syncytial virus) eine besondere Rolle spielen. Diese Viren scheinen für die dauerhafte bakterielle Besiedlung des Respirationstrakts eine bahnbildende Funktion zu besitzen.

Pilze

Im Sputum der CF-Patienten werden häufig *Aspergillus fumigatus* und *Candida albicans* nachgewiesen. *Aspergillus fumigatus* ist verantwortlich für die allergische bronchopulmonale Aspergillose. *Candida albicans* findet sich häufig, bedingt durch antibiotische Therapien und die Behandlung mit Steroiden.

Bakterien

Zu den CF-typischen Bakterien gehören *Hämophilus influenzae*, der überwiegend bei Kleinkindern gefunden wird, und *Staphylokokkus aureus*, der in vorantibiotischer Zeit am häufigsten tödliche Infektionen bei CF-Kindern verursachte und auch heute durch methicillinresistente Phänotypen Probleme bereitet. *Pseudomonas aeruginosa* findet sich bei 43 % der unter achtzehnjährigen Patienten, bei den Erwachsenen zu 76 %. Neben *Pseudomonas aeruginosa* nimmt der Anteil an mit *Burkholderia cepacia* infizierten Patienten zu und ist zwischenzeitlich für die hohe infektionsbedingte Sterblichkeitsrate verantwortlich (17,39,40). Dieser Keim ist gegen die meisten Antibiotika resistent. Weitere CF-typische Keime sind *Stenotrophomonas maltophilia* und Enterokokken.

1.3.1.3 Behandlung der CF-Lungenerkrankung

Ziel der Behandlung ist es, die Lungenfunktion möglichst lange im Normbereich zu halten, bzw. eine weitere Verschlechterung aufzuhalten. Die Behandlungsstrategien gründen sich auf folgende Maßnahmen.

Antibiotische Therapie

Behandlungsstrategien für die antibiotische Therapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose sind vom Alter des Patienten, von der klinischen Diagnose (z.B. Exazerbation, Ersttherapie, Chronische Infektion), von der bakteriologisch-virologischen Diagnose, von Kosten-Nutzenabschätzungen, vom medizinischen Versorgungssystem und nicht zuletzt vom soziokulturellen Hintergrund des Patienten abhängig.

Inhalationstherapie

Zur Bronchodilatation und Mukolyse wird als lokal wirksame Therapieform die Inhalation eingesetzt. Vorteil der Inhalationstherapie ist die Umgehung systemischer Nebenwirkungen, so daß sie auch antiphlogistisch und antibiotisch eingesetzt wird.

hochkalorische Ernährung

Zum Ausgleich des erhöhten Grundumsatzes der CF-Patienten ist eine hochkalorische Diät unumgänglich. Entscheidend für die Langzeitprognose war die Einführung mikroverkapselter Pankreasenzyme, die eine fettorientierte, hochkalorische Diät ermöglichen. Auf die

ausreichende Zufuhr vor allem fettlöslicher Vitamine ist zu achten. Trotz dieser Fortschritte stellt die Kachexie vor allem bei erwachsenen Patienten noch ein gravierendes Problem dar.

Impfungen

für CF-Patienten werden alle Impfungen nach den Richtlinien der STIKO durchgeführt. Gleichzeitig wird die Gripeschutzimpfung für CF-Patienten empfohlen. Pseudomonadenwirksame Impfstoffe befinden sich noch in der klinischen Prüfphase.

Betreuung in zentralen CF-Ambulanzen

In das Behandlungskonzept der zentralen CF-Ambulanzen gehen sowohl langjährige klinische Erfahrung der Therapeuten als auch Optimierung und Weiterentwicklung der Therapieformen ein.

Physiotherapie

Wichtigste Ziele der Physiotherapie sind Entfernung des viskösen Bronchialsekretes, Entlastung der Atemmuskulatur und Erhaltung der Thoraxmobilität. Zur Realisierung dieser Ziele stehen aktive und passive physiotherapeutische Techniken zur Verfügung. Viele Patienten therapieren sich selbst, indem sie ergänzend Sport treiben.

1.3.1.4 Antibiotische Behandlungsstrategien der CF-Lungenerkrankung

Das Ziel aktueller antibiotischer Behandlung liegt in der Vermeidung oder vielmehr Verzögerung der chronischen Besiedlung durch frühzeitige und aggressive Therapie gegen pathogene Keime.

Diese Therapie muß auf das Erregerspektrum zugeschnitten sein. Regelmäßige bakteriologische Untersuchungen von Proben aus dem unteren Respirationstrakt sind daher erforderlich (16,24,26,27). Eine Therapie ist gegen jeden identifizierten Keim erforderlich, auch wenn keinerlei klinische Symptomatik besteht.

Die frühzeitige antibiotische Therapie ist wirksam bei Infektionen mit *Staphylokokkus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptokokkus pneumoniae* und intermittierender Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Als Dauertherapie wird eine prophylaktische dauernde orale oder inhalative Therapie zur Verminderung der Superinfektion vor allem durch *Staphylococcus aureus* eingesetzt. Im Falle einer von *Pseudomonas aeruginosa* oder *Burkholderia cepacia* verursachten chronischen Infektion liegt das Ziel der Therapie darin, die Infektion durch regelmäßige intravenöse antibiotische Therapiezyklen zu unterdrücken. In diesen Therapiezyklen werden meist β -Lactam-Antibiotika kombiniert mit Tobramycin intravenös eingesetzt und teilweise mit inhalativem Tobramycin ergänzt. Dieses sogenannte skandinavische Therapieprinzip hat, durch zahlreiche Studien belegt, die Lebenserwartung der Patienten innerhalb der letzten 20 Jahre entscheidend verbessert (16,24). Nachteile dieser Vorgehensweise sind vor allem die Förderung der Resistenzentwicklung (7), die Toxizität der Aminoglycoside, allergische Sensibilisierung und die Kosten.

Diesem Schema kann die Therapie „on infections demand“ gegenübergestellt werden, die in den meisten angloamerikanischen Ländern, auch aus Kostengründen, üblich ist. Bei dieser Therapieform werden ausschließlich akute Exazerbationen behandelt. Eingesetzt werden intravenös Ceftazidim und Aminoglycoside, orales Ciprofloxazin und inhalatives Colistin. Über die Wirksamkeit dieses Schemas liegen keine systematischen Langzeituntersuchungen vor.

Da eine Eradikation des Keimes meist nur vorübergehend gelingt, liegt das Therapieziel im Gegensatz zu sonstigen antibiotischen Therapien in einer Keimzahlreduktion, um dadurch eine Sputumreduktion, Rückgang der Entzündungszeichen, Verbesserung der Lungenfunktion und Gewichtszunahme zu erreichen. Irreversible Schäden des Lungengewebes sollen vermindert und die Verschlechterung der Lungenfunktion somit hinausgezögert werden.

1.3.2 Gastrointestinale Symptome, Galle und Pankreas

Als Folge des oben beschriebenen genetischen Defektes treten bei den Betroffenen als mögliche erste Symptome Gedeihstörungen auf, d.h. nicht altersgemäße Entwicklung von Größe und Gewicht. Bei ca. 10 bis 15 % der Neugeborenen mit CF tritt ein Mekoniumileus auf, bedingt durch die pathologisch gesteigerte Zähigkeit des Darminhaltes. Bei 10 bis 20 % der älteren Patienten kann es zum Auftreten von ähnlichen Darmobstruktionen wie beim Neugeborenen kommen, was als distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) bezeichnet wird. Durch die Zähigkeit der exokrinen Drüsensekrete von Galle und Pankreas resultieren

Malabsorption und Malnutrition. Vor der Einführung von Pankreasenzymen zur Therapie trat als Folge der nicht beherrschbaren Fettstühle häufig ein Rektalprolaps auf.

Als Spätkomplikation der fortschreitenden Zerstörung des Pankreasparenchyms tritt meist im zweiten Lebensjahrzehnt ein sekundärer Diabetes mellitus auf. Dieser sogenannte CF-Diabetes ist nicht allein durch Insulinmangel, sondern auch durch verzögerte Freisetzung und periphere Insulinresistenz gekennzeichnet und wird als eigene Variante des Diabetes mellitus klassifiziert. 10 bis 15 % der erwachsenen CF-Patienten weisen einen manifesten Insulinmangeldiabetes auf.

Ebenso tritt als Spätfolge der chronischen Cholangitis eine Fettleber und eine Leberzirrhose auf.

1.3.3 Fertilität

Die Aplasie des Ductus deferens bei nahezu allen männlichen CF-Patienten führt zur Azoospermie und damit zur Infertilität, wobei die Testes histologisch unauffällig sind und ausreichend Spermien produziert werden. Bei CF-Patientinnen ist die Fertilität häufig durch die Viskosität des Zervixsekretes und den schlechten klinischen Zustand eingeschränkt (12).

1.3.4 Schweißdrüsen

Bei Säuglingen mit CF kann es durch den erhöhten Kochsalzgehalt des Schweißes und die relativ salzarme Ernährung (Muttermilch oder adaptierte Säuglingsnahrung) zur Hyponatriämie, Hypokaliämie und metabolischen Alkalose kommen. Diese führt zu den Symptomen Blutdruckabfall durch Volumenmangel, Tetanie und Muskelschwäche (18,20, 29). Das entstandene Kochsalzdefizit muß durch Kochsalzsubstitution ausgeglichen werden. Bei älteren Erkrankten kann es bei starkem Schwitzen, z.B. durch körperliche Anstrengung, Fieber oder Hitze zu den gleichen Symptomen kommen.

1.4 Die Sonderstellung von *Pseudomonas aeruginosa*

1.4.1 Akute Infektion

Pseudomonas aeruginosa ist ein umweltstabiles, gramnegatives, bewegliches Stäbchen. Umweltstabil bedeutet, daß der übliche Standort von *Pseudomonas aeruginosa* in der Außenwelt zu finden ist. *Pseudomonas aeruginosa* bevorzugt ein feuchtes Milieu und gedeiht auch unter anaeroben Verhältnissen. Als opportunistischer Erreger nosokomialer Infektionen wie zum Beispiel Harnwegsinfekten, Wundheilungsstörungen, Septikämien und Pneumonien, spielt *Pseudomonas aeruginosa* vor allem bei immungeschwächten oder lungengeschädigten Patienten eine Rolle. Bedingt durch das ubiquitäre Vorkommen kann eine erstmalige Infektion in alltäglichen Situationen stattfinden, z.B. durch Waschbeckenbenutzung.

1.4.2 Resistenzentwicklung

Der Selektionsdruck für Bakterien ist bei der CF durch den häufigen Einsatz von Antibiotika sehr hoch. Durch Mutation entstehen im Sputum alginatbildende, d.h. mukoide Formen von *Pseudomonas aeruginosa*. Ebenso kommt es zum Austausch von genetischem Material. Alginat ist ein unverzweigtes Heteropolysaccharid, welches aus Polymannuron-Polyglucuronsäure besteht. Alginat bildet Biofilme, durch die weder die Immunabwehr noch Antibiotika dringen können. Das Prinzip der Biofilmbildung ist ein weitverbreiteter Schutzmechanismus bei Bakterien und trägt wesentlich zur Resistenzentwicklung bei (17,24, 25).

Die bei der körpereigenen Abwehr entstehenden freien Sauerstoffradikale scheinen bei der Ausbildung des alginatbildenden Phänotyps eine Rolle zu spielen (24). Alginatbildende *Pseudomonas*stämme sind typisch für jugendliche und erwachsene CF-Patienten und verschlechtern die Prognose (24).

1.4.3 Chronische Infektion

Durch die fortschreitende Resistenzentwicklung wird die Voraussetzung zur Entwicklung einer chronischen Infektion geschaffen. Als chronische Infektion wird das Auftreten von

Pseudomonasantikörpern im Serum in zwei aufeinanderfolgenden Proben innerhalb eines Jahres bezeichnet. Die Entwicklung der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* läuft stufenweise in verschiedenen Stadien ab:

Bei einer gleichzeitigen Virusinfektion kann es zur akuten Exazerbation des Infekts kommen. Durch Adhärenzfaktoren wie z.B. Pili, Alginat, Hämagglutinin, Exoenzym S und Flagellen kommt es zur Adhärenz (24,30). Zunächst ist die Besiedlung intermittierend, d.h., die Keime werden durch die antibiotische Therapie beseitigt und sind danach im Sputum nicht mehr nachweisbar. Die erstmalige Persistenz des Erregers findet in nicht belüfteten und strukturell geschädigten Lungenarealen statt. Die Bakterien werden durch die antibiotische Therapie nicht erreicht und deshalb nicht mehr vollständig beseitigt. Alginatbildende Stämme schützen sich zusätzlich gegen für sie schädliche Einflüsse und entgehen so den immunologischen Abwehrmaßnahmen ebenso wie den therapeutischen Maßnahmen. Die beim Zerfall der neutrophilen Granulozyten freigesetzten Sauerstoffradikale schädigen durch ihre oxidative Wirkung auf Dauer das Gewebe. Dies führt zum fibrotischen Umbau der Lunge mit fortschreitender Obstruktion.

Infektionsstadium	Mechanismen und Pathogenese	Klinische Zeichen
Erwerb	Kreuzinfektion, Zahnarzt, Whirlpool, gleichzeitige Virusinfektion	Keine akute Exazerbation
Adhärenz und Resistenzentwicklung	Pili, Hämagglutinin, Exoenzym S, Alginat, Flagellen	Keine
Erstmalige dauernde Besiedlung	Bakterielle Toxine: Elastase, alkalische Protease, Exotoxin A, Exoenzym S	Minimal
Chronische Infektion	Persistenz: Mikrokolonien die in Alginat eingebettet sind, Mißverhältnis von neutrophilen Granulozyten und Pseudomonaden Gewebsschäden: verursacht durch Immunkomplexe, Granulozytenelastase, und Zytokine	Chronisch eitrige Lungenentzündung Fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion

Tabelle 1 Die Pathogenese der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa (nach N. Høiby, „Pseudomonas in cystic fibrosis: past, present, future,“ - the Joseph Levy memorial lecture 1998)

1.4.4 Pseudomonaswirksame Antibiotika

Als pseudomonaswirksam gelten Aminoglycoside, Cephalosporine der dritten und vierten Generation, Carboxypenicilline, Carbapeneme, Monobactame und Fluorochinolone. Aufgrund der Wirksamkeit, Resistenzentwicklung und Verträglichkeit haben sich Kombinationstherapien aus Aminoglycosiden und Cephalosporinen, vor allem Ceftazidim, bewährt. Ceftazidim gilt im Vergleich zu Meropenem, Imipenem und Piperacillin als besonders pseudomonaswirksam (15) und wenig resistenzfördernd, weshalb es sehr häufig für die Behandlung der CF-Lungenerkrankung eingesetzt wird.

1.4.4.1 Pharmakokinetik

Die Aminoglycoside

Aminoglycoside wie auch Chinolone wirken konzentrationsabhängig, d.h. hohe Spitzenspiegel führen zu einer nachhaltigen Abtötung von Bakterien, auch über den Zeitpunkt der Applikation hinaus, was auch als postantibiotischer Effekt bezeichnet wird. Die Nebenwirkungen der Aminoglycoside (Schädigung des achten Hirnnerven und Nephrotoxizität) kommen vor allem bei hohen Talspiegeln zum Tragen, die therapeutisch keinen Nutzen haben, während hohe Spitzenspiegel keine negativen Auswirkungen haben.

Die β -Lactame

β -Lactame, zu denen die Cephalosporine gehören, wirken zeitabhängig und konzentrationsunabhängig, d.h. langandauernde Konzentrationen über der MIC (minimal inhibitory concentration) führen zu einer verbesserten bakteriziden Wirkung. Bei absinkender Konzentration unter die MIC ist keine ausreichende Wirksamkeit mehr gegeben und die Resistenzentwicklung wird gefördert.

Dosierung

Da es schwierig ist, bei CF-Kranken ausreichend hohe Konzentrationen in der Lunge zu erreichen, müssen Dosierungen gewählt werden, die weit über der normalerweise empfohlenen Dosis liegen. So liegen die empfohlenen Dosierungen für Ceftazidim bei 150 bis 200 mg/kg KG, für Tobramycin bei 10 bis 20 mg/kg KG (13,26,27,35,36,44).

1.5 Ziele dieser Arbeit

In den letzten fünfzehn bis zwanzig Jahren haben sich unterschiedliche Applikationsformen der am häufigsten angewandten Antibiotika entwickelt. Bislang wurden einige Studien veröffentlicht, die unterschiedliche Applikationsformen in vitro, an freiwilligen Testpersonen oder Patienten verglichen haben.

So hat sich an kleineren Kollektiven die Wirksamkeit einer 24-Stundengabe von Ceftazidim mit gleichwertigen Ergebnissen wie bei der klassischen dreimaligen Gabe gezeigt (3,32,34,47, 49). Der Vorteil der 24-Stundengabe liegt in der Dosisreduktion ohne Wirkungsverlust. Bei CF-Patienten wurde die kontinuierliche Infusion von Ceftazidim von Kuzenko et al. an einem kleinen Kollektiv von sechs Patienten gezeigt, ebenso von David et al. mit neun Patienten und Vinks mit 17 Patienten. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten Erfolg verglichen mit der dreimaligen Gabe von Ceftazidim, was die Effektivität und Resistenzentwicklung einer kontinuierlichen Infusion angeht. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt auch eine neuere Studie von Rappaz mit ebenfalls kleinerer Patientenzahl (37).

Die Einmalgabe von Tobramycin mit gleichwertigen Ergebnissen hinsichtlich des Behandlungserfolgs wie die dreimalige Gabe, ist von Heininger et al. an einem Kollektiv von 26 Patienten beschrieben worden. Auch diese neuere Applikationsform wird von einigen Zentren bereits routinemäßig angewendet. In einer neuen Studie von Smyth et al. wurde die Gleichwertigkeit der Einmalgabe von Tobramycin bei pulmonalen Exazerbationen an 244 Patienten beschrieben (43).

Dadurch wird die Frage aufgeworfen, ob diese Applikationsformen in unterschiedlichen Kombinationen gleichwertig sind und kritiklos auf die routinemäßige Anwendung bei CF-Patienten übertragbar sind.

Mit einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten cross-over-Studie, die verschiedene Applikationsformen vergleicht, sollte dieser Frage nachgegangen werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenauswahl

An der zugrundeliegenden Studie haben 89 Patienten mit cystischer Fibrose aus fünf verschiedenen CF-Ambulanzen teilgenommen. Bei allen Teilnehmern war die Diagnose durch pathologische Schweißtests und/oder Genotypanalyse gesichert. Alle Patienten wiesen eine chronische Besiedlung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* in den letzten neun Monaten vor Studienbeginn auf. Die Bestimmung der Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* wurde für den Nachweis der chronischen *Pseudomonas*besiedlung herangezogen. Bei allen Patienten wurden positive Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* gefunden. Aufgrund der chronischen *Pseudomonas*besiedlung der Atemwege führten alle Patienten bereits vor Studienbeginn in regelmäßigen Abständen prophylaktische intravenöse Antibiotikatherapien durch.

Weitere Faktoren wie das Eintrittsalter, der klinische Schweregrad der Erkrankung oder Multiresistenz der Keime des Patienten wurden nicht als Auswahlkriterien herangezogen.

Antibiotikatherapien aufgrund akuter Exazerbationen wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

2.1.2 Einschlußkriterien

Patienten, welche die oben genannten Auswahlkriterien erfüllten, bzw. deren Eltern, mußten ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie abgeben. Die Teilnehmer mußten dazu fähig sein, bei der notwendigen Diagnostik mitzuarbeiten, z.B. bei einem Lungenfunktionstest. Sie mußten auch dazu bereit sein, zusätzliche Kontrolltermine wahrzunehmen.

2.1.3 Ausschlußkriterien

Patienten, die bereits an einer anderen Studie teilnahmen, wurden nicht eingeschlossen. Weitere Ausschlußkriterien waren bedeutende Änderungen der Routinetherapie, ein dauerhafter zentralvenöser Zugang, der Nachweis von Burkholderia cepacia, sowie eine erfolgte Lungentransplantation.

2.1.4 Abbruchkriterien

Unvorhersehbare Ereignisse, wie Resistenzentwicklung oder Unverträglichkeitsreaktionen gegen die verwendeten Antibiotika, führten zum Abbruch der Studie bei dem betroffenen Teilnehmer. Weitere Abbruchkriterien waren ein Anstieg der Entzündungsparameter sowie eine Verschlechterung des klinischen Zustandes während der Therapie. Grundlegende Veränderungen der Begleitmedikation während der Therapie führten auch zum Studienabbruch.

2.1.5 Sicherheit und Ethik

Die zugrundeliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Alle Patienten bzw. deren Eltern gaben nach einer ausführlichen Aufklärung ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Eine Rücknahme der Einwilligung war jederzeit möglich.

Mit den bekannten Nebenwirkungen einer antibiotischen Therapie wie Allergisierung bis zum anaphylaktischen Schock, Nebenwirkungen gastrointestinaler Art und Nephro- bzw. Ototoxizität bei Aminoglykosiden mußte gerechnet werden.

Zur Überwachung wurden Audiometrien, sowie Spiegelkontrollen von Tobramycin am dritten Behandlungstag und Urinanalysen durchgeführt.

2.2 Studiendesign

Die hier vorgestellten Daten und Ergebnisse sind Teil einer größeren multizentrischen Studie an der die Ambulanzen Berlin-Zehlendorf, Halle, Hannover, Kiel und Tübingen beteiligt

waren. Die Daten wurden innerhalb eines Zeitraumes von 23 Monaten prospektiv erhoben. Es wurden die drei Therapievarianten A, B und C in einer randomisierten Reihenfolge durchgeführt. Diese Varianten werden unten näher erläutert. Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Statistiker. Im Idealfall sollte jeder Patient alle drei Therapievarianten durchlaufen und somit seine eigene Kontrollgruppe darstellen (cross-over). Die Behandlungen wurden entweder stationär oder daheim durchgeführt, wobei davon ausgegangen wurde, daß hinsichtlich des Behandlungserfolgs kein Unterschied besteht (13, 35, 38, 46, 50, 51).

Bei multiresistenten Keimen oder Resistenz gegen Ceftazidim wurde das unten angeführte Alternativprotokoll mit Meropenem und Tobramycin verwendet.

Die intravenöse Kombinationstherapie erfolgte für 14 Tage mit einem Cephalosporin und einem Aminoglykosid.

Ceftazidim wurde bei den Therapievarianten A und B dreimal täglich in einer Dosis von 200 mg/kg KG verabreicht. Tobramycin wurde entweder dreimal (Gruppe A) oder einmal täglich (Gruppe B) als dreißigminütige Kurzinfusion in einer Dosierung von 10 mg/kg KG verabreicht. Eine weitere Variante war die kontinuierliche Infusion von 100 mg/kg KG Ceftazidim über 23,5 Stunden und dreimal täglich Tobramycin in einer Dosierung von 10 mg/kg KG (Gruppe C).

Die Begleittherapie der Patienten wurde während des Behandlungszeitraums unverändert weitergeführt. Das galt auch für die orale Antibiose und die inhalative Antibiose mit Tobramycin oder Colistin.

2.2.1 Therapievarianten

Alle drei Therapievarianten wurden exakt 14 Tage lang durchgeführt.

Therapie	Ceftazidim	Tobramycin	Meropenem
Variante A	3x tgl. 200 mg/kg KG	3x tgl. 10 mg/kg KG	-
Variante B	3x tgl. 200 mg/kg KG	1x tgl. 10 mg/kg KG	-
Variante C	23,5 h 100 mg/kg KG	1x tgl. 10 mg/kg KG	-
Alternative 1	-	3x tgl. 10 mg/kg KG	3x tgl. 120 mg/kg KG
Alternative 2	-	1x tgl. 10 mg/kg KG	3x tgl. 120 mg/kg KG

Tabelle 2 Therapievarianten und Alternativen

2.2.2 Zeitraum

Die Daten wurden im Zeitraum April 1998 bis März 2000 prospektiv erhoben.

2.3 Zielkriterien

Die unten genannten klinischen Daten und Laborparameter wurden als Indikatoren für die Veränderung des klinischen Zustandes der Patienten vor Behandlungsbeginn (Tag 1), am Ende der Therapie (Tag 14) und fünf Wochen nach Therapiebeginn (Tag 35) erfaßt.

Es wurde insbesondere eine Verbesserung der Lungenfunktion und ein Rückgang der Entzündungszeichen erwartet. Erfahrungsgemäß sind diese Verbesserungen des klinischen Zustandes nicht langanhaltend. Daher wurde fünf Wochen nach Beginn der Therapie (Tag 35) eine weitere Kontrolluntersuchung durchgeführt. Damit wurde festgestellt, ob es in diesem Zeitraum zu einer erneuten Verschlechterung des klinischen Zustandes gekommen war.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapievarianten erwartet. Langfristig wurde eine Stabilisierung des klinischen Zustandes der Patienten erwartet.

2.3.1 Klinische Parameter

Lungenfunktion

Als wichtigster klinischer Parameter wurde die Lungenfunktion erfaßt. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Vitalkapazität, der maximale expiratorische Fluß bei 25 % der Vitalkapazität und die Einsekundenkapazität. Als normale Lungenfunktion gelten eine VC von über 80 %, eine FEV 1 von über 80 % und ein MEF 25 von über 60 % des Normalwertes nach Zapletal (53).

Längensollgewicht bei Kindern

Der Ernährungszustand ist bei CF-Patienten von besonderer Bedeutung, weil es einen Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustand und der Lungenfunktion gibt (41). Das Längensollgewicht wird in Prozent angegeben. Das erwartete Gewicht wird dem Perzentil der tatsächlichen Körpergröße entsprechend angegeben. Zugrundegelegt werden die Somatogramme für Jungen und Mädchen.

Von einer Gedeihstörung wird gesprochen, wenn das LSG unter 85 % liegt. Idealerweise liegt das LSG zwischen 95 und 110 % (48).

Body-mass-index bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten wird statt des LSG der Body-Mass-Index verwendet. Er zeigt an, ob das Gewicht proportional zur Körpergröße ist. Der BMI berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{body-mass-index} = \frac{\text{Gewicht(kg)}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Der durchschnittliche BMI bei Gesunden liegt bei ca. 20 bis 22 (29).

Patientenalter

Die Altersverteilung auf die einzelnen Gruppen ist von Bedeutung, da bei der CF höheres Lebensalter meist mit einer klinischen Verschlechterung des Allgemeinzustandes verbunden ist. Vor jeder Behandlung wurde deshalb das Alter der Patienten erfaßt, um mögliche Gruppenunterschiede festzustellen. Da es sich um eine Cross-over-Studie handelt, waren keine großen Gruppenunterschiede zu erwarten.

2.3.2 Laborparameter

Leukozyten

Im Rahmen von infektiösen Prozessen kommt es bei der CF zu hohen Leukozytenzahlen im Blut, speziell bei akuten bakteriellen Entzündungen. Normalwerte für Erwachsene liegen bei $4,3-10,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, für ca. 10-jährigen Kindern bei bis zu $13,5 \times 10^3/\mu\text{l}$.

C-reaktives Protein

Das CRP gilt als klassisches „Akut-Phasen-Protein“, welches als generelle unspezifische Antwort auf entzündliche Prozesse in der Leber gebildet wird. Es reagiert empfindlicher als die BSG und die Leukozytenzahl auf Infektionen und normalisiert sich nach Abklingen der akuten Infektion trotz Keimpersistenz. Bei infektfreien Personen ist das CRP in der Regel nicht nachweisbar.

Immunglobulin G (IgG)

Das IgG gilt als Spätantwort einer Immunreaktion. Es bindet an bakterielle Toxine, diese Komplexe wiederum binden an Phagozyten sowie an Viren. Das Komplementsystem wird aktiviert. Der Normwert für IgG liegt bei 8 bis 15 g/l. Die Erhöhung des Serum-IgG ist bei CF-Patienten von besonderer Bedeutung, da dies mit einer schlechten Prognose einhergeht (18,26,31).

Pseudomonasserologie

Durch die bakteriellen Toxine Exotoxin A, Exoenzym S, alkalische Phosphatase und Elastase kommt es bei der chronischen Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* zur Schädigung des Lungengewebes (24,25,30,31). Im Serum der chronisch mit *Pseudomonas* infizierten Patienten finden sich gegen diese Toxine gerichtete, spezifische IgG-Antikörper, sogenannte Präzipitine. Diese können mit Tests wie RIA oder ELISA nachgewiesen werden (14). Hohe Antikörpertiter sind ein Hinweis auf bereits eingetretene Gewebeschädigung, während niedrige Antikörpertiter mit einer verbesserten Prognose korrelieren (31). Bei der Bestimmung der Antikörper gegen *Pseudomonas aeruginosa* wurden Werte bis 500 Einheiten als negativ, Werte von 500 bis 1000 Einheiten als grenzwertig und Werte über 1000 Einheiten als positiv gewertet.

Pseudomonasnachweis im Sputum

Mit mikrobiologischen Methoden lassen sich pathogene Keime im Rachenabstrich sowie im Sputum nachweisen. Jüngere Patienten und solche in gutem klinischen Zustand expektorieren in der Regel kein Sputum. Daher stellt der Rachenabstrich die einzige nichtinvasive Methode des mikrobiologischen Keimnachweises dar. Im Sputum lassen sich die Keime bei ausreichender Menge des Probematerials auch quantifizieren.

2.3.3 Pseudomonadenquantifizierung

Der Ansatz für die chemische Homogenisierung des Sputums mit Dithiotreitol („Sputasol“, Fa. Oxoid aus Wesel) erfolgte mit gleichen Volumina (0,2 bis 1,0 ml) des nativen Sputums sowie des Dithiotreitols. Damit entstand eine Verdünnung von 1:2. Die Mischung wurde 30 s mit dem Vortex (Mischgerät) geschüttelt und vor der weiteren Verarbeitung eine Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen (21,22).

Um das teilweise hochvisköse Sputum leichter verarbeiten zu können wurde die chemische Homogenisierung verwendet.

Die Herstellung der Verdünnungsreihe erfolgte mit 0,1 ml Sputum-Sputasol-Gemisch + 9,9 ml 0,9 % NaCl-Lösung, entsprechend einer Verdünnung von $1:2 \times 10^2$ (V1). Demnach entsprechen 0,1 ml V1 + 9,9 ml 0,9 % NaCl-Lösung einer Verdünnung von $1:2 \times 10^4$ (V2) und 0,1 ml V2 + 9,9 ml 0,9 % NaCl-Lösung einer Verdünnung von $1:2 \times 10^6$ (V3).

Je 0,02 ml des Sputum-Sputasol-Gemisches (1:2), bzw. je 0,1 ml der Verdünnungsstufen V1 bis V3 werden auf je eine Endo-Agarplatte mit dem Glasspatel ausgespatelt und 48 Stunden bei 36°C bebrütet.

Die Identifikation der Pseudomonaden erfolgt über Kolonienmorphologie, Grampräparate, sowie Zusatztests (Oxidase, β -Hämolyse auf Blutplatten, API 20NE).

Die Bakterienkolonien wurden auf der Platte mit der höchsten Verdünnungsstufe ausgezählt, auf der die Kolonien einzeln liegend noch auszählbar waren. Um die Kolonienzahl pro ml Sputum zu bekommen, mußte die ausgezählte Anzahl mit einem Faktor entsprechend der Verdünnungsstufe multipliziert werden, hierzu folgende Tabelle.

Verdünnungsstufe	Faktor
1:2	10^2
$1:2 \times 10^2$	2×10^3
$1:2 \times 10^4$	2×10^5
$1:2 \times 10^6$	2×10^7

Tabelle 3 Zuordnung zw. Verdünnungsstufe und Faktor

2.3.4 Inter-individuelle-Kontrolle

Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen, wurde eine inter-individuelle-Kontrolle durchgeführt. Dazu wurde von neun Patienten ausreichend Sputum gewonnen, um fünf parallele Kulturen anzusetzen, mit der Fragestellung, wie erheblich die Streuung innerhalb der Ansätze ist.

Weiterhin wurde das Wachstumsverhalten der Pseudomonaden unter dem Einfluß von Sputasol mit dem nativen Ansatz verglichen.

2.4 Dokumentation

Die Patientendaten wurden mit einer Patientenidentifikationsnummer anonymisiert, auf Dokumentationsbögen dokumentiert und in einer Oracle Datenbank erfaßt.

2.5 Statistik

Eine Auswertung erfolgte zwischen Therapie A und -B, zwischen Therapie B und -C, sowie eine Auswertung zwischen Therapie A, -B und -C.

Es wurden folgende Parameter statistisch ausgewertet:

- ◆ Lungenfunktion
- ◆ LSG, BMI
- ◆ Leukozyten
- ◆ CRP
- ◆ IgG
- ◆ Pseudomonadenzahl (Gesamtkeimzahl / ml)

Die genannten Parameter wurden vor der Therapie (Tag 1), nach der Therapie (Tag 14), sowie bei der Nachuntersuchung (Tag 35) bestimmt.

Die statistische Auswertung abhängiger Stichproben erfolgte bei Normalverteilungen mit Hilfe des Student-t-Tests. Bei nicht-normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben (Paardifferenztest) angewandt. Die Auswertung zwischen Tag 1, -14 und -35 erfolgte mittels Multivarianzanalyse. Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgesetzt.

3 Ergebnis

3.1 Patientenauswahl

Mit einer Gesamtzahl von $n = 89$ Patienten aus 5 verschiedenen Zentren haben wir $n = 193$ i.v.-antibiotische Zyklen in einem Zeitraum von 23 Monaten durchgeführt. Dabei entfielen 38 antibiotische Therapiezyklen auf Gruppe A, 66 Zyklen auf Gruppe B und 65 auf Gruppe C. Alle drei Therapieformen durchlaufen haben 25 Patienten. Wegen resistenter Pseudomonasstämmen mußten 7 Patienten, die mit Behandlung A, B oder C angefangen hatten, von Ceftazidim auf Meropenem umgestellt werden. Aufgrund bereits bestehender Resistenzen haben 9 Patienten ausschließlich eine der Alternativtherapien erhalten.

Spiegelkontrollen von Tobramycin erfolgten am Tag 3 und erbrachten bei allen Patienten immer Werte $< 2 \mu\text{g/ml}$, so daß keine Dosisanpassungen notwendig waren.

Die hier vorgestellten Ergebnisse resultieren aus dem Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B (30 Patienten mit vollständigem Crossover), aus dem Vergleich zwischen Gruppe B und Gruppe C (56 Patienten mit vollständigem Crossover) sowie aus dem Vergleich zwischen Gruppe A, Gruppe B und Gruppe C (25 Patienten mit vollständigem Cross-over).

Die Abstände zwischen den einzelnen Zyklen betragen im Mittel 5,83 Monate. Der kürzeste Abstand war 2, der längste 20 Monate.

3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung in den Gruppen

Da die Patientenauswahl aufgrund der chronischen Pseudomonasbesiedlung erfolgte, und das Alter nicht als Auswahlkriterium herangezogen wurde, lag das Alter der Patienten zwischen 1,6 und 37 Jahren. Das durchschnittliche Alter in Gruppe A betrug 11,8 Jahre, in Gruppe B 13,9 Jahre, und in Gruppe C 14,4 Jahre. In Gruppe A war der älteste Patient 18,8 Jahre, der jüngste 1,7 Jahre alt, die Standardabweichung betrug $\pm 3,8$. In Gruppe B war der älteste Patient 37,3 Jahre, der jüngste 1,9 Jahre alt. Die Standardabweichung betrug $\pm 6,6$. In Gruppe C war der älteste Patient 36,9 Jahre, der jüngste 5,7 Jahre alt, die Standardabweichung betrug $\pm 6,4$ Jahre. Gruppe A war signifikant jünger als Gruppe C ($p = 0,03$).

In Gruppe A fanden sich 12 weibliche und 26 männliche Patienten, in Gruppe B 31 weibliche und 37 männliche Patienten, in Gruppe C 29 weibliche und 37 männliche Patienten.

3.3 Keimspektrum der Tübinger Patienten im Juli 1999

Von den zu diesem Zeitpunkt 115 Patienten der Tübinger CF-Ambulanz lagen bis zum 31.07.1999 von 106 Patienten mikrobiologische Befunde vor. Bei 75 Patienten wurde unter anderem die übliche Standortflora des Rachenraums gefunden, bei 39 Patienten *Pseudomonas aeruginosa*, davon bei 21 Patienten mucoide Stämme, bei 28 der Patienten mehr als ein Phänotyp, bei einem der Patienten sogar fünf verschiedene Phänotypen. In 3 Fällen fanden sich *Pseudomonas species* d.h. nicht näher spezifizierbare Pseudomonadenstämme. Bei zwei der Patienten fand sich *Burkholderia cepacia*. Bei 32 Patienten fand sich *Staphylokokkus aureus*, sowie methicillinresistenter *Staphylokokkus aureus* (MRSA) bei zwei Patienten und *Stenotrophomonas maltophilia* bei 3 Patienten. Als weitere pathogene Keime fanden sich *Hämophilus influenzae* in 13 Fällen und *Hämophilus parainfluenzae* in 7 Fällen. *Candida albicans* und andere Sproßpilze wurden bei 39 Patienten gefunden, *Aspergillus fumigatus* bei 15 Patienten und einmalig auch Fadenpilze. Als übrige Keime fanden sich *Proteus mirabilis* in 3 Fällen, Enterobacteriaceen in 2 Fällen und Streptokokken der Serogruppe A in 4 Fällen. *Streptokokkus pneumoniae* sowie *Streptokokkus sciuri* fanden sich in jeweils einem Fall. *Escherichia coli* fand sich bei 6 Patienten, *Alcaligenes xylooxidans* bei 2 Patienten. Einmalig fanden sich Flavobakterien. In zwei Fällen fanden sich nicht näher zu spezifizierende gramnegative Stäbchen.

3.4 Vergleich von Nativ- mit Sputasolansätzen

Es wurden 26 Parallelansätze daraufhin verglichen, ob die Vorbehandlung mit Sputasol Einfluß auf das Wachstumsverhalten der Pseudomonaden hat. Nach den Durchschnittswerten von $\log 7,69$ KBE/ml Sputum für den Nativansatz bzw. $\log 7,43$ KBE/ml Sputum für den Sputasolansatz zu urteilen, muß davon ausgegangen werden, daß Sputasol geringfügig wachstumshemmende Eigenschaften aufweist. Diese sind jedoch statistisch nicht signifikant. Die Vorteile der Vorbehandlung wiegen diesen möglichen Nachteil auf.

Die Sputen der Studienpatienten wurden daraufhin mit Sputasol vorbehandelt um sie besser verarbeiten zu können.

3.5 Vergleich zwischen Gruppe A, B und C

3.5.1 Ausgangssituation

Nähere Informationen zu der einzelnen Parametern zum Zeitpunkt der Ausgangssituation sind in Tabelle am Ende dieses Kapitels zu finden. 25 Patienten haben alle drei Therapieformen durchlaufen. In dieser Untergruppe war an Tag 1 der jüngste Patient 5,4 Jahre alt (B), der älteste 18,8 Jahre alt (C). Von den 25 Patienten waren 9 weiblich.

Nahezu alle Patienten hatten vor Beginn der Therapie eine leichte Einschränkung ihrer Lungenfunktion. Die FEV 1-Werte an Tag 1 lagen im Mittel zwischen 77,2 % (B) und 82,2 % (C) des zu erwartenden Wertes. Ein Patient fiel mit Werten zwischen 17 und 20 % FEV 1 am Tag 1 auffällig aus dem Rahmen.

Hinsichtlich des Gewichtszustandes lagen alle minderjährigen Patienten am Tag 1 im Normbereich des Längensollgewichtes mit Mittelwerten zwischen 96,9 % und 97,6 % des zu erwartenden Wertes. Die Standardabweichung lag zwischen $\pm 6,6$ (B) und $\pm 8,9$ (C), der niedrigste Wert für Tag 1 betrug 83 % (C) und lag damit knapp unterhalb der Grenze zum Normalen. Der höchste Wert betrug 118 % (B). Der einzige erwachsene Patient war mit einem BMI von 15,9 bis 16,4 an Tag 1 untergewichtig.

Vor Beginn der Therapie lagen die Leukozytenwerte im Mittel zwischen $8,4 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (C) und $9,9 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (B). Die Standardabweichungen für Tag 1 lagen zwischen $\pm 2,6 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (C) und $\pm 4,7 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (B). Der niedrigste Wert lag bei $4,6 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (B), der höchste bei $26,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (B). In Gruppe A und B hatten jeweils drei Patienten erhöhte Leukozytenwerte, in Gruppe C lediglich einer.

Das CRP war zu Beginn der Therapie bei dem überwiegenden Teil der Patienten im Normbereich oder allenfalls leicht erhöht. Im Mittel lagen die Werte zwischen 0,6 mg/dl (C) und 0,7 mg/dl (A,B) für die Tage 1. Die Standardabweichungen lagen zwischen $\pm 0,2$ mg/dl (C) und $\pm 0,8$ mg/dl (B). Der höchste gemessene Wert lag bei 3,9 mg/dl (B), der niedrigste bei 0,1 mg/dl. In Gruppe A hatten 10, in Gruppe B 6 und in Gruppe C 8 Patienten leicht erhöhte Werte.

Bei dem überwiegenden Teil der Patienten lag das IgG vor Beginn der Therapie im Normbereich. Die Mittelwerte lagen bei allen drei Gruppen bei 12 g/l. Die

Standardabweichungen lagen zwischen ± 4 und ± 5 g/l. Der niedrigste Wert lag bei 4 g/l, der Wert bei 20,5 g/l. In allen Gruppen hatten 5 Patienten erhöhte Werte.

Von 14 bzw. 15 Patienten lagen am Therapiebeginn Werte für die Pseudomonadenquantifizierung vor. Im Mittel lagen die Werte zwischen 3 und 5×10^8 /ml. Der niedrigste gemessene Wert lag bei 0 /ml, der höchste bei 5×10^9 /ml. Die Standardabweichung lag zwischen ± 1 und $\pm 1,4 \times 10^9$ /ml. Bei 8 Patienten gelang der Keimnachweis vor der Therapie nicht.

Wie zu erwarten, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich ihres Ausgangszustandes vorhanden.

	Gruppe A MW Stabw	Gruppe B MW Stabw	Gruppe C MW Stabw	p A vs. B A vs. C B vs. C
FVC % n = 24	85,8 $\pm 20,9$	83,9 $\pm 18,8$ (n = 23)	87,4 $\pm 21,3$	0,86 0,57 0,30
FEV 1 % n = 24	79,5 $\pm 24,7$	77,2 $\pm 21,5$ (n = 23)	82,2 $\pm 25,1$	0,88 0,43 0,20
MEF 25 % n = 24	42,8 $\pm 25,4$	43,7 $\pm 38,6$ (n = 23)	49,9 $\pm 37,8$	0,62 0,16 0,75
LSG % n = 24	97,6 $\pm 8,6$	96,9 $\pm 8,8$	97,0 $\pm 6,9$	0,56 0,54 0,93
Leukozyten g/l n = 25	9262,8 $\pm 3294,7$	9877,6 $\pm 4744,2$	8385,4 $\pm 2554,9$	0,39 0,20 0,07
CRP mg/dl n = 25	0,7 $\pm 0,7$	0,7 $\pm 0,8$	0,6 $\pm 0,2$	0,88 0,26 0,25
IgG mg/dl n = 25	1184,9 $\pm 449,6$	1201,4 $\pm 470,5$	1181,8 $\pm 458,5$	0,72 0,94 0,55
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10) n = 15	3,6 $\pm 4,2$	3,6 $\pm 4,0$	4,2 $\pm 4,0$ (n = 14)	0,32 0,91 0,87

Tabelle 4 Ausgangszustand der drei Gruppen

3.5.2 Veränderungen nach der Therapie (Tag 14)

Die Veränderungen der Parameter im Verlauf der Therapie sind in Tabelle 2 am Ende des Kapitels zu finden.

Lungenfunktion

In Gruppe A kam es zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten, Verbesserung der Lungenfunktion. Zu statistisch signifikanten Verbesserungen der FEV 1 kam es in den Gruppen B und C ($p = 0,007$ für Gruppe B, $p = 0,03$ für Gruppe C). In jeder Gruppe gab es Patienten deren Lungenfunktion sich nicht verbesserte. Beispielsweise waren es bei der FEV 1 in Gruppe A 9, in Gruppe B 5 und in Gruppe C 8 Patienten die nicht profitierten. Allerdings waren in Gruppe A für zwei Patienten keine Vergleichsdaten vorhanden, in Gruppe B und C war dies bei einem Patienten der Fall.

Längensollgewicht

Insgesamt kam es in Gruppe B und C zu signifikanten Verbesserungen des Längensollgewichtes ($p = 0,02$ für Gruppe B, $p = 0,004$ für Gruppe C). In Gruppe A und B kam es bei 8 Patienten zu keiner Verbesserung, in Gruppe C war dies bei 6 Patienten der Fall.

Leukozyten

Bei allen drei Gruppen kam es zu signifikanten bis hochsignifikanten Verbesserungen der Leukozytenzahl unter der Therapie ($p = 0,000009$ für Gruppe A, $p = 0,0001$ für Gruppe B, $p = 0,004$ für Gruppe C).

In Gruppe A kam es bei einem Patienten zu einer Zunahme der Leukozytenzahl unter der Therapie, in Gruppe B waren es zwei und in Gruppe C 5 Patienten.

CRP

Beim CRP zeigten sich kaum Veränderungen durch die Therapie. In Gruppe A kam es bei drei Patienten zu einer leichten Verschlechterung während der Therapie. In Gruppe B und C waren es je zwei Patienten, die nicht profitierten. Insgesamt kam es bei keiner der drei Gruppen zu einer signifikanten Änderung durch die Therapie.

IgG

Bei allen drei Gruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Serum-IgG's unter der Therapie ($p = 0,04$ für Gruppe A, $p = 0,005$ für Gruppe B und $p = 0,002$ für Gruppe C). In Gruppe A kam es bei 6 Patienten zu einem IgG-Anstieg unter der Therapie, in Gruppe B und C war dies bei jeweils 4 Patienten der Fall.

Pseudomonadenquantifizierung

Beim quantitativen Keimnachweis kam es in Gruppe B bei einem Patienten zur Zunahme der Gesamtkeimzahl, in Gruppe C bei drei Patienten. Insgesamt waren in allen drei Gruppen die Änderungen der absoluten Keimzahl unter der Therapie statistisch nicht signifikant.

	Gruppe A MW Stabw (T14-T1)	Gruppe B MW Stabw (T14-T1)	Gruppe C MW Stabw (T14-T1)	p A vs. B A vs. C B vs. C
FVC %	4,58 ±25,99	5,67 ±38,44	2,33 ±8,89	0,89 0,19 0,30
FEV 1 %	5 ±17,12	6,32 ±9,23	3,79 ±9,06	0,26 0,82 0,74
MEF 25 %	12,59 ±31,82	5,05 ±46,87	6,71 ±18,52	0,61 0,42 0,86
LSG %	2,04 ±3,1	1,92 ±3,87	0,63 ±2,5	0,06 0,08 0,86
Leukozyten g/l	-2278 ±2023	-3150 ±3445	-1736 ±2715	0,27 0,45 0,13
CRP mg/dl	-0,16 ±0,61	-0,18 ±0,74	-0,04 ±0,22	0,91 0,31 0,37
IgG mg/dl	-64,13 ±143,98	-113,13 ±180,62	-81,04 ±118,49	0,30 0,57 0,20
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10)	-2,63 ±3,88	-2,33 ±3,61	-2,63 ±4,21	0,84 0,49 0,65

Tabelle 5 Veränderungen direkt nach der Therapie

3.5.3 Vergleich der Nachuntersuchung (Tag 35) mit den Ausgangswerten (Tag 1) und den Werten direkt nach der Therapie (Tag 14)

Die Daten zu den jeweiligen Parametern sind in Tabelle 3 am Ende dieses Kapitels zu finden. Im Vergleich der Werte an Tag 35 mit den Werten direkt nach Therapieende (Tag 14) kam es bei der FEV 1 in Gruppe A bei 10 Patienten zu einer Verschlechterung, in Gruppe B bei 7 und in Gruppe C bei 14 Patienten. Diese Veränderungen waren in keiner Gruppe statistisch signifikant.

Gegenüber ihrer Ausgangssituation (Tag 1) hatten sich in Gruppe A 8 Patienten, in Gruppe B 6 Patienten und in Gruppe C 10 Patienten verschlechtert. Alle anderen hatten somit über das Therapieende hinaus bis zum Nachuntersuchungstermin (Tag 35) profitiert. Signifikant war diese anhaltende Verbesserung nur in Gruppe B ($p=0,02$).

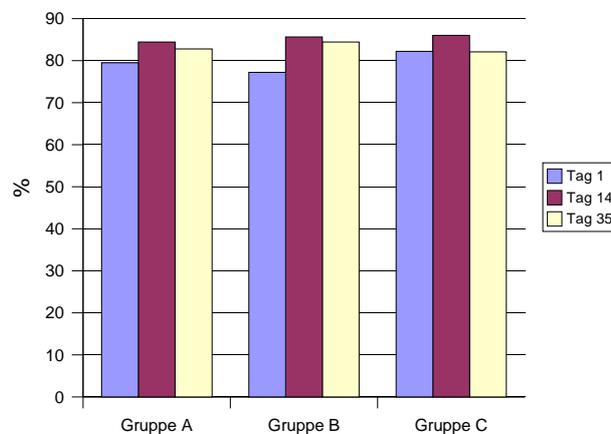


Abbildung 2 Mittelwerte der FEV 1

Beim Längensollgewicht ergaben sich keine signifikanten Änderungen beim Vergleich der Nachuntersuchung mit der Ausgangssituation und der Situation direkt nach Therapieende. Der positive Effekt der Gewichtsveränderung hat also über das Therapieende hinaus angehalten. Trotzdem kam es in Gruppe A bei 10 Patienten zu einer Verschlechterung gegenüber der Ausgangssituation, in Gruppe B waren das bei 7 Patienten der Fall und in Gruppe C bei 8.

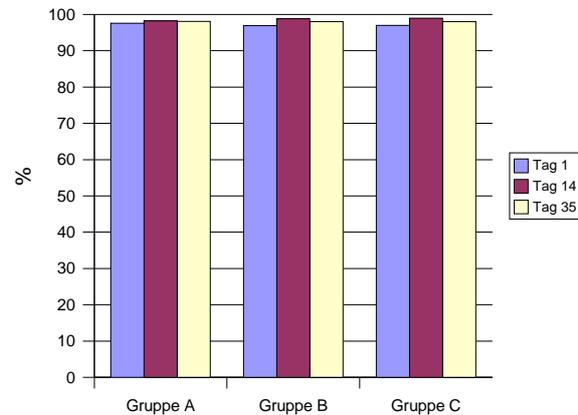


Abbildung 3 Mittelwerte des Längensollgewichts

Bei den Leukozyten näherten sich die Werte bei der Nachuntersuchung wieder an die Ausgangssituation an. Der zunächst deutliche positive Effekt war also nicht langanhaltend. In Gruppe A hatten sich 10 Patienten gegenüber der Ausgangssituation sogar verschlechtert, in Gruppe B ebenfalls 10 und in Gruppe C waren es 8 Patienten.

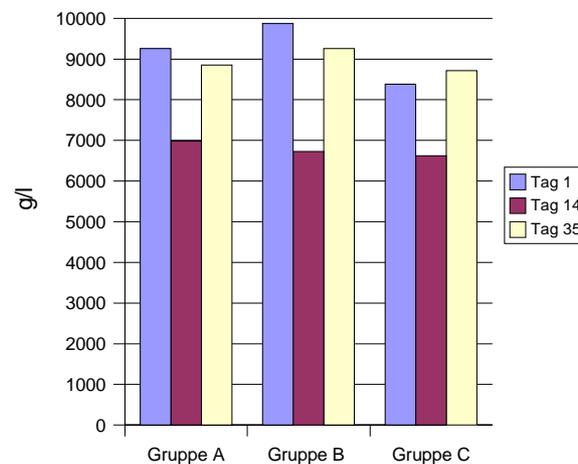


Abbildung 4 Mittelwerte der Leukozyten

Beim CRP ergaben sich in keiner Gruppe signifikante Änderungen. In Gruppe A hatten sich 2 Patienten gegenüber der Ausgangssituation verschlechtert, in Gruppe B und C waren es jeweils 2 Patienten.

Tendenziell lagen die IgG-Werte bei der Nachuntersuchung unter den Ausgangswerten. (Siehe auch Abbildung 3). Signifikant waren diese Verbesserungen nur in Gruppe B ($p=0,02$).

In Gruppe A hatten sich 10 Patienten verschlechtert, in Gruppe B 8 und in Gruppe C 3 Patienten.

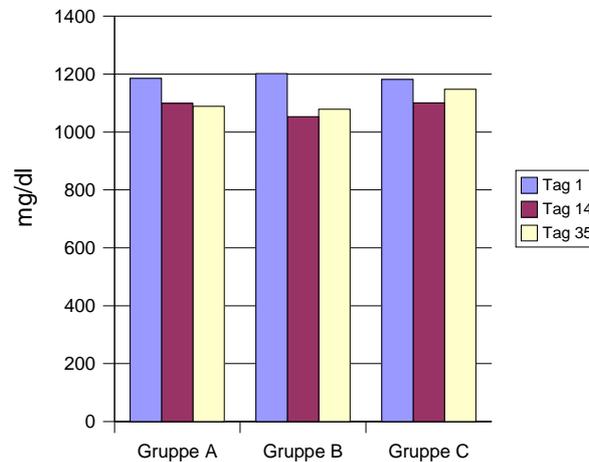


Abbildung 5 Mittelwerte der IgG

Bei der Pseudomonadenquantifizierung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Nachuntersuchung mit den Ausgangswerten und den Werten direkt nach der Therapie. Tendenziell waren auch hier die Werte von Tag 14 geringer als an Tag 1 und Tag 35. Auffällig ist hier die rasche Rückkehr der Keimzahlen auf das ursprüngliche Niveau oder sogar darüberhinaus. (Siehe auch Abbildung 5). Aufgrund der großen Streubreite der Werte ist eine Interpretation problematisch. Eine höhere Keimbesiedlung als zu Therapiebeginn hatten in Gruppe A 2 Patienten, in Gruppe B 2 Patienten, und in Gruppe C 6 Patienten. Es lagen nicht für alle Patienten Vergleichswerte vor.

Zur besseren Darstellbarkeit sind in den Tabellen und Diagrammen die Werte in logarithmischer Form angegeben. Aufgrund des fehlenden Nullpunktes bei der logarithmischen Darstellung wurde bei kompletter Eradikation von *Pseudomonas aeruginosa* der Nullpunkt bei 0,00E+00 angegeben.

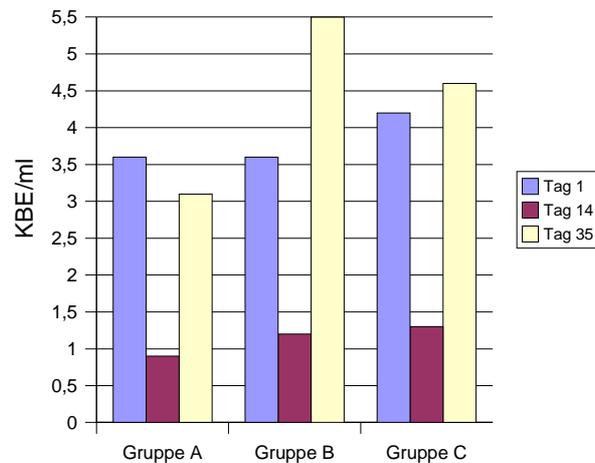


Abbildung 6 Mittelwerte der Pseudomonaden

	Veränderungen zw. Tag 14 und -35 (Therapieende-Nachuntersuchung)				Veränderungen zw. Tag 1 und -35 (Ausgangswerte-Nachuntersuchung)			
	A MW Stabw	B MW Stabw	C MW Stabw	p A vs. B A vs. C B vs. C	A MW Stabw	B MW Stabw	C MW Stabw	p A vs. B A vs. C B vs. C
FVC %	0,40 ±10,03	-1,39 ±8,15	0,52 ±7,46	0,96 0,55 0,50	-2,09 ±11,08	-4,48 ±6,58	-2,70 ±8,97	0,45 0,98 0,83
FEV 1 %	2,55 ±13,5	0,11 ±9,32	4,17 ±10,72	0,79 0,65 0,35	-2,14 ±11,69	-6,62 ±9,22	-0,30 ±12,11	0,17 0,71 0,15
MEF 25 %	4,84 ±22,07	-2,18 ±22,88	12,87 ±19,74	0,19 0,23 0,04	-7,33 ±31,33	-7,2 ±19,34	6,22 ±21,43	0,98 0,20 0,08
LSG %	0,65 ±3,01	0,83 ±3,3	1,17 ±3,3	0,85 0,38 0,41	0,04 3,62	-1,13 ±4,35	-0,79 ±0,90	0,28 0,58 0,61
Leukozyten g/l	-1505 ±3297	-2625 ±2533	-2057 ±2853	0,19 0,55 0,58	86,96 ±2140	626,96 ±3888	-478 ±3869	0,61 0,99 0,20
CRP mg/dl	-0,01 ±0,12	0,00 ±0,09	-0,11 ±0,52	0,62 0,87 0,86	-0,07 ±0,42	0,07 ±0,34	0,05 ±0,23	0,88 0,54 0,52
IgG mg/dl	12,50 ±199,52	54,71 ±469,44	-38,37 ±139,37	0,64 0,38 0,50	76,55 ±208,99	155,27 ±483,96	50,96 ±145,07	0,49 0,79 0,37
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10)	-1,70 ±3,15	-3,50 ±4,61	-3,03 ±3,20	0,17 0,13 0,80	3,09 ±4,29	4,94 ±4,24	4,62 ±3,85	0,41 0,06 0,06

Tabelle 6 Vergleich der Nachuntersuchung mit den anderen Untersuchungszeitpunkten

3.6 Vergleich der Gruppen A und B

3.6.1 Ausgangssituation

Nähere Informationen zu der einzelnen Parametern zum Zeitpunkt der Ausgangssituation sind in Tabelle 1 am Ende des Kapitels zu finden.

Die Therapien A und B haben 30 Patienten durchgeführt. In diesen Gruppen war der jüngste Patient an Tag 1 1,7 Jahre alt und der älteste 18,8 Jahre alt. Beide Patienten gehörten Gruppe A an. Von den 30 Patienten waren 10 weiblich.

Alle Patienten hatten vor Therapiebeginn eine normale bzw. leicht- bis mittelgradige Einschränkung ihrer Lungenfunktion. Ein Patient der Gruppe A fiel mit einer FEV 1 von 17 % des zu erwartenden Wertes auffällig aus dem Rahmen. Der gleiche Patient erreichte bei Therapie B 20 % des zu erwartenden Wertes. Im Mittel lagen die Werte für die FEV 1 in Gruppe A bei 80,8 % und in Gruppe B bei 78,2 % des zu erwartenden Wertes.

Das Längensollgewicht lag vor Therapiebeginn bei keinem der Patienten unter 85 %. Im Mittel lagen die Werte in Gruppe A bei 98,0 % und in Gruppe B bei 97,7 %. Die Standardabweichungen lagen bei $\pm 8,3$ für Gruppe A und $\pm 8,5$ für Gruppe B. Der erwachsene Patient war mit einem BMI von 16,3 bzw. 15,9 untergewichtig.

Vor Therapiebeginn hatten in beiden Gruppen je drei Patienten erhöhte Leukozytenwerte. Der Mittelwert und die Standardabweichung lagen für Gruppe A bei 9908,3 g/l und $\pm 4389,2$. In Gruppe B lagen diese Werte bei 7049,3 g/l und $\pm 2130,3$. Das CRP war in Gruppe A bei 11 Patienten erhöht und in Gruppe B bei 6 Patienten. Das IgG war in beiden Gruppen bei 6 Patienten erhöht. Ebenso waren in beiden Gruppen bei 2 Patienten alle drei Entzündungsparameter erhöht.

Zu Therapiebeginn lagen von 16 Patienten der Gruppe A und 15 der Gruppe B Sputumproben vor. Bei 8 (A) bzw. 7 (B) Patienten waren zu Therapiebeginn keine Pseudomonaden im Sputum nachzuweisen.

	Gruppe A MW Stabw	Gruppe B MW Stabw	p A vs. B
FVC % A: n = 28; B: n = 26	85,6 ±19,7	85,0 ±18,2	1,0
FEV 1 % A: n = 28; B: n = 26	80,8 ±23,7	78,5 ±21,7	0,8
MEF 25 % A: n = 28; B: n = 26	47,9 ±34,0	44,7 ±39,4	1,0
LSG % n = 29	98,0 ±8,3	97,7 ±8,5	0,8
Leukozyten g/l n = 30	9908,3 ±4389,2	7049,3 ±2130,3	0,2
CRP mg/dl n = 30	0,7 ±0,6	0,7 ±0,7	0,9
IgG mg/dl n = 30	1127,7 ±430,3	1145,7 ±446,8	0,6
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10) A: n = 16; B: n = 15	3,9 ±4,3	3,6 ±4,0	0,3

Tabelle 7 Ausgangssituation der Gruppen A und B

3.6.2 Veränderungen nach der Therapie (Tag 14)

Die Daten zu den jeweiligen Parametern sind in Tabelle 5 am Ende dieses Kapitels zu finden.

Lungenfunktion

In Gruppe B kam es unter der Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der FEV1 % mit $p = 0,02$. Bei allen anderen Parametern waren die Änderungen statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen profitierten 6 Patienten nicht im Hinblick auf ihre Lungenfunktion (FVC, FEV 1 und MEF).

Gewichtsentwicklung

Beim Längensollgewicht kam es in keiner Gruppe zu signifikanten Änderungen unter der Therapie. In Gruppe A profitierten 10 Patienten nicht im Hinblick auf ihr Längensollgewicht, in Gruppe B waren es 12. Erwachsene Patienten profitierten nur von Therapie A.

Leukozyten

In beiden Gruppen kam es zu hochsignifikanten Verbesserungen der Leukozytenwerte (Gruppe A: $p = 0,00001$; Gruppe B: $p = 0,00006$). In Gruppe A kam es bei 2 Patienten zu

einen Anstieg der Leukozytenwerte unter der Therapie, in Gruppe B war dies bei 4 Patienten der Fall.

CRP

Beim CRP ergaben sich keine signifikanten Änderungen durch die Therapie. In beiden Gruppen kam es bei drei Patienten zu einem Anstieg des CRP während der Therapie.

IgG

In beiden Gruppen kam es zu signifikanten Verbesserungen des Serum-IgG's während der Therapie (Gruppe A: $p = 0,05$; Gruppe B: $p = 0,02$). Zu einem Anstieg des IgG kam es in Gruppe A bei 9 und in Gruppe B bei 4 Patienten.

Pseudomonadenquantifizierung

Beim quantitativen Keimnachweis kam es in beiden Gruppen zu signifikanten Verbesserungen unter der Therapie (Gruppe A: $p = 0,04$; Gruppe B: $p = 0,03$). In Gruppe A kam es bei einem Patienten zu einer Zunahme der Keimzahl und in Gruppe B bei zwei.

	Gruppe A MW Stabw (T14-T1)	Gruppe B MW Stabw (T14-T1)	p A vs. B
FVC %	2,2 ±12,6	2,5 ±7,1	0,7
FEV 1 %	4,7 ±16,7	5,2 ±9,7	0,6
MEF 25 %	11,3 ±33,7	4,2 ±22,4	0,6
LSG %	0,6 ±4,3	1,6 ±3,7	0,3
Leukozyten g/l	-2021,7 ±2122,9	-2860,7 ±3342,2	0,2
CRP mg/dl	-0,1 ±0,6	-0,1 ±0,7	0,9
IgG mg/dl	-81,2 ±198,3	-115,6 ±241,6	0,38
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10)	-2,5 ±3,8	-3,7 ±5,3	0,6

Tabelle 8 Veränderungen zw. Tag 1 und Tag 14 direkt nach der Therapie

3.6.3 Vergleich der Nachuntersuchung (Tag 35) mit den Ausgangswerten (Tag 1) und den Werten direkt nach der Therapie (Tag 14)

Die Veränderungen der Parameter im Verlauf der Therapie sind im Einzelnen in Tabelle 6 am Ende dieses Kapitels zu finden.

Mehrheitlich profitierten die Patienten auch über das Therapieende hinaus, wie auch Abbildung 7 zeigt. Statistisch signifikant waren diese Änderungen nur in Gruppe B bei der FVC ($p = 0,03$) und FEV 1 ($p = 0,03$).

9 Patienten aus Gruppe A profitierten nicht bis zum Nachuntersuchungszeitpunkt. Bei Ihnen waren die Werte an Tag 35 schlechter als die Werte direkt nach der Therapie. Bei 5 Patienten waren die Werte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung schlechter als die Ausgangswerte.

In Gruppe B verschlechterten sich 7 Patienten im Vergleich der Nachuntersuchung mit den Werten direkt nach der Therapie. Bei 6 Patienten waren die Werte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung schlechter als ihre Ausgangswerte.

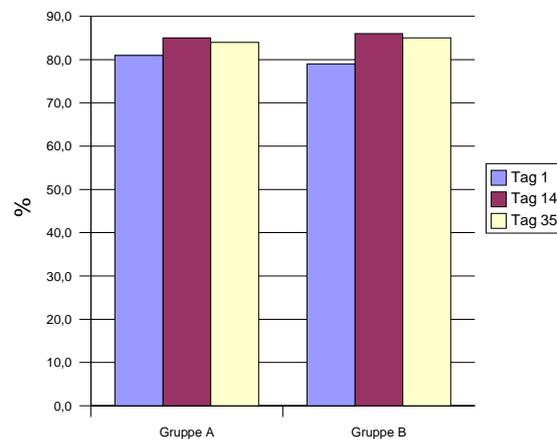


Abbildung 7 Mittelwerte der FEV 1

Die Veränderungen des Längensollgewichtes waren über den gesamten Zeitraum hinweg in beiden Gruppen geringfügig. Mehrheitlich kam es zu einer leichten Verbesserung der Gewichtsentwicklung, siehe auch Abbildung 6.

Allerdings kam es im Vergleich der Werte der Nachuntersuchung mit den Werten direkt nach der Therapie in Gruppe A bei 13 Patienten zu einer Verschlechterung. Im Vergleich mit den

Ausgangswerten kam es bei 10 Patienten zu einer Verschlechterung. Alle anderen Patienten profitierten längerfristig. In Gruppe B kam es im Vergleich der Werte der Nachuntersuchung mit den Werten direkt nach der Therapie bei 14 Patienten zu einer Verschlechterung. Im Vergleich mit den Ausgangswerten waren es 10 Patienten, bei denen es zu einer Verschlechterung kam.

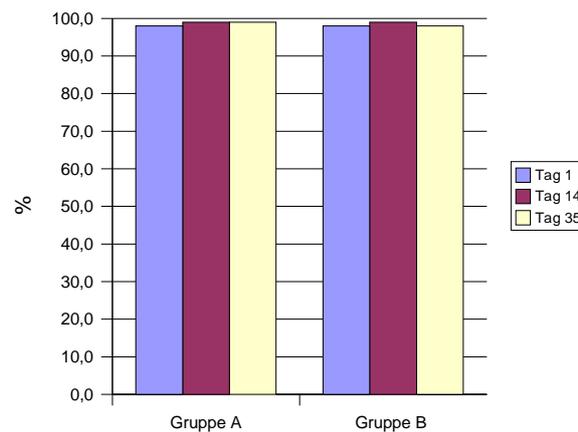


Abbildung 8 Mittelwerte des Längensollgewichts

In der Nachuntersuchung zeigte sich bei der Leukozytenzahl eine rasche Annäherung der Werte an die Ausgangssituation, d.h. die deutlichen Verbesserungen unter der Therapie hielten nicht lange an, wie auch Abbildung 8 zeigt. Die Unterschiede zwischen Therapieende und Nachuntersuchung waren hochsignifikant ($p = 0,0002$ für Gruppe A, $p = 0,000004$ für Gruppe B), während die Unterschiede zwischen der Ausgangssituation und der Nachuntersuchung nicht signifikant waren.

Die Veränderungen des CRP waren insgesamt geringfügig.

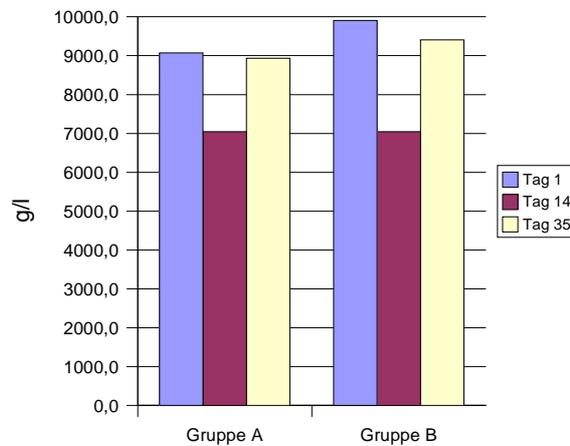


Abbildung 9 Mittelwerte der Leukozytenzahl

Die Verbesserungen der Serum-IgG-Werte hielten tendenziell über das Therapieende hinaus an, wie auch Abbildung 9 zeigt. Signifikant war der Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 35 nur in Gruppe B ($p = 0,02$).

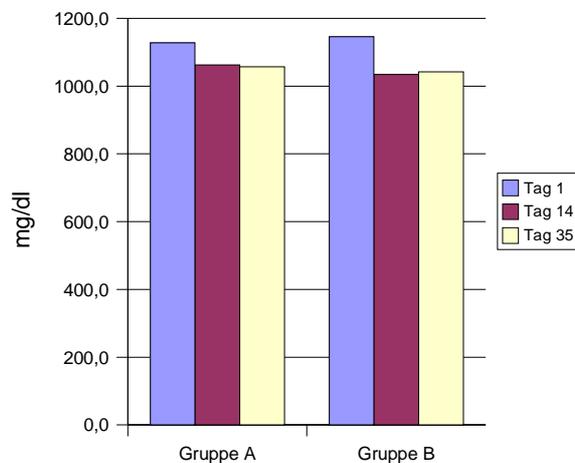


Abbildung 10 Mittelwerte des IgG

In der Entwicklung der absoluten Keimzahlen war eine rasche Annäherung an die Ausgangssituation zu erkennen. Zwischen der Nachuntersuchung und der Ausgangssituation bestand kein signifikanter Unterschied.

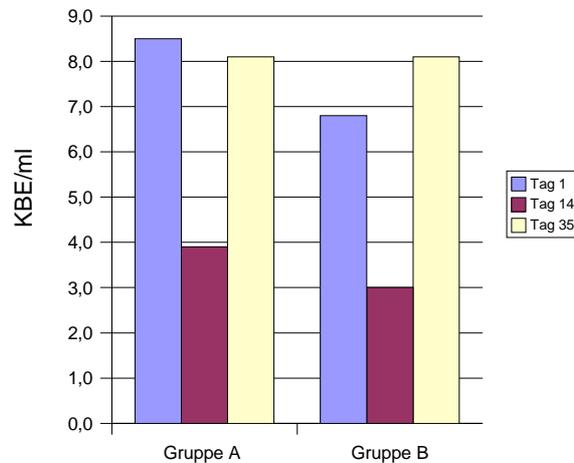


Abbildung 11 Mittelwerte der Pseudomonaden

	Veränderungen zw. Tag 14 und -35 (Therapieende -Nachuntersuchung)			Veränderungen zw. Tag 1 und -35 (Ausgangswerte-Nachuntersuchung)		
	Gruppe A MW Stabw	Gruppe B MW Stabw	p A vs. B	Gruppe A MW Stabw	Gruppe B MW Stabw	p A vs. B
FVC %	0,5 ±9,5	-0,8 ±7,6	0,9	-2,4 ±10,5	-3,2 ±7,2	0,7
FEV 1 %	3,8 ±12,8	-0,1 ±9,2	0,4	-2,8 ±11,4	-5,1 ±11,2	0,2
MEF 25 %	9,5 ±24,7	-4,4 ±21,8	0,03	-2,5 ±33,3	-6,8 ±20,6	0,6
LSG %	0,1 ±5,5	0,9 ±3,2	0,5	-0,5 ±3,7	-0,7 ±4,1	0,8
Leukozyten g/l	-1578,3 ±3135,4	-2504,8 ±2374,3	0,2	731,3 ±4315,8	389,0 ±3747,5	0,7
CRP mg/dl	0,1 ±0,3	-0,1 ±0,4	0,3	0,2 ±0,7	0,1 ±0,9	0,6
IgG mg/dl	-33,4 ±263,5	-28,7 ±158,1	0,7	146,5 ±421,8	74,7 ±164,5	0,3
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10)	-1,7 ±3,2	-4,5 ±3,9	0,2	1,9 ±3,7	0,8 ±1,2	0,2

Tabelle 9 Vergleich der Nachuntersuchung mit den anderen Untersuchungszeitpunkten

3.7 Vergleich der Gruppen B und C

Die Daten zu den jeweiligen Parametern sind in Tabelle 7 am Ende dieses Kapitels zu finden. Sowohl Therapie B als auch Therapie C haben 56 Patienten erhalten. Von diesen Patienten waren 27 weiblich. Der jüngste Patient war an Tag 1 5,4 Jahre und der älteste 37,3 Jahre alt, beide gehörten Gruppe B an.

Zu Beginn der Therapie hatten die meisten Patienten eine leichte- bis mittelgradige Einschränkung ihrer Lungenfunktion. Die Mittelwerte lagen in Gruppe B bei 70,6 % FEV₁, in Gruppe C dagegen bei 72,5 %.

Das Längensollgewicht lag vor der Therapie in Gruppe B bei 4 und in Gruppe C bei 2 Patienten unter 85 %. Im Mittel lagen die Werte bei 94,0 % (B) und 93,3 %. Von den erwachsenen Patienten hatten in Gruppe B zu Therapiebeginn 7 und 6 in Gruppe C einen BMI unter 19 und waren somit untergewichtig. Im Mittel lagen die Werte bei 19,3 (B) bzw. 19,7 (C).

Zu Beginn der Therapie hatten 9 Patienten in Gruppe B erhöhte Leukozytenwerte, in Gruppe C waren es 6 Patienten. Im Mittel lagen die Werte bei 9302 g/l bzw. 9186 g/l.

Das CRP war zu Therapiebeginn in Gruppe B bei 19 und in Gruppe C bei 21 Patienten erhöht. Im Mittel lagen die Werte bei 0,8 (B) bzw. 0,7 (C).

Das IgG war vor Therapiebeginn in Gruppe B bei 16 und in Gruppe C bei 18 Patienten erhöht. Im Mittel lagen die Werte bei 1344,3 mg/dl bzw. 1358,9 mg/dl.

Vor Therapiebeginn lagen von 43 (B) bzw. 41 (C) Patienten Sputumproben vor. In 12 (B) bzw. 9 (C) Fällen waren vor der Therapie keine Pseudomonaden im Sputum nachweisbar.

Gruppenunterschiede fanden sich nicht.

	Gruppe B MW Stabw	Gruppe C MW Stabw	p B vs. C
FVC % B: n = 54; C: n = 55	76,6 ±19,8	77,2 ±21,4	0,96
FEV 1 % B: n = 54; C: n = 55	70,6 ±22,0	72,5 ±24,5	0,56
MEF 25 % B: n = 54; C: n = 55	41,8 ±35,5	45,2 ±34,0	0,45
LSG % B: n = 45; C: n = 46	94,0 ±8,7	94,3 ±7,9	0,48
BMI B: n = 11; C: n = 10	19,3 ±2,5	19,7 ±2,5	0,32
Leukozyten g/l n = 56	9302 ±4158	9186 ±3031	0,82
CRP mg/dl B: n = 55; C: n = 56	0,8 ±0,9	0,7 ±0,4	0,3
IgG mg/dl B: n = 54; C: n = 56	1358,9 ±452,9	1344,3 ±467,2	0,24
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10) B: n = 41; C: n = 34	5,0 ±3,3	2,5 ±3,2	0,62

Tabelle 10 Ausgangssituation der Gruppen B und C

3.7.1 Veränderungen nach der Therapie (Tag 14)

Die Veränderungen der einzelnen Parameter sind in Tabelle 8 am Ende dieses Kapitels zu finden.

Lungenfunktion

In Gruppe B und C kam es unter der Therapie zu signifikanten bis hochsignifikanten Verbesserungen der FVC $p = 0,024$ (B) $p = 0,0013$ (C) und der FEV 1 $p = 0,0010$ (B), $p = 0,0003$ (C). In Gruppe B verschlechterten sich 9 Patienten im Vergleich zur Ausgangssituation in allen drei erfaßten Parametern, in Gruppe C waren es 8 Patienten.

Gewichtsentwicklung

In beiden Gruppen kam es zu signifikanten Verbesserungen des Längensollgewichtes $p = 0,001$ (B), $p = 0,00005$ (C). Aus beiden Gruppen verschlechterten sich 8 Patienten im Hinblick auf ihre Ausgangssituation.

Bei den erwachsenen Patienten waren die Änderungen des BMI nicht statistisch signifikant. Im Hinblick auf die Ausgangssituation verschlechterten sich in Gruppe B 4 und in Gruppe C 2 Patienten.

Leukozyten

In beiden Gruppen kam es zu hochsignifikanten Verbesserungen der Leukozytenwerte $p = 0,0004$ (B) bzw. $p = 0,000001$ (C). In Gruppe B kam es bei 13 Patienten zu einem Anstieg der Leukozytenwerte unter der Therapie, in Gruppe C waren es 9 Patienten.

CRP

Auch beim CRP kam es zu signifikanten Verbesserungen unter der Therapie, $p = 0,04$ (B) $p = 0,008$ (C). In Gruppe B verschlechterten sich 6 Patienten, in Gruppe C waren es 4 Patienten.

IgG

Beim IgG kam es nur in Gruppe B zu signifikanten Verbesserungen unter der Therapie ($p = 0,0006$). In Gruppe C waren die Änderungen nicht signifikant ($p = 0,06$). Bei jeweils 14 Patienten kam es während der Therapie zu einer IgG-Erhöhung. Bei keinem Patienten stiegen alle drei Entzündungsparameter an.

Pseudomonadenquantifizierung

In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme der Pseudomonaden im Sputum. In Gruppe B kam es bei zwei Patienten zu einem Anstieg der Pseudomonadenzahl, in Gruppe C waren es 4 Patienten.

Signifikante Unterschiede zwischen Therapie B und C traten bei keinem der untersuchten Parameter auf.

	Gruppe B MW Stabw (T14-T1)	Gruppe C MW Stabw (T14-T1)	p B vs. C
FVC %	3,4 ±10,3	5,0 ±10,8	0,26
FEV 1 %	5,2 ±10,5	5,6 ±10,5	0,61
MEF 25 %	4,2 ±21,1	4,6 ±17,1	0,69
LSG %	2 ±4	1,9 ±2,9	0,91
BMI	0,1 ±0,3	0,1 ±0,2	0,51
Leukozyten g/l	-2209 ±3710	-2216 ±2689	0,98
CRP mg/dl	-0,2 ±0,7	-0,2 ±0,4	0,64
IgG mg/dl	-112 ±237	-61,8 ±217,4	0,12
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10)	-4,8 ±3,7	-4,6 ±3,6	0,55

Tabelle 11 Veränderungen direkt nach der Therapie (Tag 1 zu Tag 14)

3.7.2 Vergleich der Nachuntersuchung (Tag 35) mit den Werten direkt nach der Therapie (Tag 14) und den Ausgangswerten (Tag 1)

Die Veränderungen der Parameter im Verlauf der Therapie sind im Einzelnen in Tabelle 9 am Ende dieses Kapitels zu finden.

Mehrheitlich profitierten die Patienten auch über das Therapieende (Tag 35) hinaus von der Verbesserung ihrer Lungenfunktion. Signifikant waren diese Änderungen im Vergleich der Ausgangswerte (Tag 1) mit den Werten der Nachuntersuchung (Tag 35) in Gruppe B bei der FEV 1 ($p = 0,05$) und in Gruppe C bei der FVC ($p = 0,0008$). (Siehe auch Abbildungen 12 und 13). Verglichen mit den Werten bei Therapieende verschlechterten sich in Gruppe B 17 Patienten und in Gruppe C 18 am Nachuntersuchungszeitpunkt. Verglichen mit den Ausgangswerten verschlechterten sich in Gruppe B und C jeweils 10 Patienten.

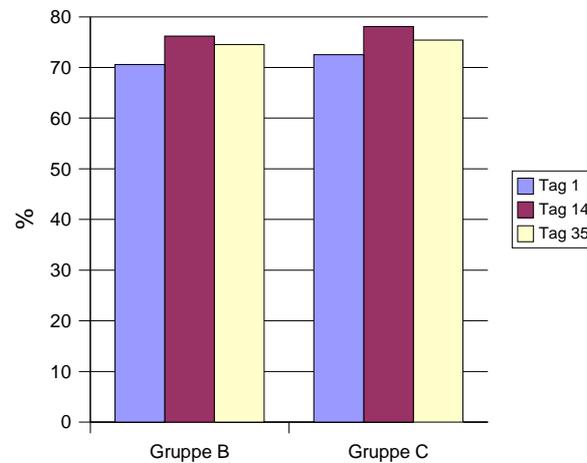


Abbildung 12 Mittelwerte der FEV 1

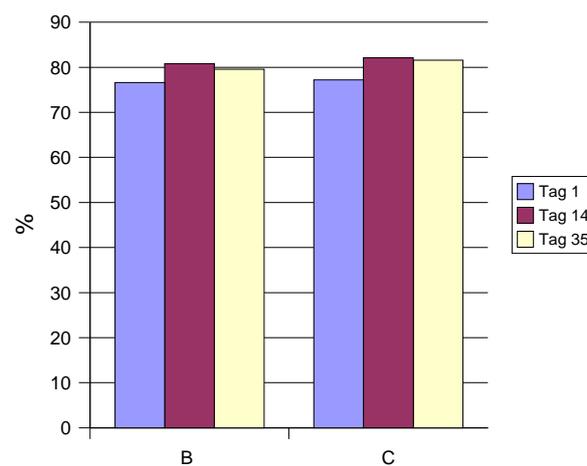


Abbildung 13 Mittelwerte der FVC

Bei den erwachsenen Patienten waren die Änderungen des Gewichtes während des gesamten Zeitraums eher geringfügig, siehe auch Abbildung 14.

Bei den Kindern zeigte sich tendenziell, daß die erreichten Verbesserungen auch über das Therapieende hinaus anhalten, siehe auch Abbildung 15. Signifikant war dies nur in Gruppe B beim Vergleich der Nachuntersuchung mit den Ausgangswerten ($p = 0,0004$).

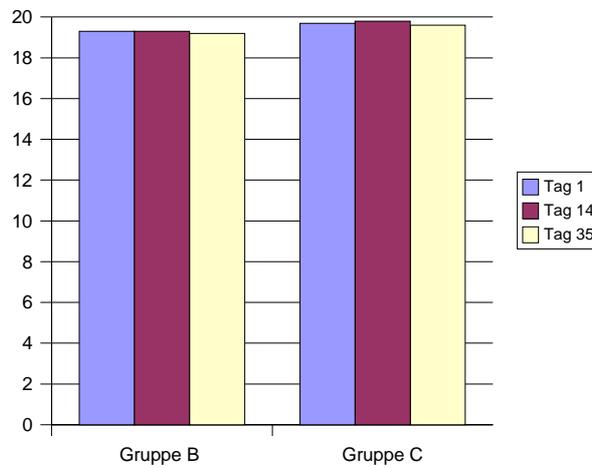


Abbildung 14 Mittelwerte des BMI

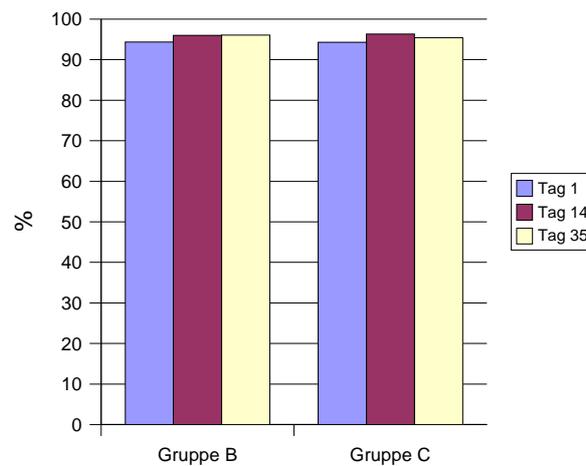


Abbildung 15 Mittelwerte des Längensollgewichts

Wie bereits in den vorigen Kapiteln beschrieben zeigte sich auch hier bei der Leukozytenzahl nach den zunächst eindrücklichen Verbesserungen eine rasche Annäherung an die Ausgangssituation, siehe auch Abbildung 16.

Die Unterschiede zwischen Therapieende und Nachuntersuchung waren hochsignifikant, $p = 0,0000001$ (B) und $p = 0,00001$ (C). Zwischen der Ausgangssituation und der Nachuntersuchung bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Beim CRP waren die Veränderungen insgesamt geringfügig.

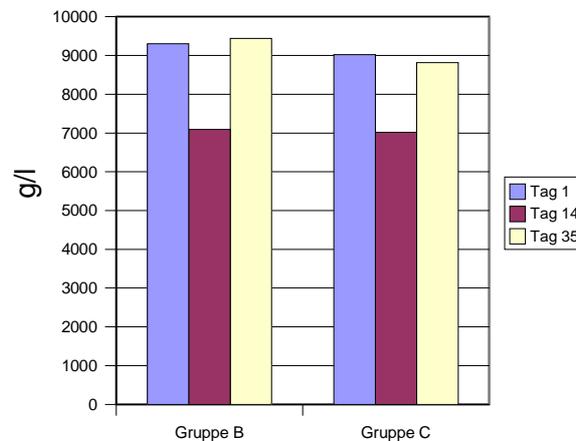


Abbildung 16 Mittelwerte der Leukozytenzahl

Beim IgG war eine Tendenz dahingehend festzustellen, daß die positiven Veränderungen über das Therapieende hinaus anhalten, wie auch Abbildung 17 zeigt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 35 war nur in Gruppe B zu finden ($p=0,001$).

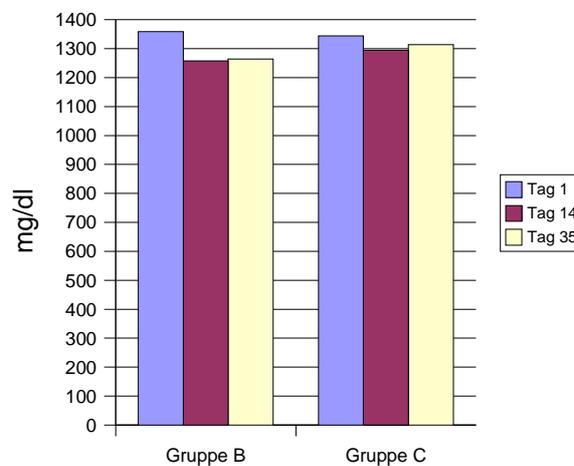


Abbildung 17 Mittelwerte des IgG

Bei der Entwicklung der absoluten Pseudomonadenzahlen im Sputum zeigte sich, ähnlich wie bei den Leukozyten, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine rasche Annäherung an die Ausgangssituation, wie auch Abbildung 18 zeigt. Die Zunahme der Keimzahl zwischen Therapieende und Nachuntersuchung war in beiden Gruppen hochsignifikant, $p = 0,004$ (B) bzw. $p = 0,01$ (C), während zwischen Ausgangssituation und Nachuntersuchung kein signifikanter Unterschied bestand.

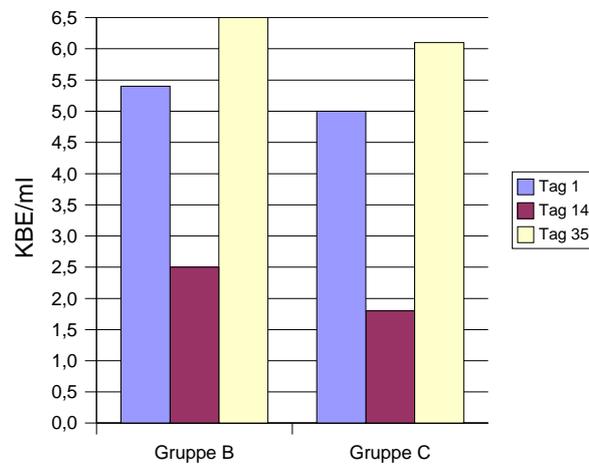


Abbildung 18 Mittelwerte der Pseudomonaden

Wie auch Tabelle 9 am Ende dieses Kapitels zeigt, traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Therapie B und C auf. Eine Ausnahme stellt die Entwicklung des Längensollgewichts dar. Hier gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe B und C beim Vergleich zwischen Tag 14 und -35 ($p=0,05$), wobei die langfristige Entwicklung (Vergleich zwischen Tag 1 und -35) keine signifikanten Unterschiede aufweist.

	Veränderungen zw. Tag 14 und -35 (Therapieende-Nachuntersuchung)			Veränderungen zw. Tag 1 -35 (Ausgangswerte-Nachuntersuchung)		
	Gruppe B MW Stabw	Gruppe C MW Stabw	p B vs. C	Gruppe B MW Stabw	Gruppe C MW Stabw	p B vs. C
FVC %	0,7 ±9,2	0,7 ±8,3	1	-2,5 ±10,2	-4,8 ±9,9	0,18
FEV 1 %	1,7 ±8,7	2,8 ±10,2	0,73	-3,2 ±11,1	-3,2 ±12,9	0,94
MEF 25 %	1,8 ±17,6	7,7 ±18,5	0,15	-1,3 ±21,7	3,2 ±17,3	0,28
LSG %	0 ±0,3	0,9 ±3,0	0,05	-2,0 ±3,6	-1,0 ±3,9	0,2
BMI	0,1 ±0,4	0,2 ±0,2	0,2	0,0 ±0,4	0,1 ±0,3	0,62
Leukozyten g/l	-2346 ±2906	-1605 ±3057	0,14	-137 ±3244	689 ±3542	0,2
CRP mg/dl	-0,1 ±0,4	-0,2 0,5	0,24	0,1 ±0,9	0,0 ±0,5	0,33
IgG mg/dl	17 ±571	-18,4 ±391,5	0,73	114 ±541	77,5 ±271	0,66
Pseudomonaden quantitativ KBE/ml (log10)	-2,2 ±3,5	-2,9 ±3,4	0,24	0,4 ±2,9	-0,3 ±4,0	0,22

Tabelle 12 Vergleich der Nachuntersuchung mit den anderen Untersuchungszeitpunkten

4 Diskussion

4.1 Methoden- und Studienvergleich

Die antibiotische Behandlung der rezidivierenden bzw. chronischen Pneumonien hat zu einer erheblichen Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität der CF-Patienten beigetragen (16). In den letzten Jahrzehnten stellt die Besiedlung der Atemwege mit zunehmend resistenten Mikroorganismen wie *Pseudomonas aeruginosa* eine neue Herausforderung dar (7,13,17). Derzeit gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen zur Behandlung der CF-Lungenerkrankung. Es werden überwiegend zwei Methoden empfohlen.

Die erste Methode entspricht der nordamerikanischen Vorgehensweise, bei der eine antibiotische intravenöse Therapie erst zu Beginn einer klinischen Exazerbation durchgeführt wird.

Die zweite Methode wird vorwiegend in Mitteleuropa und Skandinavien angewendet. Sie bevorzugt die regelmäßige intermittierende intravenöse Antibiotikatherapie im infektfreien Intervall als Exazerbationsschutz (13,27). Die an dieser Studie teilnehmenden Ambulanzen wenden diese Methode an.

Es besteht aber noch kein Konsens, was die Länge der Intervalle angeht. Das hat sich auch in den Ergebnissen dieser Studie gezeigt, in der eine Intervalllänge von 2 Monaten bis zu 20 Monaten zu beobachten war.

Weiterhin gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen, was die Applikationsformen betrifft. Um einen größeren Wirkungsgrad zu erreichen und einer vorzeitigen Resistenzbildung vorzubeugen, wird zur Zeit empfohlen, Aminoglycoside mit β -Lactam-Antibiotika zu kombinieren (Kapitel 1.4.4.1). Vereinzelt werden noch Monotherapien mit β -Lactam-Antibiotika durchgeführt. Aminoglycoside werden ein- bis dreimal täglich verabreicht (2). Im europäischen Raum wird derzeit noch die dreimalige Gabe von Aminoglycosiden als Standardtherapie beschrieben (13). β -Lactam-Antibiotika werden teils dreimal täglich, teils als Dauerinfusion verabreicht (13,37).

Diese Unterschiede führten zu begründeten Diskussionen darüber, wie die am besten verträglichen und gut pseudomonaswirksamen Antibiotika Ceftazidim und Tobramycin am sinnvollsten kombiniert werden sollten. Es gab bis jetzt noch keine Studie, in welcher sowohl die Dauerinfusion von Ceftazidim mit der dreimaligen Gabe als auch die einmalige Gabe von Tobramycin mit der dreimaligen Gabe an denselben Patienten direkt miteinander verglichen

wurde. Die vorliegende Studie ist auch die einzige, mit welcher sowohl der Vergleich zwischen Tobramycin-Einmal und Dreimalgabe als auch der Unterschied zwischen der Dauerinfusion und der dreimaligen Gabe von Ceftazidim bei überwiegend minderjährigen Patienten untersucht wurde.

Der Vergleich zwischen anderen Publikationen und den vorliegenden Ergebnissen ist durch verschiedene Faktoren erschwert. Je nach Studie werden unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung des Behandlungserfolgs erfaßt und ausgewertet. Allen Studien gemeinsam ist, daß die Verbesserung der Lungenfunktion das wesentliche erfolgsbestimmende Kriterium ist. Die Unterschiede vor und nach der Therapie sind bei der Behandlung akuter Exazerbationen aufgrund der schlechteren Ausgangslage der Patienten größer als bei der prophylaktischen Behandlung. Die Anzahl, das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten sind ebenfalls sehr unterschiedlich.

4.1.1 Vergleichbare Studien mit Ceftazidim

Die Möglichkeit, Ceftazidim als kontinuierliche Infusion bei CF-Patienten zu verabreichen, wurde schon 1989 an kleinen Fallzahlen beschrieben (9,32).

In einer Studie von Lemmen (33) mit sechs gesunden Probanden wurde die Möglichkeit der Dosisreduktion bei der kontinuierlichen Infusion gezeigt.

Young et al. (52) zeigten, daß die Serumkonzentration von Ceftazidim bei schwerkranken Patienten bei dreimaliger Bolusgabe von Ceftazidim schwer vorhersehbar ist. Beide Studien hatten keine Kontrollgruppen und nur geringe Probanden- bzw. Patientenzahlen.

In einer in Vitro-Studie von Mouton et al. (34) waren im Vergleich von Bolusgabe und kontinuierlicher Gabe bei der kontinuierlichen Gabe schneller Resistenzen aufgetreten. Daher sollten bei der kontinuierlichen Infusion die Serumspiegel ein mehrfaches der Minimalen Hemmkonzentration betragen.

In einer Studie von Rappaz et al. (37) aus dem Jahr 2000 wurde die Gleichwertigkeit von Ceftazidim als Dauerinfusion und als Dreimalgabe bei der prophylaktischen Therapie beschrieben. 14 Kinder mit Cystischer Fibrose wurden 14 Tage lang zunächst dreimal täglich mit Ceftazidim in Kombination mit Amikazin (einmal täglich), bei der nächsten darauffolgenden Therapie mit einer Dauerinfusion von Ceftazidim behandelt. Die Verbesserungen der FEV₁ betragen bei dieser Studie 15,3 % für die Dreimalgabe bzw. 18,5 % für die Dauerinfusion. Die Patienten dieser Studie hatten im Unterschied zu den

Patienten unserer Studie vor Therapiebeginn eine deutlich schlechtere Lungenfunktion (FEV 1 von 52 % des zu erwartenden Wertes, unsere Patienten hatten 70 % des zu erwartenden Wertes). Diese Studie ist nicht randomisiert und weist nur eine kleine Patientenzahl auf. Daher ist das wesentlich bessere Ergebnis der Lungenfunktion verglichen mit unseren Ergebnissen wahrscheinlich durch die Patientenauswahl mitbedingt.

Vinks et al. (47) stellten in einer prospektiven Studie mit 17 erwachsenen Patienten fest, daß die Dauerinfusion von Ceftazidim als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit akuten Exazerbationen effektiv ist. Diese Studie weist mit unserer Ähnlichkeiten auf, was das Studiendesign betrifft. Es handelt sich um eine prospektive Studie, bei der die Parameter Lungenfunktion, Gewichtsentwicklung und Entzündungswerte vor Therapiebeginn, am Therapieende und im Rahmen einer Nachuntersuchung 4 bis 6 Wochen nach Therapieende erhoben wurden. Die Pseudomonaden wurden semiquantitativ im Sputum bestimmt. Nach der Therapie kam es zu signifikanten Verbesserungen der untersuchten Parameter. Die Dosierung entsprach der unsrigen, wurde aber über einen Zeitraum von drei Wochen verabreicht. Die Verbesserungen lagen bei 11 % FEV 1. In unserer Studie wurde bei der kontinuierlichen Gabe von Ceftazidim eine Zunahme der FEV 1 um durchschnittlich 5 % erreicht. Im Unterschied zu unseren Ergebnissen hielten bei Vinks et al. die Verbesserungen der Lungenfunktion länger über das Therapieende hinaus an. Die Unterschiede sind dadurch zu erklären, daß es sich in der Studie von Vinks um die Behandlung akuter Exazerbationen handelte, während bei uns prophylaktisch therapiert wurde. Die Patienten unserer Studie hatten schon vor Therapiebeginn meist nur eine leichte bis mittelgradige Einschränkung ihrer Lungenfunktion. Größere Veränderungen waren deshalb von diesen Patienten auch nicht zu erwarten. Der langanhaltende Effekt bei Vinks et al. ist vielleicht auch damit zu erklären, daß die Patienten vor der klinischen Exazerbation bessere Werte hatten. Auf deren Niveau stabilisierten sie sich nach Therapieabschluß. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Vinks ist aufgrund der geringen Fallzahl ebenfalls größer als in unserer Studie.

Insgesamt kommen alle Autoren trotz unterschiedlichem Studiendesign zu dem Ergebnis, daß die Dreimalgabe und die kontinuierliche Infusion von Ceftazidim gleichwertig sind. Der Vorteil der kontinuierlichen Infusion besteht in der gleichmäßigen Serumkonzentration, was bei β -Lactam-Antibiotika ein wichtiger Faktor zur Vermeidung der Resistenzbildung ist.

4.1.2 Vergleichbare Studien mit Tobramycin

Smyth et al. (43) haben in einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie an 244 Patienten mit klinischen Exazerbationen die einmalige mit der dreimaligen Gabe von Tobramycin verglichen. Sie stellten fest, daß die einmalige und die dreimalige Gabe von Tobramycin kombiniert mit Ceftazidim zu gleichwertigen Ergebnissen führt. Die durchschnittlichen Verbesserungen der FEV₁ betragen bei der Einmalgabe 10,4 % und bei der Dreimalgabe 10,0 %. Verglichen mit diesen Ergebnissen sind unsere scheinbar schlechter. Die besseren Ergebnisse der Lungenfunktion erklären sich damit, daß es sich um eine Behandlung von Exazerbationen handelte und nicht um eine prophylaktische Behandlung (s.o.).

Ebenso kam eine Studie von Heininger et al. (19) zu dem Ergebnis, daß die dreimalige und einmalige Gabe von Tobramycin bei akuten Exazerbationen vergleichbare Ergebnisse liefert, was die Entwicklung der Entzündungsparameter, die Hospitalisationsdauer und das Intervall bis zur nächsten Exazerbation angeht. In diese prospektive, randomisierte Studie wurden 26 Patienten eingeschlossen. Diese wurden mit einer Kombinationstherapie aus Tobramycin und einem anderen pseudomonaswirksamen Antibiotikum behandelt.

Bates et al. (3) stellten in einer pharmakokinetischen Studie fest, daß bei einer einmaligen Gabe einer der Serumkonzentration angepaßten Tobramycindosis bei 18 Patienten mit akuter Exazerbation einer CF-Lungenerkrankung keine nephrotoxischen oder ototoxischen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Verglichen wurden die Daten mit jenen derselben Patienten, welche bereits vorher mit einer mehrmaligen Gabe von Tobramycin behandelt wurden und von denen pharmakokinetische Vergleichsdaten vorlagen. Die pharmakokinetischen Parameter waren nach mehrmaliger- oder einmaliger Gabe vergleichbar. Von dieser Studie ist nicht bekannt, ob es sich um eine Mono-oder Kombinationstherapie gehandelt hat. Weiterhin war die Fallzahl klein und die Studie nicht randomisiert.

Insgesamt betrachtet kamen alle Autoren unabhängig vom Design der Studie zu dem Schluß, daß die einmalige Gabe von Tobramycin ebenso sicher und effizient ist wie die dreimalige. Dabei bietet die einmalige Gabe von Tobramycin den Vorteil, therapeutisch wertvoll hohe Spitzenspiegel zu erreichen, während hohe, toxische, therapeutisch nutzlose Talspiegel vermieden werden. Zu diesen Ergebnissen kommt auch eine aktuelle Metaanalyse (8). Dies läßt den Schluß zu, daß die Einmalgabe der Dreimalgabe überlegen ist, wobei man kritisch

sehen muß, daß die meisten Studien mit kleinen Patientenzahlen gearbeitet haben (8). In vielen Zentren wird die Einmalgabe von Tobramycin als Standardtherapie durchgeführt.

4.1.3 Auf die Studie einflußnehmende Faktoren

Das cross-over-Design der Studie ermöglichte den bei diesem Patientenkollektiv geringstmöglichen Stichprobenumfang. Eine Kohortenstudie wäre wünschenswert, ist aber bei CF-Patienten kaum zu realisieren, da diese häufig für mehrere Studien eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang muß die inhomogene Altersverteilung in dieser Studie kritisch betrachtet werden, da pharmakokinetische Besonderheiten der einzelnen Altersgruppen nicht berücksichtigt werden konnten.

Durch die Randomisierung anhand einer Randomisierungsliste konnten Einflußnahmen der Behandler auf die Reihenfolge ausgeschlossen werden. Allerdings läßt die Tatsache, daß fünf verschiedene Zentren beteiligt waren, Einflußnahmen durch den Behandler zu. Beispielsweise wurde in zwei der beteiligten Zentren die Dreimalgabe von Tobramycin abgelehnt. Deshalb wurden in diesen Zentren nur die Applikationsformen B und C durchgeführt. Daher war die Gruppe A mit 38 Patienten deutlich kleiner als B mit 65 und C mit 66 Patienten. Insgesamt haben nur 25 Patienten tatsächlich alle drei Therapievarianten im Beobachtungszeitraum durchlaufen. Diese Anzahl ist für einen direkten Vergleich dreier unterschiedlicher Therapievarianten relativ klein. Um optimale Fallzahlen zu erreichen, wäre eine größer angelegte Studie erforderlich.

Da es sich nicht um eine Doppelblindstudie handelt, sind subjektive Einflußnahmen durch die behandelnden Personen und die Patienten oder deren Angehörige nicht ausgeschlossen. Idealerweise sollten zukünftige Studien als Doppelblindstudie geplant werden.

Der begrenzte Beobachtungszeitraum ermöglichte keine Aussagen über Langzeitwirkungen. Insbesondere hinsichtlich des klinische Verlaufs und der Resistenzentwicklung sind Longitudinalbeobachtungen notwendig.

In der vorliegenden Studie wurden Kostenfaktoren, beispielsweise heim-i.v. versus stationär, nicht konsequent analysiert. Die Herstellungskosten der antibiotischen Lösungen und der Applikationsbehälter fallen eindeutig zugunsten von Variante C aus (Faktor 0,7). Bei therapeutischen Entscheidungen spielt der Kostenfaktor eine zunehmende Rolle (51). In zukünftigen Studien ist eine Kostenanalyse wahrscheinlich unumgänglich.

In der vorliegenden Studie wurden heim-i.v. Therapie und stationäre Therapie als gleichwertig betrachtet. Die Gleichwertigkeit von Heim-i.V.-Therapie und stationärer Therapie wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (4,35,38). Zum Ausschluß eines einflußnehmenden Faktors sollte für zukünftige Studien trotzdem eine einheitliche Vorgehensweise gewählt werden.

4.2 Eigene Ergebnisse

4.2.1 Patientendaten

4.2.1.1 Ausgangssituation der Patienten

Da das Alter und der klinische Schweregrad der Erkrankung kein Aufnahmekriterium war, ergab sich ein heterogenes Bild. Die meisten Patienten hatten eine leichte bis mittelgradige Einschränkung ihrer Lungenfunktion. Der Ernährungszustand der Patienten war bis auf wenige Ausnahmen ausreichend. Das CRP war bei vielen Patienten dauerhaft leicht erhöht, ebenso wie die Leukozyten und das IgG. Ein positiver Keimnachweis aus dem Sputum war bei vielen Patienten nicht möglich (s.u.).

Es waren deutlich mehr männliche als weibliche Studienteilnehmer vorhanden. Eine mögliche Erklärung ist die höhere Sterblichkeit bei Patientinnen (10), da die CF bei beiden Geschlechtern gleichermaßen auftritt.

4.2.1.2 Veränderungen unter der Therapie

Die teilnehmenden Kinder waren bereits vor Studienbeginn in einem hinreichend guten Ernährungszustand. Unter der Therapie kam es in allen Gruppen zu weiteren Verbesserungen, die teilweise signifikant waren und auch über das Therapieende hinaus anhielten. Die erwachsenen Teilnehmer waren von vorne herein in einem schlechteren Ernährungszustand als die Kinder. Aufgrund der geringeren Anzahl erwachsener Patienten war ein Vergleich nur zwischen Gruppe B und Gruppe C möglich. Hier zeigten sich nur geringfügige Änderungen durch die Therapie.

Die Auswertung der Lungenfunktionsparameter zeigte nur in den Gruppen B und C signifikante Verbesserungen. Im Vergleich der Gruppen A, B und C miteinander war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Zunahme der Lungenfunktion stellt das wichtigste Zielkriterium für den Behandlungserfolg dar. Deshalb ist dieser Punkt beachtenswert, da Therapie A tendenziell weniger effizient erscheint. Der Therapieerfolg hatte in allen Gruppen bis zum Nachuntersuchungszeitpunkt bereits wieder nachgelassen. Er war jedoch nicht auf das Ausgangsniveau abgesunken.

In allen Gruppen konnten signifikante Abnahmen der Leukozytenzahlen beobachtet werden. Die Zunahme der Leukozytenwerte kurz nach der Therapie trat in allen Gruppen gleichermaßen auf.

Beim CRP sind in keiner Gruppe nennenswerte Änderungen unter der Therapie aufgetreten. Da sich die Patienten in einem verhältnismäßig gutem Allgemeinzustand befanden, waren größere Änderungen auch nicht zu erwarten.

Beim IgG zeigte sich tendenziell, daß die positiven Änderungen auch über das Therapieende hinaus anhielten. Dies ist besonders beachtenswert, da hohe IgG-Werte auf eine verschlechterte Prognose hinweisen (18,26,31).

Es gab in allen drei Therapievarianten Patienten, die auf eine oder mehrere der Varianten nicht in Form einer Verbesserung ihrer Lungenfunktion angesprochen haben oder sich sogar verschlechterten. Es war jedoch keine Tendenz zu erkennen, daß dies bei einer der drei Varianten in besonderem Maße der Fall war. Ein naheliegender Gedanke ist, das Nichtansprechen auf Resistenzbildung zurückzuführen. Ein derartiger Zusammenhang konnte weder in dieser noch in einer größeren retrospektiven Studie gesehen werden. In Vitro aufgetretene Resistenzen hatten keinen Bezug zum klinischen Erfolg einer Behandlung (42). Wie es dazu kommt, daß Patienten auf an sich wirksame Behandlungen nicht positiv ansprechen, bleibt unklar.

4.2.2 Pseudomonadenquantifizierung

Für die Quantifizierung der Pseudomonaden aus dem Sputum wird eine ausreichende Menge an Sputum benötigt. Etliche Teilnehmer produzierten kein Sputum. Dies war vor allem bei jüngeren Patienten in vergleichsweise gutem Zustand der Fall. Die vorhandenen und ausgewerteten Proben stammen von älteren Kindern und erwachsenen Patienten in mäßigem Allgemeinzustand und sind nicht unbedingt repräsentativ für die gesamte Gruppe. Mitunter

gelang kein Keimnachweis. Die Pseudomonaden persistieren in tieferen Lungenabschnitten, aus denen kein Sputum expektoriert wird. In dieser Studie kam es in Gruppe A bei drei Patienten zu einer scheinbaren Eradikation an Tag 14, in Gruppe B bei 9 Patienten und in Gruppe C bei 14 Patienten. In nahezu allen Fällen waren bereits an Tag 35 wieder Pseudomonaden im Sputum nachweisbar. Insgesamt hatten die Werte an Tag 35 bereits wieder das Ausgangsniveau erreicht. Der Einfluß der antibiotischen Therapie auf die Keimbesiedlung der Atemwege scheint sehr kurzfristig zu sein, was auch von anderen Autoren bestätigt wird (47).

4.2.3 Therapievarianten

4.2.3.1 Vergleich der drei Therapien A, B und C

Diese Teilanalyse wurde mit einer geringen Patientenzahl durchgeführt und im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapie A bzw. B und C. Deshalb müßte dieser Eindruck anhand eines größeren Patientenkollektivs verifiziert werden, da die Gruppe A in unserer Studie zahlenmäßig unterrepräsentiert war. Weiterhin war Gruppe A signifikant jünger als Gruppe C. Bei Kindern unterliegen Lungenfunktionsprüfungen naturgemäß größeren individuellen Schwankungen als bei älteren Patienten.

Bei keinem der untersuchten Parameter fanden sich signifikante Gruppenunterschiede, so daß man davon ausgehen kann, daß alle drei Therapieformen zumindest gleichwertig sind. Dies bedeutet eine entscheidende Erleichterung sowohl für den Therapeuten als auch für die Patienten, da die pharmakodynamische Variation der Antibiotika jedem alle Möglichkeiten offen läßt.

Auffällig war, daß beim Vergleich aller Varianten nur die Therapien B und C eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion erbrachten. Dies mag ein zufällige Beobachtung aufgrund der geringen Fallzahlen sein, aber auch in Bezug auf das Gewichtsverhalten und die Pseudomonasquantifizierung waren ähnliche Tendenzen zu beobachten. Aus diesen Beobachtungen könnte man schlußfolgern, daß sowohl die Dauerinfusion von Ceftazidim der Dreimalgabe von Ceftazidim überlegen sei, als auch die Einmalgabe von Tobramycin der Dreimalgabe von Tobramycin. Um dazu überhaupt eine Aussage machen zu können, ist es notwendig, den Vergleich der Dreimalgabe von

Tobramycin (Therapie A) vs. der Einmalgabe von Tobramycin (Therapie B) getrennt von dem Vergleich der Dreimalgabe von Ceftazidim (Therapie B) vs. der Dauerinfusion (Therapie C) zu betrachten.

4.2.3.2 Vergleich A vs. B

Während des Beobachtungszeitraumes haben 30 Patienten Therapie A und B durchlaufen. Hier kam es nur in Gruppe B zu einer signifikanten Zunahme der FEV₁ unter der Therapie. Möglicherweise ist deshalb die Einmalgabe von Tobramycin vorteilhafter als die Dreimalgabe. Von den Autoren anderer Studien (3,8,19,43) wird diese Beobachtung so nicht bestätigt, sie gehen lediglich von der Gleichwertigkeit dieser beiden therapeutischen Optionen aus. Eine eventuelle therapeutische Überlegenheit der Einmalgabe von Tobramycin müßte anhand größerer Studien verifiziert werden. Mittlerweile wird die Einmalgabe von Tobramycin an den meisten Zentren bereits als Standardtherapie eingesetzt. Gegenüber der Dreimaligen Gabe bietet die Einmalgabe von Tobramycin praktische Vorteile in der Handhabung. Eine Kostenanalyse ist in dieser Studie nicht durchgeführt worden, man kann aber davon ausgehen, daß die Einmalige Gabe von Tobramycin wirtschaftlicher ist. Für den Patienten ist die Einmalgabe von Tobramycin eine sichere und komfortable Alternative zur Dreimalgabe.

4.2.3.3 Vergleich B vs. C

56 Patienten haben sowohl Therapie B als auch Therapie C erhalten. Die Anzahl der Patienten in diesem Vergleich ist größer als bei den vorigen und verleiht diesem Vergleich damit eine größere Aussagefähigkeit. Im Unterschied zu den anderen Vergleichen war hier ein höherer Anteil an erwachsenen Patienten vorhanden. Die Ausgangssituation der Patienten spiegelt dies wieder, z.B. lagen hier die Ausgangswerte für die FEV₁ um 6 bis 8 % niedriger als beim Vergleich aller drei Therapieformen oder dem Vergleich A vs. B.

Bei keinem der untersuchten Parameter zeigte sich eine Überlegenheit der Dauerinfusion über die Dreimalgabe von Ceftazidim, womit die Beobachtungen anderer Autoren (37,47) bestätigt werden.

Eine gleichmäßige Serumkonzentration, die bei β -Lactam-Antibiotika erwünscht ist (Siehe auch 4.1.2), läßt sich mit einer Dauerinfusion leichter realisieren.

Therapie C ist , verglichen mit Therapie A oder B auch die wirtschaftlichere Variante (Faktor 0,7; Siehe auch 4.1.3)

Standardisierte Erhebungen bezüglich der subjektiven Patientenzufriedenheit mit den einzelnen Therapievarianten fanden im Rahmen dieser Studie nicht statt. Sehr viele Patienten entschieden sich nach Abschluß der Studie für die Ceftazidim-Dauerinfusion, wenn sie die Möglichkeit hatten. Therapie C zeigt sich somit als eine wirksame, patientengerechte und kostengünstige Therapiemöglichkeit.

4.3 Gesamtbeurteilung

Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß alle drei der betrachteten Therapievarianten zur prophylaktischen i.v.-antibiotischen Behandlung der CF-Lungenerkrankung gleichermaßen geeignet sind.

Die Entscheidung darüber, welche der Therapievarianten beim jeweiligen Patient eingesetzt wird, können der behandelnde Arzt und der Patient gemeinsam treffen. Voraussetzung hierfür ist die eingehende Beratung und Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen.

Aussagen über eine eventuelle therapeutische Überlegenheit einer der Varianten lassen sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Hierzu sind weiterführende Studien notwendig.

5 Zusammenfassung

Cystische Fibrose (CF) wird autosomal rezessiv vererbt und ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der kaukasischen Bevölkerung. Die Lebenserwartung der Erkrankten liegt heute bei ca. 30 Jahren, wobei die CF-Lungenerkrankung der limitierende Faktor ist.

Die chronische Infektion der Lunge mit Problemkeimen wie *Pseudomonas aeruginosa* wird prophylaktisch mit intravenös applizierten Antibiotika behandelt. In den letzten fünfzehn bis zwanzig Jahren haben sich unterschiedliche Applikationsformen der am häufigsten angewandten Antibiotika entwickelt.

Ziel dieser prospektiven, multizentrischen Studie war, die Gleichwertigkeit verschiedener Applikationsformen anhand eines größeren Patientenkollektivs zu prüfen.

89 CF-Patienten aus 5 Zentren mit gesicherter chronischer *Pseudomonas*-Infektion wurden in die Studie eingeschlossen. Zielkriterien waren folgende Parameter: FVC, FEV₁, MEF₂₅, LSG bzw. BMI, Leukozytenzahl, IgG, CRP und die Keimzahl im Sputum. Die Werte dieser Parameter wurden zu Therapiebeginn (Tag 1), am Therapieende (Tag 14), und zu einem Nachuntersuchungszeitpunkt (5 Wochen nach Therapiebeginn, Tag 35) erhoben.

Die intravenöse Kombinationstherapie erfolgte für 14 Tage mit einem Cephalosporin und einem Aminoglykosid. Ceftazidim wurde bei den Therapievarianten A und B dreimal täglich in einer Dosis von 200 mg/kg KG verabreicht. Tobramycin wurde entweder dreimal (Gruppe A) oder einmal täglich (Gruppe B) als dreißigminütige Kurzinfusion in einer Dosierung von 10 mg/kg KG verabreicht. Eine weitere Variante war die kontinuierliche Infusion von 100 mg/kg KG Ceftazidim über 23,5 Stunden und dreimal täglich Tobramycin in einer Dosierung von 10 mg/kg KG (Gruppe C).

Ausgewertet wurde der Vergleich zwischen allen drei Therapievarianten (25 Patienten mit vollständigem Crossover), der Vergleich zwischen Gruppe A und Gruppe B (30 Patienten mit vollständigem Cross-over), und der Vergleich zwischen Gruppe B und Gruppe C (56 Patienten mit vollständigem Crossover). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Student-t-Tests. Die Auswertung zwischen Tag 1, -14 und -35 erfolgte mittels Multivarianzanalyse.

Insgesamt wurden 193 i.v.-antibiotische Zyklen durchgeführt.

Die Patienten hatten meist eine leicht- bis mittelgradige Einschränkung ihrer Lungenfunktion vor Therapiebeginn. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich ihres Ausgangszustandes vorhanden.

In allen Gruppen zeigte sich eine Verbesserung der Zielparameter direkt nach der Therapie, wobei sich signifikante Änderungen überwiegend bei der Leukozytenzahl und der Zahl der Pseudomonaden im Sputum ergaben. Signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion zeigten sich nur in Gruppe B und C.

Eine Verschlechterung der untersuchten Parameter bis zum Nachuntersuchungszeitpunkt trat bei jeder der Varianten auf. Besonders rasch verschlechterten sich die Leukozytenwerte und die Zahl der Pseudomonaden im Sputum.

In allen drei Gruppen gab es Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten bei keinem der untersuchten Vergleiche auf.

Einschränkend muß erwähnt werden, daß in dieser Studie die Anzahl der Patienten in den Gruppen ungleich war. Gruppe A war deutlich kleiner als die anderen beiden Gruppen. Deshalb waren die Patienten in Gruppe A signifikant jünger als in Gruppe C. Die Altersverteilung der Patienten war inhomogen. Stationäre und heim-i.v. Therapien wurden bei der Auswertung nicht unterschieden.

Eine konsequente Kostenanalyse fand so nicht statt, Therapie C erwies sich trotzdem gegenüber den anderen als wirtschaftlicher (Faktor 0,7).

Alle drei Therapievarianten führten zu einem vergleichbaren Therapieerfolg, da bei den untersuchten Parametern keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapievarianten gefunden wurden. Das bedeutet, daß jede der Varianten zur prophylaktischen Behandlung der CF-Lungenerkrankung gleichermaßen geeignet ist.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Aaron S.D.; Vandemheen K.L.; Ferris W.; Fergusson D.; Tullis E.; Haase D.; Berthiaume Y.; Brown N.; Wilcox P.; Yozghatlian V.; Bye P.; Bell S.; Chan F.; Rose B.; Jeanneret A.; Stephenson A.; Noseworthy M.; Freitag A.; Paterson N.; Doucette S.; Harbour C.; Ruel M.; MacDonald N. (2005)
Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial.
Lancet 12 366(9484):463-471
- (2) Alou L.; Aguilar L.; Sevillano D.; Giménez M.J.; Echeverría O.; Gómez-Lus M.L.; Prieto J. (2005)
Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model.
J Antimicrob Chemother 55(2):209-213
- (3) Aminimanizani A.; Beringer P.M.; Kang J.; Tsang L.; Jelliffe R.W.; Shapiro B.J. (2002)
Distribution and elimination of tobramycin administered in single or multiple daily doses in adult patients with cystic fibrosis.
J Antimicrob Chemother 50(4):553-559
- (4) Anderson D.H. (1938)
Cystic Fibrosis of the pancreas and its Relation to celiac disease: a clinical and pathological study.
Am J Dis Child 56:344-99
- (5) Ballmann M.; Rabsch P.; von der Hardt H. (1998)
Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis.
Thorax 53(9):732-737
- (6) Bartel K.; Habash T.; Lugauer S.; Bärmeier H.; Böwing B.; Unsal M.; Schoerner C.; Heininger U. (1999)
Optimal tobramycin dosage in patients with cystic fibrosis-evidence for predictability based on previous drug monitoring.
Infection 27(4-5):268-271
- (7) Barza M.; Ioannidis J.P.; Cappelleri J.C.; Lau J. (1996)
Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis.
BMJ 312(7027):338-345
- (8) Bates R.D.; Nahata M.C.; Jones J.W.; McCoy K.; Young G.; Cox S.; Barson W.J. (1997)
Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once-daily administration in patients with cystic fibrosis.
Chest 112(5):1208-1213
- (9) Bauernfeind A.; Bertele R.M.; Harms G.; Hörl G.; Jungwirth R.; Petermüller C.; Przyklenk B.; Weisslein-Pfister C. (1987)

- Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis.
Infection 15: 270-277
- (10) Benko A.S., Cappelletty D.M., Kruse J.A., Rybak M.J. (1996)
Continuous infusion versus intermittent Administration of Ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative Infections.
Antimicrob Agents Chemother 40:691-695
- (11) Beringer P.M.; Vinks A.A.; Jelliffe R.W.; Shapiro B.J. (2000)
Pharmacokinetics of tobramycin in adults with cystic fibrosis: implications for once-daily administration.
Antimicrob Agents Chemother 44(4):809-813
- (12) Berkhout J.; Visser L.G.; van den Broek P.J.; van de Klundert J.A.; Mattie H. (2003)
Clinical pharmacokinetics of cefamandole and ceftazidime administered by continuous intravenous infusion.
Antimicrob Agents Chemother 47(6):1862-1866
- (13) Boselli E.; Breilh D.; Rimmelé T.; Poupelin J.C.; Saux M.C.; Chassard D.; Allaouchiche B. (2004)
Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia.
Intensive Care Med 30(5):989-991
- (14) Bosworth D.G., Nielson D.W. (1997)
Effectiveness of Home Versus Hospital Care in the Routine Treatment of CF.
Ped Pulm 24:42-47
- (15) Bragonier R.; Brown N.M. (1998)
The pharmacokinetics and toxicity of once-daily tobramycin therapy in children with cystic fibrosis.
J Antimicrob Chemother 42(1):103-106
- (16) Broackes-Carter F.C.; Mouchel N.; Gill D.; Hyde S.; Bassett J.; Harris A. (2002)
Temporal regulation of CFTR expression during ovine lung development: implications for CF gene therapy.
Hum Mol Genet 15 11(2):125-131
- (17) Bryson H.M.; Sorkin E.M. (1994)
Dornase alfa: a review of its pharmacological properties and therapeutical potential in cystic fibrosis
Drugs 48:894-906
- (18) Ciofu O., Fussing V.; Bagge N.; Koch C.; Hoiby N. (2004)
Characterization of paired mucoid/non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Danish cystic fibrosis patients: antibiotic resistance, beta-lactamase activity and RiboPrinting.
J Antimicrob Chemother 48(3):391-396

- (19) Ciofu O.; Giwercman B.; Pedersen S.S; Høiby N. (1994)
Development of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during two decades of antipseudomonal treatment at the danish cf center.
APMIS 102:674-680
- (20) Contopoulos-Ioannidis D.G.; Giotis N.D.; Baliatsa D.V.; Ioannidis J.P. (2004)
Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis.
Pediatrics 114(1):111-118
- (21) Corey M.; Allison L.; Prober C.; Levison H. (1984)
Sputum bacteriology in patients with cystic fibrosis in a Toronto hospital during 1970-1981.
J Inf Dis 149(2):4902
- (22) Cunningham S.; McColm J.R.; Mallinson A.; Boyd I.; Marshall T.G. (2003)
Duration of effect of intravenous antibiotics on spirometry and sputum cytokines in children with cystic fibrosis.
Pediatr Pulmonol 36(1):43-48
- (23) Dakin C.J.; Numa A.H.; Wang H.; Morton J.R.; Vertzyas C.C.; Henry R.L. (2002)
Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis.
Am J Respir Crit Care Med 165(7):904-910
- (24) David T.J.; Devlin J. (1989)
Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis.
Lancet I:1454-1455
- (25) De Boeck K.; Breyssem L. (1998)
Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis with high or conventional doses of ceftazidime.
J Antimicrob Chemother 41(3):407-409
- (26) Demko C.A.; Byard P.J.; Davis P.B. (1995)
Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection.
J Clin Epidemiol 48(8):1041-1049
- (27) Di Saint Agnese P.A.; Darling G.A.; Perera G.A.; Shea E. (1953)
Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics 12:549-563
- (28) Dockter G.; Lindemann H.; Tümmler B.; Wunderlich P.; Dittrich-Weber H. (1997)
Mukoviszidose (2. Auflage)
Thieme, Stuttgart/New York
- (29) Donati M.A.; Guenette G.; Auerbach H. (1987)
Prospective controlled study of home and hospital therapy of cystic fibrosis pulmonary disease.
The Journal of Pediatrics 111:28-33

- (30) Döring G.; Conway S.P.; Heijerman H.G.; Hodson M.E.; Høiby N.; Smyth A.; Touw D.J. (2000)
Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus.
Eur Respir J 16(4):749-767
- (31) Döring G.; Obernesser H.J.; Botzenhardt K. (1982)
Extracellular toxins of *Pseudomonas aeruginosa* III. Radioimmunoassay for detection of Elastase
Zentralbl Bakteriolog Mikrobiolog Hyg A 252: 239-247
- (32) Elborn J.S.; Prescott R.J.; Stack B.H.; Goodchild M.C.; Bates J.; Pantin C.; Ali N.; Shale D.J.; Crane M. (2000)
Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs.
Thorax 55(5):355-358
- (33) Fabel H.; Smaczny Ch. (1993)
Pulmonaler Verlauf der Mukoviszidose beim Erwachsenen.
Atemw.-Lungenkrkh 19(11):510-515
- (34) Focht J.; Nöser K. (1997)
In vitro activity of ceftazidime against *pseudomonas aeruginosa* and other nonfermenters in comparison to cefepime, meropenem, piperacillin/tazobactam and four other antibiotics.
20th International Congress of Chemotherapy, June 29- July 3, Sydney, Australia
- (35) Frederiksen B.; Lanng S.; Koch C.; Høiby N. (1996)
Improved Survival in the Danish Center-Treated CF-Patients: Results of Aggressive Treatment.
Ped Pulm 21:153-1584
- (36) Gilbert J.; Robinson T.; Littlewood J.M. (1988)
Home intravenous antibiotic treatment in cystic fibrosis.
Arch Dis Child: 512-517
- (37) Govan J.R.W.; Deretic V. (1996)
Microbial Pathogenesis in Cystic fibrosis: mucoid *pseudomonas aeruginosa* and *burkholderia cepacia*.
Microbiological Reviews 60(3):539-574
- (38) Govan J.R.W.; Doherty C.; Glass S. (1987)
Rational parameters for antibiotics therapy in patients with cystic fibrosis.
Infection 15(4):300-307
- (39) Harms H.K.; Bertele-Harms R.M. (1994)
Der Mukoviszidosepatient im Übergang vom Kindes- zum Erwachsenenalter.
Internist 35:239-249
- (40) Heininger U.; Böwing B.; Stehr K.; Solbach W. (1993)
Aminoglykoside bei Patienten mit Mukoviszidose und pulmonaler Exazerbation:

- Vergleich von Einmal- und Dreimalgabe.
Klin Pädiatr 205:18-22
- (41) Hill C. (1998)
Practical guidelines for cystic fibrosis care.
Churchill Livingstone, London
- (42) Holzwarth I.A. (1997)
Qualitative und quantitative mikrobiologische Analyse von Sputen von Mukoviszidosepatienten nach Anwendung dreier Homogenisierungsmethoden sowie nach Postversand
Med. Dissertation, Universität Tübingen
- (43) Hoppe. J.E.; Theurer-Mainka U.; Stern M. (1995)
Comparison of three Methods for Culturing throath swabs from cystic fibrosis patients
J Clin Microbiol 33:1896-1898
- (44) Høiby N. (1982)
Microbiology of Lung Infections in CF-Patients.
Acta Paed Scand suppl 301:33-54
- (45) Høiby N. (1998)
The Joseph Levy memorial lecture.
22. European cystic fibrosis Conference Berlin
- (46) Høiby N.; Döring G.; Schiøtz P.O. (1987)
Pathogenic mechanisms of chronic pseudomonas aeruginosa infections in cf-patients.
Antibiot Chemo 39:60-76
- (47) Høiby N.; Frederiksen B.; Pressler T. (2005)
Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection.
J Cyst Fibros Suppl 2:49-54
- (48) Høiby N.; Friis B.; Jensen K.; Koch C.; Møller N.E.; Stovring S.; Szaff M. (1982)
Antimicrobial chemotherapy in cystic fibrosis.
Acta Paediatr Scand suppl 301:75-100
- (49) Høiby N.; Koch C. (1990)
Pseudomonas aeruginosa infection and its management.
Thorax 45:881-884
- (50) Hubeau C.; Puchelle E.; Gaillard D. (2001)
Distinct pattern of immune cell population in the lung of human fetuses with cystic fibrosis.
J Allergy Clin Immunol 108(4):524-529
- (51) Isselbacher K.J.; Braunwald E.; Wilson J.D.; Martin J.B.; Fauci A.S.; Kasper D.L. (1997)
Harrisons Kompendium Innere Medizin (13. Auflage)
Blackwell Berlin

- (52) Jäger K.-E. (1994)
Extrazelluläre Enzyme von *Pseudomonas aeruginosa* als Virulenzfaktoren.
Immun Infekt 22:177-180
- (53) Johansen H.K.; Nørregaard L.; Gøtzsche P.C.; Pressler T.; Koch C.; Høiby N. (2004)
Antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients: a marker of therapeutic success?--A 30-year cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic *P. aeruginosa* lung infection.
Pediatr Pulmonol 37(5):427-432
- (54) Kraemer R.; Aebi C.; Casaulta Aebischer C.; Gallati S. (2000)
Early detection of lung disease and its association with the nutritional status, genetic background and life events in patients with cystic fibrosis.
Respiration 67(5):477-490
- (55) Kumar A.; Hay M.B.; Maier G.A.; Dyke J.W. (1992)
Post-antibiotic effect of ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem, piperacillin and tobramycin for *Pseudomonas cepacia*.
J Antimicrob Chemother 30(5):597-602
- (56) Kuzemko J.; Crawford C. (1989)
Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis.
Lancet II:385
- (57) Larson J.E.; Cohen J.C. (2005)
Developmental paradigm for early features of cystic fibrosis.
Pediatr Pulmonol 40(5):371-377
- (58) Lemmen S.W.; Engels I.; Daschner F.D. (1997)
Serum bactericidal activity of ceftazidime administered as continuous infusion of 3g over 24h versus intermittent bolus infusion of 2g against *pseudomonas aeruginosa* in healthy volunteers.
J Antimicrob Chemother 39:841-842
- (59) Manduru M.; Mihm L.B.; White R.L.; Friedrich L.V.; Flume P.A.; Bosso J.A. (1997)
In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients.
Antimicrob Agents Chemother 41(9):2053-2056
- (60) Mouton R.P.; Vinks A.A.T.M.M.; Punt N.C. (1997)
Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion.
Antimicrob Agents and Chemo 41(4):733-786
- (61) Obernesser H.J.; Döring G. (1982)
Extracellular toxins of *Pseudomonas aeruginosa* IV: radioimmunoassay for detection of Elastase.
Zentralbl Bakteriolog Mikrobiolog Hyg A 252:248-256
- (62) Pier G.B.; Grout M.; Zaidi T.S.; Goldberg J.B. (1996)
How mutant CFTR may contribute to *pseudomonas aeruginosa* infection in cystic

- fibrosis.
Am J Respir Crit care Med 154:5175-5182
- (63) Pond M.N.; Newport M.; Joanes D.; Conway S.P. (1994)
Home versus hospital intravenous antibiotic therapy in the treatment of young adults with cystic fibrosis.
Eur Respir J 7:1640-1644
- (64) Ramsey B.W. (1996)
Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis.
N Engl J Med 335:179-188
- (65) Ramsey B.W.; Dorkin H.L. Eisenberg J.D.; Gibson R.L.; Harwood I.R.; Kravitz R.M.; Schidlow D.V.; Wilmott R.W.; Astley S.J.; McBurnie M.A.; Wentz K.; Smith A.L. (1993)
Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis.
N Engl J Med 328:1740-1746
- (66) Ramsey D.M.; Wozniak D.J. (2005)
Understanding the control of *Pseudomonas aeruginosa* alginate synthesis and the prospects for management of chronic infections in cystic fibrosis.
Mol Microbiol 56(2):309-322
- (67) Rappaz I.; Decosterd L.A.; Bille J.; Pilet M.; B elaz N.; Roulet M. (2000)
Continuous infusion of ceftazidime with a portable pump is as effective as thrice-a-day bolus in cystic fibrosis children.
Eur J Pediatr 159(12):919-925
- (68) Riethm uller J.; Busch A.; Damm V.; Ziebach R.; Stern M. (2002)
Home and hospital antibiotic treatment prove similarly effective in cystic fibrosis.
Infection 30(6):387-391
- (69) Rosenstein B. J.; Zeitlin P.L. (1998)
Cystic fibrosis.
Lancet 351:277-282
- (70) Saijan U.S.; Corey M.; Karmali M.A.; Forstner J. F. (1992)
Binding of *pseudomonas cepacia* to normal human intestinal mucin and respiratory mucin from patients with cystic fibrosis.
J Clin Invest 89:648-656
- (71) Schaedel C.; de Monestrol I.; Hjelte L.; Johannesson M.; Kornf alt R.; Lindblad A.; Strandvik B.; Wahlgren L.; Holmberg L. (2002)
Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis.
Pediatr Pulmonol 33(6):483-491
- (72) Sch oni M.H.; Casaulta-Aebischer C. (2000)
Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review.
Clin Nutr.; 19(2):79-85 (ISSN: 0261-5614)

- (73) Schürmann A.; Reinhardt D.(1996)
Pulmonale Komplikationen bei Cystischer Fibrose.
Sonderdruck aus Sozialpädiatrie und Kinderärztliche Praxis 18 Jg 138-143
- (74) Shawar R.M.; MacLeod D.L.; Garber R.L.; Burns J.L.; Stapp J.R.; Clausen C.R.; Tanaka S.K. (1999)
Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis.
Antimicrob Agents Chemother 43(12):2877-2880
- (75) Simon C.; Stille W. (1997)
Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis (9.Auflage)
Schattauer, Stuttgart/New York
- (76) Sinaasappel M.; Stern M.; Littlewood J.; Wolfe S.; Steinkamp G.; Heijerman H.G.; Robberecht E.; Döring G. (2002)
Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus.
J Cyst Fibros1(2):51-75
- (77) Smaczny C. (1996)
Antibiotische Behandlungsstrategien bei zystischer Fibrose.
Pneumologie 50:831-833
- (78) Smith A.L.; Fiel S.B.; Mayer-Hamblett N.; Ramsey B.; Burns J.L. (2003)
Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis.
Chest 123(5):1495-1502
- (79) Smyth A.; Tan K.H.; Hyman-Taylor P.; Mulheran M.; Lewis S.; Stableforth D.; Prof Knox A. (2005)
Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis - the TOPIC study: a randomised controlled trial.
Lancet 365(9459):573-578
- (80) Sörgel F.; Stephan U.; Wiesemann H.G.; Gottschalk B.; Stehr C.; Rey M.; Böwing H.B.; Dominick H.C.; Geldmacher v. Mallinkrodt M. (1987)
High dose treatment with antibiotics in cystic fibrosis- a reappraisal with special reference to the pharmacokinetics of betalactams an new fluoroquinolones in adult cf-patients.
Infection 15/5 385-399
- (81) Steinkamp G.; Wiedemann B. (2002)
Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project.
Thorax 57(7):596-601
- (82) Stern M.; Sens B.; Wiedemann B. (1998)
Qualitätssicherung Mukoviszidose Probleme, Erfolge und Perspektiven 1995-1998.
Z ärztl Fortbild Qual sich 92:513-519

- (83) Strandvik B.; Hjelte L.; Malmborg A.-S.; Widén B. (1992)
Home intravenous antibiotic treatment of patients with cystic fibrosis.
Acta Paediatr 81:340-344
- (84) Tan K.; Bunn H. (2000)
Once daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis.
Cochrane Database Syst Rev (4):CD002009
- (85) Vic P.; Ategbo S.; Turck D.; Husson M.O.; Launay V.; Loeuille G.A.; Sardet A.; Deschildre A.; Druon D.; Arrouet-Lagande C. (1998)
Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for pseudomonas exacerbations in cystic fibrosis.
Arch Dis Child 78(6):536-539
- (86) Vinks A.A.T.M.M.; Brimicombe R.W.; Heijerman H.G.M.; Bakker W. (1997)
Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics.
J Antimicrob Chemo 40:125-133
- (87) Von Harnack G.A; Koletzko B. (1997)
Kinderheilkunde (10. Auflage)
Springer, Berlin/Heidelberg
- (88) Vondracek T.G. (1995)
Beta-lactam antibiotics: is continuous infusion the preferred method of administration?
Ann Pharmacother 29:415-424
- (89) Warwick W.J. (1982)
Prognosis for survival with cystic fibrosis: the effects of early diagnosis and cystic fibrosis center care.
Acta Paediatr Scand suppl 301:27-31
- (90) Webb A.K.; David T.J. (1994)
Clinical Management of children and adults with cystic fibrosis.
BMJ 308:459-462
- (91) Weiß M.; Belohradsky B.H. (1995)
Parenterale Cephalosporine in der Pädiatrie.
Monatsschr Kinderheilkd 143:535-545
- (92) West S.E.; Zeng L.; Lee B.L.; Kosorok M.R.; Laxova A.; Rock M.J.; Splaingard M.J.; Farrell P.M. (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
- (93) Whitehead A.; Conway S.P.; Etherington C.; Caldwell N.A.; Setchfield N.; Bogle S. (2002)
Once-daily tobramycin in the treatment of adult patients with cystic fibrosis.
Eur Respir J 19(2):303-309

- (94) Wiedemann B.; Lode H.; Lemmen S.; Kratz B.; Keil S.; Höffken G. (1997)
Kontinuierliche Infusion von Betalactam-Antibiotika: neue Ansätze für die Klinik? Symposium beim 4. Deutschen Kongreß für Infektions- und Tropenmedizin, Berlin, 15. März 1997.
Chemotherapiejournal 6.Jahrgang Beilage Nr.2/1997
- (95) Winkler U.; Wingender J.; Jäger K.E. (1985)
Infektionen der Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa bei der Cystischen Fibrose.
Klin Wochenschr 63:490-498
- (96) Winter R.J.D.; George R.J.D.; Deacock S.J.; Shee C.D. (1984)
Self-administered home intravenous antibiotic therapy in bronchiectasis in adult cystic fibrosis.
Lancet:1338-1339
- (97) Wolter J.M.; Bowler S.D.; Nolan P.J.; McCormack J. G. (1997)
Home intravenous therapy in cystick fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects.
Eu. Respir J 10:896-900
- (98) Young R.J.; Lipman J.; Gin T.; Gomersall C.D.; Joynt G.M.; Oh T.E. (1997)
Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients.
J Antimicrob Chemother 40:269-273
- (99) Zapletal A.; Samanek M.; Paul T. (1987)
Lung function in children and adolescents. Methods, Reference values
Karger, Basel

7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Stern für die Überlassung des Thema und die ausgezeichnete Betreuung.

Herr Dr. Joachim Riethmüller war während der Durchführung und Ausarbeitung stets ein Ansprechpartner für alle auftretenden Fragen und Probleme. Dafür danke ich ihm besonders herzlich.

Allen teilnehmenden Ambulanzen danke ich für ihre Bereitschaft, sich an einem multizentrischen Projekt aktiv zu beteiligen.

Herrn Prof.Dr.Jörg Hoppe und allen Mitarbeitern des ehemaligen bakteriologischen Labors der Universitätskinderklinik, namentlich Frau Wilma Ott danke ich für ihre freundliche und kompetente Unterstützung in allen labortechnischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten und deren Familien für ihre Bereitschaft, dieses Projekt mitzutragen, obwohl damit zusätzliche Termine und andere Unannehmlichkeiten verbunden waren.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Prof. Dr. K. Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Ich danke auch meiner Familie sowie allen anderen, die mich in dieser Zeit ermutigt und unterstützt haben.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Pamela Franke geb. Wojciekowski
geb. 30.04.1971 in Bad Mergentheim
verheiratet, zwei Kinder (7 und 3 Jahre alt)

Schulbildung

1990 Abitur

Ausbildung und Fachhochschule

1990 – 1994 Ausbildung bei der Stadt Vaihingen an der Enz und Studium an der
Fachhochschule für öffentliche Verwaltung in Ludwigsburg
Abschluss: Diplomverwaltungswirtin

Studium und Praktisches Jahr

10/94 – 04/02 Studium der Medizin in Tübingen
10/95 – 11/97 Mitarbeit im Bereitschaftsdienst der Organisationszentrale des
Transplantationszentrums in Tübingen
05/99 – 05/00 Mitarbeit im bakteriologischen Labor der Universitäts-Kinderklinik
Tübingen
06/00 – 03/01 Familienphase
04/01 – 04/02 Praktisches Jahr in der Diakonissenklinik Stuttgart sowie im
Olgahospital Stuttgart
23.04.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

06/02 – 12/02 ÄIP bei Dr. Bauer, HNO-Arzt, Ludwigsburg
01/03 – 11/03 ÄIP bei Prof. Dr. Schabet, neurologische Klinik Ludwigsburg
12/03 – 03/07 Familienphase
seit 04/07 Weiterbildungsassistentin bei Dr. von Butler, Kinder- und
Jugendarzt, Esslingen