

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig Maximilian Universität München
– Direktor: Prof. Dr. D. Reinhardt–

Vergleich der Effizienz intravenöser Antibiotika bei Patienten mit Cystischer
Fibrose anhand einer randomisierten prospektiven Studie aus den Jahren 1997
bis 1999 und anhand von Literatur der vergangenen 25 Jahre

DISSERTATION
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Maya Fehling
Köln
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität

Berichterstatter:	Prof. Dr. Matthias Griese
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Sven Hammerschmidt Prof. Dr. Rudolf M. Huber
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Peter Conzen Dr. Philipp Latzin
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2008

Meiner verstreuten Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND HINTERGRUND	8
1.1	FRAGESTELLUNG	8
1.1.1	Analyse und Auswertung der MTCT-Studie (1997-1999)	8
1.1.2	Klinische Studien zur Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von intravenösen Antibiotika-Therapien bei CF-Patienten	9
1.1.3	Empfehlungen für weitere Studienplanung	9
1.2	KRANKHEITSBILD DER CYSTISCHEN FIBROSE	9
1.3	VIREN, PILZE UND BAKTERIEN	10
1.4	THERAPEUTISCHE KONZEPTE	11
1.4.1	Antibiotische Therapie	12
1.4.1.1	Grundzüge der Therapie bei Pseudomonas-Infektion	12
1.4.2	Qualitätssicherung	13
1.4.2.1	Körpergewicht und BMI	13
1.4.2.2	Mikrobiologie	13
1.4.2.3	Lungenfunktion	14
2	MATERIAL UND METHODEN	15
2.1	ANALYSE UND AUSWERTUNG DER MTCT-STUDIE (1997-1999)	15
2.1.1	Statistik	15
2.2	KLINISCHE STUDIEN ZUR EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INTRAVENÖSEN ANTIBIOTIKA-THERAPIEN BEI CF-PATIENTEN	16
2.2.1	Recherche und Suchkriterien	16
2.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN UNTERSUCHTEN STUDIEN	17
3	ERGEBNISSE	18
3.1	ANALYSE UND AUSWERTUNG DER MTCT-STUDIE (1997-1999)	18
3.1.1	Methodik der MTCT-Studie	18
3.1.1.1	Studiendesign und -ziel	18
3.1.1.2	Patientenkollektiv	18
3.1.1.3	Demographische Parameter	21
3.1.1.4	Dosierung und Dauer der Antibiotika-Therapie	21
3.1.1.5	Indikationen	21
3.1.1.6	Begleitmedikation	22
3.1.1.7	Zeitpunkte der Untersuchungen vor und nach Therapie	22
3.1.1.8	Mikrobiologie	22
3.1.1.9	Lungenfunktion	23
3.1.1.10	Labor	24
3.1.1.11	Nebenwirkungen	24
3.1.1.12	Vergleich von MER/TOB und CAZ/TOB	24
3.1.1.13	Betrachtung einer erweiterten Gruppe	25
3.1.1.14	Formale Verletzungen und Fehler	25

3.1.2	Ergebnisse der MTCT-Studie	25
3.1.2.1	Patientenkollektiv.....	26
3.1.2.2	Demographische Parameter.....	27
3.1.2.3	Zeitpunkte der Untersuchungen vor und nach Therapie.....	29
3.1.2.4	Körpergewicht und BMI	33
3.1.2.5	Mikrobiologie	34
3.1.2.6	Material.....	34
3.1.2.7	Lungenfunktion.....	37
3.1.2.8	Labor	38
3.1.2.9	Nebenwirkungen und Toxizität	39
3.1.2.10	Vergleich MER/TOB und CAZ/TOB.....	41
3.1.2.11	Betrachtung einer erweiterten Gruppe.....	42
3.1.2.12	Formale Verletzungen und Fehler	43
3.1.3	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse MTCT-Studie	44
3.1.3.1	Vergleichbarkeit.....	45
3.1.3.2	Körpergewicht und BMI	45
3.1.3.3	Zeitpunkte für Untersuchungen	45
3.1.3.4	Mikrobiologie	46
3.1.3.5	Lungenfunktion.....	46
3.1.3.6	Labor	47
3.1.3.7	Nebenwirkung und Toxizität	47
3.1.3.8	Vergleich MER/TOB und CAZ/TOB.....	47
3.1.3.9	Formale Verletzungen und Fehler	48
3.2	KLINISCHE STUDIEN ZUR EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INTRAVENÖSEN ANTIBIOTIKA-THERAPIEN BEI CF-PATIENTEN	48
3.2.1	Auswertung der recherchierten Studien	52
3.2.1.1	Inhaltliche Aspekte	52
3.2.1.2	Formale Aspekte	55
4	DISKUSSION	57
4.1	WESENTLICHE RESULTATE DER MTCT-STUDIE (1997-1999).....	57
4.1.1	Wesentliche Ergebnisse	58
4.1.2	Formale Verletzungen und Fehler in der MTCT-Studie	61
4.1.2.1	Indikationen	61
4.1.2.2	Studienprotokoll.....	62
4.2	KLINISCHE STUDIEN ZUR EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INTRAVENÖSEN ANTIBIOTIKA-THERAPIEN BEI CF-PATIENTEN	62
4.2.1	Indikationen	63
4.3	EMPFEHLUNGEN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG KLINISCHER STUDIEN ZUM THEMA ANTIBIOTISCHE THERAPIE BEI CF-PATIENTEN.....	64
4.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	64
4.3.2	Fallzahlen	65
4.3.3	Grundvariabalen	65
4.3.4	Randomisierung und Verblindung	66
4.3.5	Follow-Up und Einhaltung des Protokolls.....	66

4.3.6	Auswertung - Intention-to-treat und Protokoll	67
4.3.7	Monitoring	68
4.3.8	Kommentar	68
5	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	69
6	ZUSAMMENFASSUNG	70
7	ANHANG	72
8	LITERATURVERZEICHNIS	84
9	DANKSAGUNG	
10	LEBENS LAUF	

1 EINLEITUNG UND HINTERGRUND

1.1 FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist zunächst, eine multizentrische prospektive Studie zum Thema der intravenösen antibiotischen Therapie bei Patienten mit cystischer Fibrose (CF) auszuwerten und die daraus resultierenden Ergebnisse zu dokumentieren. Hieraus sollen sich eventuell Aussagen zu Therapieempfehlungen bei CF-Patienten mit pulmonalen Infektionen ergeben. Zum anderen sollen diese Ergebnisse mit relevanten Studien ähnlicher Thematik aus der Literatur verglichen werden, um Übereinstimmungen oder Abweichungen zu finden. Die Frage ist, ob sich in den zahlreichen Studien ein Konsens zur antibiotischen Therapie der pulmonalen Infektion bei CF-Patienten finden lässt, um so eine Empfehlung für das zur Zeit am besten geeignete Therapieschema geben zu können.

Im Folgenden wird der Hintergrund der Arbeit beschrieben, um unter anderem einen Überblick über das Krankheitsbild der cystische Fibrose und ihren therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Die „Methodik“ befasst sich anschließend mit der Vorgehensweise der Arbeit und wie die Ressourcen genutzt und ausgewertet wurden. Im „Ergebnis“-Teil werden zum einen die Methodik und Ergebnisse der MTCT-Studie beschrieben sowie die Resultate der Literaturrecherche dargestellt. Abschließend dient die „Diskussion“ dazu, die Ergebnisse der MTCT-Studie zu analysieren und sie in Beziehung zur gegenwärtigen Studienlage zu setzen, um daraus Empfehlungen für zukünftige Studien abzuleiten.

1.1.1 Analyse und Auswertung der MTCT-Studie (1997-1999)

Die multizentrische prospektive randomisierte Studie wurde zwischen 1997 und 1999 an fünf Zentren durchgeführt. Dabei wurde die Kombination von Tobramycin plus Ceftazidim bzw. Meropenem (CAZ/TOB bzw. MER/TOB) sowie in einer kleinen Gruppe auch Meropenem plus Fosfomycin (MER/FOS) miteinander verglichen. In mehreren Studien wurde eine höhere antibakterielle in-vitro-Aktivität von Meropenem gegenüber Ceftazidim nachgewiesen¹. Die Fragestellung der Studie bestand zunächst in der in-vivo Überprüfung dieser Ergebnisse. Außerdem

sollten die antibiotischen Therapie-Kombinationen CAZ/TOB, MER/TOB und MER/FOS auf Effektivität und Verträglichkeit hin geprüft werden.

Zur Vereinfachung wird diese Studie „MTCT-Studie“ (Meropenem + Tobramycin und Ceftazidim + Tobramycin) genannt.

1.1.2 Klinische Studien zur Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von intravenösen Antibiotika-Therapien bei CF-Patienten

Bei CF Patienten sind mehrfach im Jahr Therapien mit hochdosierten i.v. Antibiotika erforderlich. Hierzu werden Studien benötigt, die bessere Aussagen über Therapieempfehlungen machen, um die Patienten bestmöglichst zu versorgen. Es stellt sich die Frage, ob es in der vorhandenen Literatur Hinweise für Therapieempfehlungen gibt, insbesondere, welche Antibiotika-Kombinationen am effektivsten und gleichzeitig verträglichsten sind sowie die Dauer und Dosierung der Therapie. Die Literatur wurde unter Berücksichtigung dieser Fragestellungen auf randomisierte kontrollierte Studien durchsucht.

1.1.3 Empfehlungen für weitere Studienplanung

Im Verlauf der Recherche ergab sich eine weitere Frage: Wie muss eine Studie zur antibiotischen Therapie bei CF-Patienten beschaffen sein, so dass sie aussagekräftige und richtungweisende Aussagen machen kann?

Um diese Frage zu beantworten, wurden die recherchierten Studien insbesondere im Bezug auf Planung, Methodik und Durchführung und den daraus resultierenden Probleme untersucht.

1.2 KRANKHEITSBILD DER CYSTISCHEN FIBROSE

Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weißen Rasse mit frühem tödlichem Verlauf. Die Inzidenz liegt in Nord-Amerika und Europa zwischen 1/2500 und 1/1600². Die Erkrankung wird durch Fehlfunktionen des sekretorischen Epithels aller exkretorischen Drüsen hervorgerufen und wird autosomal rezessiv vererbt. Ein für die zelluläre Chloridpermeabilität verantwortliches Protein (CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) wird nicht oder nur funktionsuntüchtig gebildet bzw. erreicht nicht die Zellwand. Daher sezernieren die exokrinen Drüsen ein wasserarmes meist hochvisköses Sekret. Über noch nicht genau bekannte Abläufe kommt es außerdem zu ausgeprägten inflammatorischen Prozessen.

Eines der Kardinalsymptome ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Der visköse Schleim führt zu einer Dysfunktion des epithelialen Zilienapparates. Dies begünstigt die Besiedlung und Infektion mit Bakterien, Viren und Pilzen. Die Folgen sind rezidivierende Bronchitiden und abszedierende Pneumonien, die zu Bronchiektasen und Fibrosierung der Lunge führen. Am Ende steht die respiratorische Insuffizienz.³

Die Lebenserwartung lag 1999 in Deutschland bei 31,6 Jahren⁴.

1.3 VIREN, PILZE UND BAKTERIEN

Viruserkrankungen der Atemwege treten bei CF in gleicher Häufigkeit auf wie bei Gesunden, diese können jedoch bei Patienten mit CF zu purulenten bronchopulmonalen Entzündungen führen und damit eine bakterielle Besiedelung begünstigen.²

Pilze (v.a. Aspergillen und Candida) gehören zu den häufigsten Besiedlern der Atemwege von CF-Patienten². Studien belegen, dass es nach antibiotischer Therapie zu einer Zunahme der Pilzbesiedelung bei CF-Patienten kommt⁵. Besonders bedeutend ist in diesem Zusammenhang der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose ist eine zunehmend beobachtete pulmonale Komplikation, die durch die immunologische Abwehrreaktion des Körpers auf Allergene des Pilzes *Aspergillus fumigatus* bedingt ist⁶.

Durch rezidivierende Infektionen der Atemwege kommt es zur Verlegung der Bronchien mit viskösem Schleim und damit zu einer Einschränkung der mukoziliäre Clearance. Zusammen mit der entzündungsbedingten Obstruktion können diese Faktoren zur intrapulmonalen Verteilungsstörung führen und durch den dauerhaft erhöhten intrapulmonalen Druck zur Rechtsherzinsuffizienz, dem so genannten Cor pulmonale.

Während in der vorantibiotischen Ära pulmonale Infektion mit *Staphylococcus aureus* als die häufigste Todesursache bei CF-Patienten galt, ist nun *Pseudomonas aeruginosa* der Leitkeim der Erkrankung². Heutzutage sinkt die Prävalenz von *Staphylococcus aureus* mit dem Alter, dagegen nimmt die

Häufigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* zu. *Pseudomonas* übernimmt infektiologisch gesehen die dominante Rolle in der Pathogenese der pulmonalen Problematik bei CF.⁷ Dies ergibt sich aus ihrer Prävalenz, Persistenz und hohen Konzentration in den bei Gesunden bakterienfreien tiefen Atemwegen sowie den vielfältigen Abwehrreaktionen.

Als Ursache für die Problematik der chronischen *Pseudomonas*-Infektion wird vermutet, dass die durch die Grundkrankheit geschaffene Disposition eine größere Rolle spielt als die spezifischen Virulenzfaktoren eines Erregers.⁸

Die initiale Besiedelung der Atemwege erfolgt zumeist mit *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämmen ohne Schleimbildung (nicht-mukoid). Im Verlauf der Erkrankung können diese Stämme zu schleimbildende (mukoide) Stämme mutieren². Der Übergang von der nicht-mukoiden zur mukoiden Form gilt als bedeutsamer Faktor für die Pathogenese der cystischen Fibrose, da in Kohortenstudien zu dem Zeitpunkt dann oftmals ein Wendepunkt in der Stabilität der Lungenfunktion beobachtet werden konnte⁹. Eine Eradikation des mukoiden Typs ist selbst bei intensiver antibiotischer Therapie nicht mehr möglich und die damit verbundene Verminderung des FEV1 letztendlich nicht aufzuhalten¹⁰.

Der Übergang zur mukoiden Variante dauert in der Regel 1-1,5 Jahre und bietet damit Chancen für eine *Pseudomonas*-Eradikations-Therapie. Die frühe aggressive Behandlung von *Pseudomonas aeruginosa* und dessen erfolgreiche Eradikation oder Suppression verbessern die Prognose deutlich.

1.4 THERAPEUTISCHE KONZEPTE

In der Therapie der CF werden mehrere Konzepte zur Behandlung der Erkrankung genutzt:

- Physiotherapie
- Anti-inflammatorische Therapie (v.a. Glukokortikoide)
- Broncho-dilatatorische Therapie (v.a. β -Sympathomimetika)
- Sekretolytische Therapie (u.a. DNase, NaCl, ACC)
- Antibiotische Therapie

Diese Arbeit handelt von verschiedenen Antibiotika-Therapien, die miteinander verglichen wurden. Daher wird diese Therapie im Folgenden ausführlicher betrachtet.

1.4.1 Antibiotische Therapie

Die Verbesserungen der antibiotischen Therapie von Atemwegsinfekten in den letzten Jahrzehnten ist einer der Hauptgründe für die erhöhte Lebenserwartung von CF-Patienten.¹¹

Prinzipiell können Antibiotika oral, i.v. und inhalativ verabreicht werden.

So richten sich orale Antibiotika primär gegen *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenza* und eignen sich für die Behandlung von unkomplizierten respiratorischen Exazerbationen, bzw. für die Dauerprophylaxe/-therapie.

Inhalative Antibiotika ermöglichen bakterizide Konzentrationen am Ort der Infektion und haben den Vorteil einer leichten Handhabung im Alltagsleben.

Die intravenöse Antibiotika-Therapie wird für die Behandlung von stärker ausgeprägten pulmonalen Exazerbationen verwendet, wobei die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* im Vordergrund steht. Die intravenöse Therapie erfolgt meist über einen Zeitraum von 14-21 Tagen, bei klinischer Indikation auch länger. Aufgrund der pathologischen Veränderungen des Lungengewebes bei CF-Patienten ist die Anreicherung von wirksamen Medikamenten erschwert. Diese stark veränderte Pharmakokinetik macht eine höhere Dosierung der antibiotischen Therapie notwendig¹².

1.4.1.1 Grundzüge der Therapie bei *Pseudomonas*-Infektion

Die häufigen Infektionen durch *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme haben die antibiotische Therapie bei CF-Patienten stark beeinflusst. Zu unterscheiden sind hierbei ambulante Infektionen, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurden und meist sensitiv gegenüber gängige Antibiotika (β -Laktam-Antibiotika, Aminoglykoside, Fluorchinolone oder Colistin) sind und auf der anderen Seite Infektionen durch Erreger im Krankenhaus. Bei diesen nosokomial erworbenen *Pseudomonas*-Erregern finden sich häufig resistente Stämme, die die antibiotische Therapie erschweren. Um das Risiko der Anreicherung resistenter Stämme zu vermeiden, wird grundsätzlich angestrebt zwei Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zu geben.

In einer Studie mit 44 CF-Patienten¹³ wurde die in vitro Aktivität von Zweier- oder Dreierkombinationen von Antibiotika gegen 75 verschiedene multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* getestet. Es konnte gezeigt werden, dass durch Zugabe eines zweiten Antibiotikums eine signifikante Steigerung der bakteriziden Aktivität erfolgte. Die effektivsten Kombinationen waren Tobramycin mit

Meropenem, Piperacillin/Tazobactam oder Ciprofloxacin. Die Einzeltherapie von Meropenem bzw. Tobramycin war bakterizid gegenüber 44% bzw. 16 % der Pseudomonas-Isolate. Eine Kombination der beiden führte zu einer bakteriziden Wirkung gegenüber 94% der Isolate. Die Zugabe eines dritten Antibiotikums brachte keine erweiterte Effektivität (Meropenem/Ciprofloxacin/Cefepime waren bakterizid gegen 91% der Isolate).

Diskutiert wurde ebenfalls ein dänisches Therapiekonzept, das unabhängig vom klinischen Zustand des Patienten alle drei Monate eine 14-tägige intravenöse antibiotische Kombinationstherapie empfiehlt, um eine Reduktion der Bakterienlast zu erreichen.

Bei akuter Exazerbation ist eine Kombination aus einem β -Laktam-Antibiotikum und einem Aminoglykosid zur Therapie am weitesten verbreitet¹⁴.

Es besteht jedoch kein einheitliches Therapie-Konzept. Die Behandlungsarten gründen sich vorwiegend aus der klinischen Erfahrung und vermissen groß angelegte Studien, die eine bessere Auskunft darüber geben könnten, welcher antibiotischen Kombination der Vorzug zu geben ist¹⁵.

1.4.2 Qualitätssicherung

Um die Therapieerfolge nicht nur klinisch zu überprüfen werden verschiedene quantifizierbare Zielvariablen untersucht. Neben dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Körpergewicht spielen besonders die Lungenfunktion und die mikrobiologische Untersuchung des Sputums eine Rolle. Sie dienen der Evaluation von Therapieerfolgen sowohl kurzfristig als auch über einen langen Zeitraum hinweg.

1.4.2.1 Körpergewicht und BMI

Die Bedeutung des Ernährungszustandes für Prognose, Überlebenszeit und Wohlbefinden von Patienten mit cystische Fibrose ist eindeutig dokumentiert^{16,17}. Der BMI und das Körpergewicht können dabei der Beschreibung der körperlichen Konstitution des Patienten dienen. Über längere Zeit hinweg kann hierdurch eine Beurteilung des Therapieerfolges abgeleitet werden.

1.4.2.2 Mikrobiologie

Da die Keimbesiedelung der Lunge für die Auswahl der Therapeutika eine große Bedeutung hat, ist es wichtig, diese in regelmäßigen Abständen zu untersuchen.

Bei der mikrobiologischen Untersuchung des Sputums oder des Rachenabstriches eines CF-Patienten können die besiedelnden Keime quantitativ und qualitativ bestimmt werden. Vergleicht man diese Werte mit den Ergebnissen von Sputum-Untersuchungen nach der Therapie, kann festgestellt werden, ob Keime eradiziert werden konnten oder sich in ihrer Konzentration geändert haben.

1.4.2.3 Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsprüfung ist ein objektives und reproduzierbares Verfahren zur Einschätzung des Lungenvolumens bzw. –zustands und somit zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs. Die Untersuchung der Lungenfunktion ist in den letzten Jahren so weiterentwickelt worden, dass auch an Säuglingen und Kleinkindern mit CF Funktionstests durchgeführt werden können. Auf diese Weise konnten Funktionsdefizite und Dynamik von Veränderungen im Sinne einer Verlaufsbeobachtung erfasst werden^{18,19}.

Ab einem Alter von vier bis fünf Jahren wird die Lungenfunktionsprüfung bei allen CF-Patienten regelmäßig durchgeführt.

Durch intravenöse antibiotische Behandlung von CF-Patienten können signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion nachgewiesen werden.^{20,21}

2 MATERIAL UND METHODEN

Im Folgenden wird die Vorgehensweise der Arbeit beschrieben und wie die vorhandenen Datensätze der Studie, sowie die medizinischen Datenbanken genutzt und analysiert wurden.

2.1 ANALYSE UND AUSWERTUNG DER MTCT-STUDIE (1997-1999)

Vom Juni 1997 bis September 1999 wurde eine prospektive randomisierte multizentrische Studie durchgeführt. In dieser Studie wurde die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit zweier antibiotischer Kombinationen, Meropenem (Handelsname: Meronem®) plus Tobramycin (Handelsname: Gernebcin®) und Ceftazidim (Handelsname: Fortum®) plus Tobramycin getestet. Die Studie war eine so genannte Investigator initiierte Studie (Kinderpoliklinik, LMU München), die durch Mittel der Firma Astra Zeneca teilfinanziert wurde.

Es lagen folgende Daten zur Auswertung und Beschreibung vor:

- Studienprotokoll
- Erhebungsbogen
- Patientendaten
- Auswertungsplan
- Auswertung der Intention-to-treat-Gruppe durch eine Statistikfirma (Datenservice Dipl. Chem. Eva Hönig GMBH)

Aufgrund von unklaren Zuständigkeiten wurde die Studie mehrere Jahre nicht ausgewertet und unter medizinischen Aspekten interpretiert. Ein Ziel dieser Arbeit lag in der kompletten Auswertung und Darstellung der Ergebnisse.

Als weiteres Ziel sollten Probleme im Design und der Durchführung der Studie aufgezeigt und Empfehlungen für künftige Studien gegeben werden.

2.1.1 Statistik

Die Werte der Messungen wurden als Median, 25.Perzentile und 75.Perzentile (bzw. unteres und oberes Quartil) oder Median, Minimum (min) und Maximum (max) angegeben – falls nicht abweichend vermerkt.

Vergleiche zweier nicht parametrischer, gepaarter Untersuchungen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests analysiert. Dieser Test wurde angewandt, um die

Ergebnisse vor der Therapie mit denen nach der Therapie zu vergleichen. Zwei nicht-parametrische und nicht gepaarte Untersuchungen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert und so die beiden Therapiegruppen miteinander verglichen. Um die Ergebnisse mit dem Whitney-U-Test vergleichen zu können, wurden die Werte vor und nach der Therapie voneinander abgezogen (in den Tabellen als „Differenz“ gekennzeichnet). Außerdem wurden die Werte vor und nach der Therapie durcheinander geteilt, um so die Ratio auch mit den Werten der anderen Medikations-Gruppe vergleichen zu können (in den Tabellen als „Ratio“ gekennzeichnet).

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel Software (Santa Rosa, CA, USA). Die statistische Auswertung wurde mit Graph Pad Prism Software (San Diego, CA, USA) durchgeführt.

2.2 KLINISCHE STUDIEN ZUR EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INTRAVENÖSEN ANTIBIOTIKA-THERAPIEN BEI CF-PATIENTEN

2.2.1 Recherche und Suchkriterien

Die Recherche wurde mittels der Datenbanken PubMed, Embase und in der Cochrane Library auf englisch sprachige Studien durchgeführt. Die Datenbanken wurden anhand der freien Textwörter „cystic fibrosis“ und in Kombination mit „antibiotic“ und „controlled clinical trial“ durchsucht.

Berücksichtigt wurden kontrollierte randomisierte Studien von 1970 bis heute, in denen i.v.-Antibiotika-Therapien bei CF-Patienten (v.a. im Rahmen der Behandlung einer Exazerbation der pulmonalen Infektion) untersucht wurden. Ziel war es, Studien zu finden, die Aufschluss über Antibiotika-i.v.-Therapien in Bezug auf Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit ergaben. Dabei wurden sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien mehrerer Antibiotika berücksichtigt.

Die Studien wurden nach Studienname und –design, Autoren, Zeitpunkt, Fallzahlen, Ergebnissen und Beurteilungen beschrieben.

2.3 SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN UNTERSUCHTEN STUDIEN

Anhand der durchgeführten Studie und des recherchierten Materials sollen Hinweise und Empfehlungen herausgearbeitet werden, die bei der Durchführung von weiteren Studien zu diesem Thema hilfreich sein können.

3 ERGEBNISSE

Dieser Teil der Arbeit befasst sich zum einen mit der Methodik und den Ergebnissen der MTCT-Studie sowie mit den Resultaten der Literaturrecherche.

3.1 ANALYSE UND AUSWERTUNG DER MTCT-STUDIE (1997-1999)

In den folgenden Abschnitten wird die MTCT-Studie mit Ihrer Methodik, den Ergebnissen und den gewonnenen Erkenntnissen beschrieben.

3.1.1 Methodik der MTCT-Studie

3.1.1.1 Studiendesign und -ziel

Die MTCT-Studie ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, offene Interventionsstudie an Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose).

Das Ziel der Phase-IV-Studie bestand darin, die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombination von zwei intravenösen Antibiotika-Kombinationen, Meropenem (Handelsname: Meronem®) plus Tobramycin (Handelsname: Gernebcin®) oder Ceftazidim (Handelsname: Fortum®) plus Tobramycin, zu vergleichen. Es sollten die klinische Wirksamkeit in der Behandlung von Besiedlung und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* anhand von Entzündungsparametern, Lungenfunktion und Keimzahlreduktionen nachgewiesen werden.

Eine kleinere Gruppe sollte außerdem mit der Kombination Meropenem plus Fosfomycin behandelt werden.

An der Studie nahmen vier verschiedene Zentren in Deutschland (München, Köln, Frechen und Aachen) und ein Zentrum aus der Schweiz (Davos) teil.

CF-Patienten deren Sputum-Keime voll empfindlich gegenüber allen Kombinationen waren, wurden randomisiert den Therapiegruppen zugeteilt.

3.1.1.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 135 Therapiezyklen von 83 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen Juni 1997 und September 1999

regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen in der CF-Ambulanz der verschiedenen Zentren vorgestellt haben.

3.1.1.2.1 Definitionen der Gruppen

Es werden verschiedene Gruppen zur Beschreibung der Ergebnisse genannt. Sie betreffen die Patienten, die an der MTCT-Studie teilgenommen haben. Die kleine Gruppe FOS/MER mit acht Patienten wird hierbei nicht beachtet.

1. Intention-to-treat-Gruppe: Alle Therapiezyklen, die in die Studie aufgenommen wurden. Da in dieser Gruppe Daten fehlten, wurde in der Auswertung meist die Modifizierte ITT-Gruppe herangezogen, um sie mit der Protokoll-Gruppe vergleichen zu können.
2. Modifizierte Intention-to-treat-Gruppe (Modifizierte ITT): alle Therapiezyklen, außer solchen, die anhand nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen wurden (Drop Out), die die Studie nicht vollendet haben (Abbruch) oder deren Untersuchungsdaten nicht vollständig waren.
3. Erweiterte Gruppe: eine nach Abschluss der Studie ermittelte Gruppe, für die großzügigere, aber klinisch sinnvolle Zeitrahmen der Untersuchungen erweitert wurden (siehe 3.1.2.11)
4. Protokoll-Gruppe: In dieser Gruppe finden sich solche Patienten, die die Kriterien des Protokolls komplett erfüllt haben.

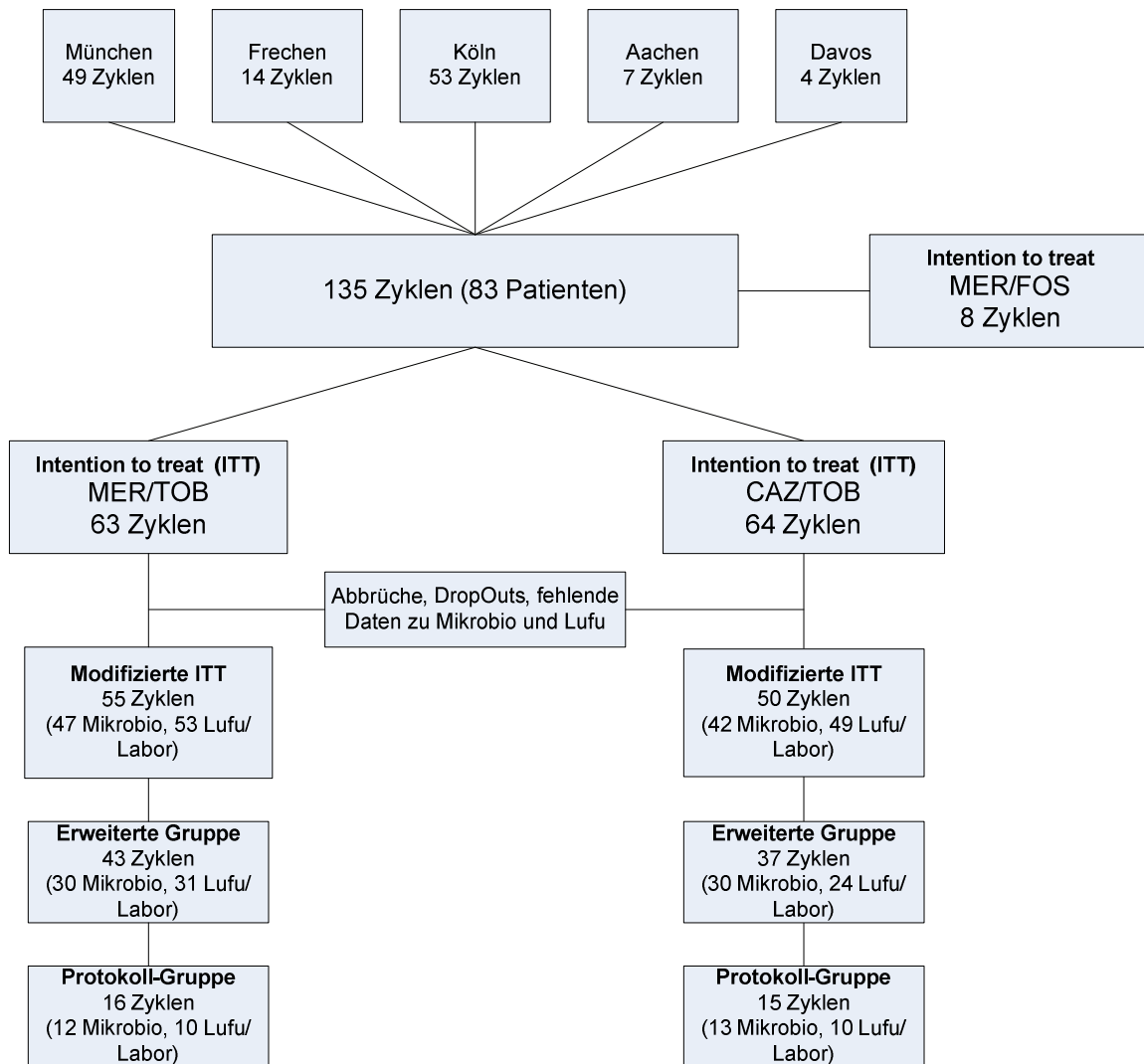


Abbildung 3—1 Patientenkollektiv-Gruppeneinteilung und Anzahl der Therapiezyklen in den jeweiligen Gruppen

3.1.1.2.2 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten für die Aufnahme in die Studie erfüllt sein:

- Alter > 5 Jahre, bei Therapie der Erstbesiedelung > 2 Jahre alt
- Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*
- Alle Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* bzw. *Burkholderia cepacia* mussten sensibel auf die gewählten Antibiotika sein
- Einhaltung der vorgegebenen Therapiedauer
- Stationär und ambulant behandelte Patienten wurden randomisiert
- Mehrfache Aufnahme eines Patienten, wenn Behandlungsabstand mindestens 8 Wochen war
- Keine Einnahme weiterer Antibiotika, oraler Steroide oder nicht-steroidaler Antiphlogistika.

3.1.1.3 Demographische Parameter

Zum Vergleich der Ausgangsgruppen wurden folgende Parameter herangezogen: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Bodymaßindex, Krämer Score, Pseudomonas-Antikörper.

Der Kraemer- Score beinhaltet Angaben zu Aktivität, Status/Therapie, Lungenbefall, Verdauung mit einer Bewertung von 1-5. Die maximale Punktzahl beträgt 20.

Der Bodymaßindex (BMI) nach Quetelet berechnet sich aus Körpergewicht, geteilt durch Körpergröße in Metern zum Quadrat:

$BMI = \text{Körpergewicht (in kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Normalwerte liegen zwischen 20 und 25 kg/m².

Die Entwicklung von Pseudomonas-Antikörper stellt ein relativ verlässliches Maß für den Übergang in die chronische Infektion dar.²²

Zusätzlich dokumentiert wurden Körperlänge und Crispin Norman Score, wobei diese Daten aufgrund mangelnder Vollständigkeit oder geringer klinischer Aussagekraft nicht verwertet wurden.

3.1.1.4 Dosierung und Dauer der Antibiotika-Therapie

Eine Gruppe erhielt Meropenem in Kombination mit Tobramycin, die andere Gruppe erhielt Ceftazidim in Kombination mit Tobramycin.

Die Therapiedauer lag zwischen 14 und 21 Tagen.

Die Dosierungen der Antibiotika waren wie folgt:

Meropenem: 3 x 40mg/kgKG/Tag bzw.

3 x 2g/Tag bei einem Körpergewicht > 50kg

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Tobramycin: 3 x 3-4-mg/kgKG/Tag unter Spiegelkontrolle

Ceftazidim: 200-400 mg/kgKG/Tag in 2-3 Einzeldosen

Fosfomycin: 3 x 200-400 mg/kgKG/Tag (maximal 15 g/Tag)

3.1.1.5 Indikationen

Die Indikationen für eine antibiotische Therapie waren:

- Prophylaktische Intervalltherapie ohne Exacerbation
- Akute Exazerbation bei stabilem Zustand im Intervall

- Akute Exazerbation bei chronischer Infektion
- Infektion mit *Burkholderia cepacia*
- Eradikationsversuch bei Erstbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*

3.1.1.6 Begleitmedikation

Die inhalative Therapie mit Colistin oder Tobramycin bzw. die orale Therapie mit Ciprofloxacin sollte mindestens 5 Tage vor Aufnahme in die Studie abgesetzt werden.

Während der Therapie durften keine weiteren Antibiotika verabreicht werden. Orale Steroide oder nicht-steroidale Antiphlogistika durften während der Therapie nicht eingesetzt werden.

Notiert wurde folgende begleitende Dauermedikation:

DNase, Bronchodilator, Mukolytikum, Ursodesoxycholsäure, Zusatzernährung, Inhalation, Kortikoid, NSAR, Vitamine, Pankreasenzyme, Taurin.

Weitere Begleitmedikationen wie die Pille, Selen oder Antidiabetika konnten angegeben werden.

3.1.1.7 Zeitpunkte der Untersuchungen vor und nach Therapie

Für die Abnahmen der Untersuchungen für die Mikrobiologie und die Lungenfunktion wurden laut Protokoll feste Grenzen vorgegeben, zu welchem Zeitpunkt die Untersuchung nach und zu welchem sie vor der i.v.-Therapie erfolgen sollte.

Die Abnahmezeiträume des Protokolls für die Sputumabnahme bzw. den Rachenabstrich sowie für die Lungenfunktion waren:

1. Für die Voruntersuchung bis zu 14 Tagen vor Therapiebeginn
2. Für die Nachuntersuchung zwischen drei und sieben Tagen nach Therapieende
3. Für das Follow-up zwischen sechs und acht Wochen nach Therapieende

Das Follow-up wurde nur für die mikrobiologische Untersuchung geplant.

3.1.1.8 Mikrobiologie

Mikrobiologische Befunde wurden vor und nach der Therapie erhoben entweder aus gewonnenem Sputum oder aus einem Rachenabstrich.

Diese wurden im Labor des Max-von-Pettenkofer-Institut der LMU München unter der Leitung von Professor Bauernfeind ausgewertet.

Betrachtet wurden:

- Absolute und relative Häufigkeit der Erreger
- Sensibilität der Erreger
- Bakteriologisches Ansprechen auf die Therapie im Bezug zur Keimmenge und Stammanzahl zu Beginn der Studie (Erregerbezogen)
- Häufigkeit neu aufgetretener Erreger im Beobachtungsverlauf
- Statistische Kennwerte der Gesamtkonzentration der *Pseudomonas aeruginosa* (Keimzahl, Isolate, Keimzahl/Isolat)
- Häufigkeit mukoider bzw. nicht-mukoider *Pseudomonas aeruginosa*
- Häufigkeit *Pseudomonas aeruginosa* Stämme nach Therapie im Vergleich zur Ausgangslage

3.1.1.8.1 Bakterien und Pilze

Folgende Bakterien und Pilze wurden gezielt ausgewertet:

- *Pseudomonas aeruginosa* (mukoid und nicht mukoid)
- *Staphylococcus aureus*
- *Burkholderia cepacia*
- *Candida*
- *Aspergillus*

Zusätzlich wurden folgende Bakterien dokumentiert:

Stenotrophomonas maltophilia, *E. coli*, Normalflora, *S. haminis*, koagulasenaktiv Staphylokokken, *Staphylococcus epidermidis*, Schimmelpilze, *Staphylococcus agalactiae*, *Alcaligenes xyloxydans*, *Flaxobact*, *Burkholderia multivorans*, *Serratia marcescens*, *Clysea*, *Pseudomonas fluorescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus cloacae*, *Serratia liquefaciens*

3.1.1.9 Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsprüfung wurde mit dem Master Lab der Firma Jäger gemacht. Es war nicht festgelegt, wie viele Tests durchzuführen waren und welche verwendet werden sollten.

Die Ergebnisse wurden als Prozentwerte vom Altersreferenzwert angegebenen (Zapletal et al, 1976).²³

Folgende Parameter wurden ausgewertet:

FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde = Einsekundenkapazität.
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität,
MEF 25%	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität

Zusätzlich wurden folgende Parameter dokumentiert:

MEF 25-75%, SRAW (Spezifischer Atemwegswiderstand), ITGV (Intrathorakales Gasvolumen), TLC (Totale Lungenkapazität)

3.1.1.10 Labor

Als Parameter zur Beurteilung der Entzündung dienten:

- CrP - C-reaktives Protein (Normwert: <0,8 mg/dl)
- BKS - Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit 1. Stunde (Normwert: 3-8 mm)
- Leukozyten (Normwert: 4-10 G/l)

Zusätzlich wurden folgende weitere Laborparameter dokumentiert:

Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Differentialblutbild, Kreatinin, Gesamtbilirubin, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, Sauerstoffsättigung

3.1.1.11 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden speziell abgefragt:

Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Diarrhö, allergische Reaktion, Blutbildveränderungen wie Thrombozytenzahlveränderungen und Erhöhung von Leberwerten GOT, GPT, aP und Gamma-GT.

Für die Dokumentation weiterer Nebenwirkungen war Raum vorgegeben.

3.1.1.12 Vergleich von MER/TOB und CAZ/TOB

Es wurde jeweils die Differenz zwischen vorher und nachher miteinander verglichen. Außerdem wurde die Rationen verglichen, d.h. das Verhältnis zwischen den Ergebnissen vor und nach der Therapie mit dem Verhältnis der anderen Medikation. Zur Berechnung von Unterschieden wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

3.1.1.13 Betrachtung einer erweiterten Gruppe

Im Nachhinein wurde eine weitere Gruppe betrachtet, um zu überprüfen, ob sich die Ergebnisse der Protokoll-Gruppe in einer größeren Gruppe genauso verhalten oder sich verändern. Hierzu wurde der im Protokoll sehr eng gewählte Zeitrahmen für Untersuchungen (siehe 3.1.1.7) erweitert (daher „erweiterte Gruppe“). Dies geschah unter Berücksichtigung von Plausibilität und klinischer Erfahrung.

So wurde davon ausgegangen, dass sich die mikrobiologische Resistenzlage bis zu 28 Tagen vor Therapiebeginn nicht wesentlich unterscheidet, wie sich auch die Veränderungen durch die Therapie bis zu 15 Tagen danach finden lassen.

Für die Lungenfunktion wurde ein Zeitraum von 14 Tagen vor Therapiebeginn bis zu 3 Tagen nach Therapiebeginn als verwertbar im Sinne der Ausgangswerte angenommen. Eine mögliche Verbesserung durch die Therapie wurde innerhalb eines Zeitraums bis zu 15 Tagen nach Therapieende verwertet.

Der Zeitrahmen für die erweiterte Gruppe ergibt sich demnach wie folgt:

- Sputum und Resistenzlage
 - a. bis zu 28 Tagen vor Therapiebeginn (prä-Therapiezeitraum)
 - b. bis zu 15 Tagen nach Therapieende (post-Therapiezeitraum)
- Lungenfunktion und Parameter im Serum
 - a. Zwischen 14 vor Therapiebeginn und 3 Tagen nach Therapiebeginn (prä-Therapiezeitraum)
 - b. bis zu 15 Tagen nach Therapieende (post-Therapiezeitraum)

3.1.1.14 Formale Verletzungen und Fehler

Da die in die MTCT-Studie aufgenommene Patientenzahl stark von den Therapiezyklen der Protokoll-Gruppe differierte, wurde besonders auf mögliche Verletzungen und Fehler in der Planung und Durchführung geachtet.

3.1.2 Ergebnisse der MTCT-Studie

Die Ergebnisse wurden anhand der Intention-to-treat-Gruppe und der Protokoll-Gruppe dargestellt.

Für den vorher-nachher-Vergleich der Ergebnisse wurde zusätzlich eine modifizierte Intention-to-treat-Gruppe (Definition siehe 3.1.1.2.1) herangezogen. Ferner wurde ein Vergleich mit der „erweiterten Gruppe“ dargestellt.

Die ausführliche Auflistung der Ergebnisse findet sich im Anhang (Tabelle 7-5 und Tabelle 7-6).

3.1.2.1 Patientenkollektiv

Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Daten aus der Intention-to-treat-Gruppe herangezogen.

3.1.2.1.1 Mehrfach aufgenommene Patienten

Laut Protokoll durften Patienten mehrfach herangezogen werden, wenn die Therapiezyklen mehr als 8 Wochen auseinander lagen.

Diese Patienten wurden dann wieder neu randomisiert und einer der beiden Gruppen zugeordnet.

Tabelle 3-1 Mehrfach aufgenommene Patienten

Anzahl der Aufnahmen in die Studie	Gesamt	MER/TOB	CAZ/TOB
1x	52	26	26
2x	32	12	20
3x	15	10	5
4x	28	15	13

3.1.2.1.2 Drop out

12 (9,4%) der 127 Therapiezyklen erfüllten die Einschlusskriterien nicht:

Tabelle 3-2 Therapiezyklenzahlen und -gründe für Drop Out

Gründe für Drop out	MER/TOB	CAZ/TOB
Kein Nachweis von Ps. aeruginosa	2	3
Zu kurze Behandlungsdauer (10d)		1
Zu lange Behandlungsdauer (23 u. 28d)		2
Vorthherapie mit Fortum und Tobramycin <14d vor TH-Beginn	1	
Zusatzmedikation von Cotrim wegen Burkholderia-Befall	1	
Zusatzmedikation von Dekortin wegen Atelektasen		1
Therapiewechsel von CAZ auf MER		1
Gesamt	4 (6,3%)	8 (12,5%)

3.1.2.1.3 Abbrüche

Bei 4 Zyklen wurde die Therapie vorzeitig beendet.

Tabelle 3-3 Therapiezyklenzahlen und -gründe für Abbrüche

Gründe für Abbrüche	MER/TOB	CAZ/TOB
Urtikaria mit Verdacht auf Quincke-Ödem nach 10d	1	
Mangelnde Compliance infolge mehrmaliger i.v.-Kanülenwechsel		2
Stationärer Aufnahme wegen Pankreatitis nach 12d		1
Gesamt	1 (1,6%)	3 (4,7%)

3.1.2.1.4 Geschlecht- und Altersverteilung

Tabelle 3-4 Alters- und Geschlechtsverteilung zu Beginn der Studie

	MER/TOB	CAZ/TOB
n	63	64
Alter (Jahre)	17 (11-23)	15,5 (12-23)
0-6 Jahre	8	7
7-12 Jahre	14	10
13-18 Jahre	11	21
> 18 Jahre	30	26
männlich	29	30
weiblich	30	29

Bei 9 Patienten fehlten Angaben zum Geschlecht.

3.1.2.2 Demographische Parameter

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ausgangsgruppen bei folgenden Werten: Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, Kraemer Score, Vortherapie, Erstbesiedelung von Pseudomonas, Pseudomonas Antikörper, Indikationen der Therapie, Pseudomonas-Empfindlichkeit gegenüber der Medikation vor und nach der Therapie.

3.1.2.2.1 Dosierung und Dauer der Antibiotika-Therapie

Laut Protokoll sollte die Therapiedauer zwischen 14 und 21 Tagen liegen, eine Therapiedauer von 12 Tagen wurde jedoch ebenfalls in die Auswertung mit aufgenommen.

Es folgt eine Übersicht über Dosis und Therapiedauer aller Zyklen in den einzelnen Therapiegruppen.

Tabelle 3-5 Dosierung und Dauer bei allen Therapiezyklen

	MER/TOB		CAZ/TOB	
	Meropenem	Tobramycin	Ceftazidim	Tobramycin
Dosis [mg/kg/Tag]				
Mittelwert	117	10,1	202	10,4
Median	120 (39-183)	10 (5-12)	200 (100-303)	10 (5-14)
Therapiedauer [d]				
Mittelwert	14,6		14,4	
Median	14 (10-21)		14 (10-21)	

In der Gruppe MER/TOB wurde außer bei 5 Zyklen (Unterdosierung) die Dosis laut Therapieempfehlung von 3x40 mg/kg Körpergewicht/Tag eingehalten. Bei 2 Zyklen in der Gruppe CAZ/TOB wurde die Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht/Tag unterschritten.

In der Gruppe MER/FOS befanden sich nur acht Patienten, daher wurde die Gruppe verworfen und nicht ausgewertet.

3.1.2.2.2 Indikationen

Die verschiedenen Indikationen zur Therapie wurden in den drei Hauptgruppen Prophylaxe, Exazerbation und Erstbesiedelung zusammengefasst.

Tabelle 3-6 Indikationen für Therapie

Indikationen	MER/TOB		CAZ/TOB		total	
	n	%	n	%	n	%
Prophylaktische Intervalltherapie	39	61,9	46	71,9	85	66,9
Exazerbation	20	31,7	15	23,4	35	27,6
Erstbesiedelung von Ps. aeruginosa	4	6,3	3	4,7	7	4,7

3.1.2.2.3 Begleitmedikation

Alle 80 Patienten erhielten mindestens eine Begleitmedikation.

Es fanden sich nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Auflistung der Begleitmedikation während der Therapie findet sich im Anhang (Tabelle 7-3).

3.1.2.2.4 Pseudomonas Antikörper

Insgesamt war bei 81 Therapiezyklen (63,8%) der Test auf Pseudomonas Antikörper positiv. Bei 27 Zyklen fanden sich hierzu keine Aussage (21,3%).

Tabelle 3-7 Pseudomonas Antikörper

	MER/TOB		CAZ/TOB		total	
	n	%	n	%	n	%
Positiv	45	71,4	36	56,2	81	63,8
Negativ	8	12,7	11	17,2	19	15
Keine Angaben	10	15,9	17	26,6	27	21,3
total	63	100	64	100	127	100

Der Pseudomonas Antikörper wurde nur vor Therapiebeginn ermittelt.

3.1.2.2.5 Inzidenz von Pseudomonas aeruginosa

Tabelle 3-8 Demographie der Ps.-aeruginosa-Stämme vor Therapie

	MER/TOB	CAZ/TOB	total
1-2 Stämme	25	20	45
>2 Stämme	22	22	44
Mukoide Stämme	41 in 32 Zyklen	42 in 27 Zyklen	83 in 59 Zyklen
Nicht-mukoide Stämme	60 in 36 Zyklen	52 in 32 Zyklen	102 in 68 Zyklen

Bei mehr als der Hälfte der Therapiezyklen mit mehr als 2 Stämmen konnte nach der Therapie die Stammzahl in beiden Gruppen verringert werden.

3.1.2.3 Zeitpunkte der Untersuchungen vor und nach Therapie

In den Zeitraum, der den Vorgaben des Protokolls entsprach, fielen in der MER/TOB-Gruppe 16 Therapiezyklen, von denen 12 eine verwertbare mikrobiologische Untersuchung und 10 eine verwertbare Lungenfunktion hatten. In der Protokoll-Gruppe für CAZ/TOB waren 15 Zyklen, von denen 13 eine verwertbare mikrobiologische Untersuchung und 10 eine verwertbare Lungenfunktion hatten (siehe auch Abbildung 3—1). Alle anderen Therapiezyklen der Gesamtgruppe entfielen, weil mindestens ein Zeitpunkt der Abnahme außerhalb des Protokoll-Rahmens war, wie in den folgenden Abbildungen dargestellt.

In den Zeitraum für die Follow-up-Untersuchung der Mikrobiologie fielen so wenige Zyklen (MER/TOB: 11; CAZ/TOB:10), dass aufgrund der geringen Fallzahl keine Auswertung gemacht wurde.

3.1.2.3.1 Zeitpunkte der mikrobiologischen Untersuchungen

Die vom Protokoll vorgegebenen Abgabezeiträume für die mikrobiologischen Untersuchung wurden bei 20 Untersuchungen (MER/TOB: 9, CAZ/TOB: 11) überschritten (Abbildung 3—2).

Sechs weitere Untersuchungen (MER/TOB: 5, CAZ/TOB: 1) von Sputum und Rachenabstrich lagen außerhalb des eingezeichneten Zeitrahmens des Protokolls (MER/TOB: 32, 34, 36, 53, 56, CAZ/TOB: 40 Tage vor Therapiebeginn).

Bei 27 Zyklen (MER/TOB: 13, CAZ/TOB: 14) fehlte das Datum für die Untersuchung, so dass diese auch ausgeschlossen werden mussten.

Bei solchen Untersuchungen mit Angaben zum Datum fielen 37 Zyklen (MER/TOB: 22, CAZ/TOB: 15) außerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens.

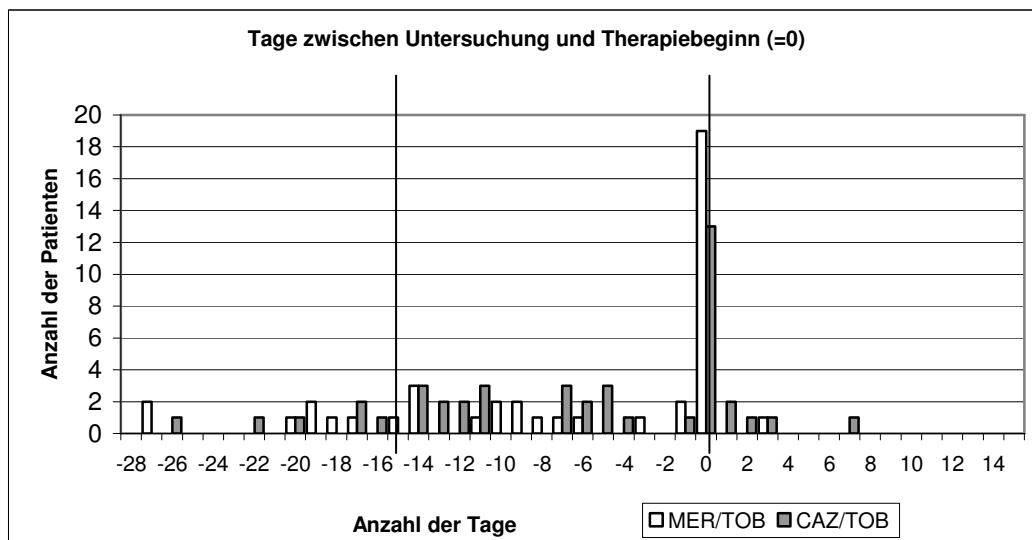


Abbildung 3—2 Zeitpunkte der mikrobiologischen Untersuchungen vor Therapie der Intention-to-treat-Gruppe (Vorgaben des Protokolls dargestellt als Linie an Tag 15 vor Therapie und Tag 0)

In der Kontrolluntersuchung nach Therapie lagen 48 Sputum-Abnahmen bzw. Rachenabstriche (MER/TOB: 25, CAZ/TOB: 23) außerhalb der Protokollvorgaben (Abbildung 3—3). Nicht dargestellt, da die Untersuchungen noch länger zurücklagen bzw. später gemacht wurden, sind in der MER/TOB-Gruppe eine und in der CAZ/TOB-Gruppe zwei weitere Untersuchungen (MER/TOB: 38, CAZ/TOB: 30 und 43 Tage nach Therapieende).

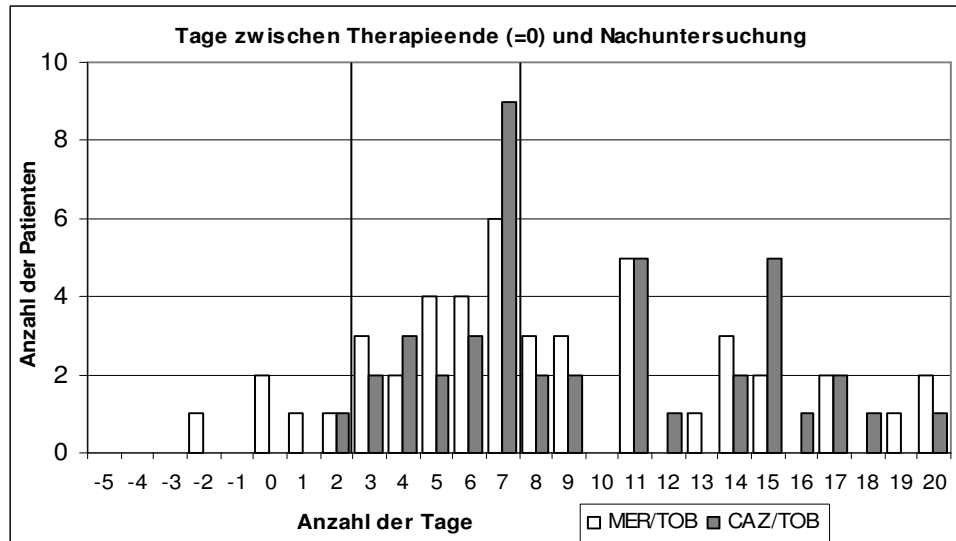


Abbildung 3—3 Zeitpunkte der mikrobiologischen Untersuchungen nach Therapie der Intention-to-treat-Gruppe (Vorgaben des Protokolls dargestellt als Linie an Tag 3 und Tag 7 nach Therapieende)

Wie auch bei der Lungenfunktionsuntersuchung mussten beide Untersuchungen im vorgegebenen Zeitraum liegen. In der MER/TOB-Gruppe kamen 12 Therapiezyklen, in der CAZ/TOB 13 Zyklen in die Protokoll-Gruppe.

3.1.2.3.2 Zeitpunkte der Lungenfunktionsuntersuchungen

Der vorgesehene Untersuchungszeitraum des Protokolls für die Lungenfunktionsuntersuchung lag 14 Tage vorher bis Therapiebeginn. 37 Untersuchungen (MER/TOB: 17, CAZ/TOB: 20) lagen außerhalb der vorgegebenen Zeitgrenzen (Abbildung 3—4), diese fielen somit aus der Auswertung. In der MER/TOB- und CAZ/TOB-Gruppe fielen jeweils zwei Patienten-Voruntersuchungen noch außerhalb des graphisch dargestellten Zeitrahmens (MER/TOB: 29 und 48, CAZ/TOB: 34 und 35 Tage vor Therapiebeginn).

Bei 23 Zyklen (MER/TOB: 11, CAZ/TOB: 12) fehlte das Datum für die Untersuchung, so dass diese auch ausgeschlossen werden mussten. Bei solchen Untersuchungen mit Angaben zum Datum fielen 59 Zyklen (MER/TOB: 32, CAZ/TOB: 27) außerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens.

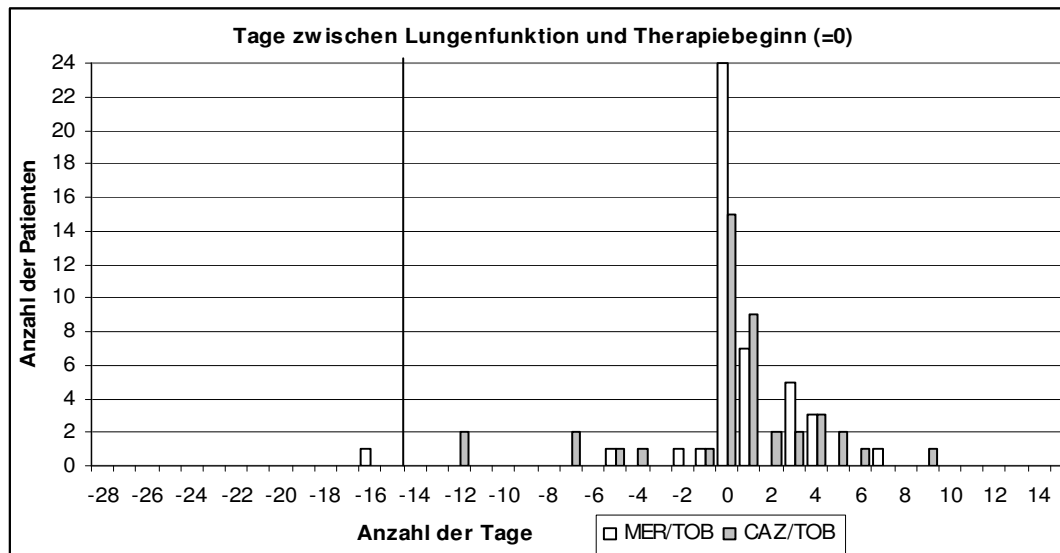


Abbildung 3—4 Zeitpunkte der Lungenfunktions-Untersuchungen vor Therapie der Intention-to-treat-Gruppe (Vorgaben des Protokolls dargestellt als Linie -15 vor Therapie und Therapiebeginn (Tag 0))

Die Kontrolluntersuchung nach Therapie sollte zwischen drei und sieben Tagen nach Therapieende erfolgen.

Die Zeitgrenzen für die Lungenfunktion wurden bei 44 Untersuchungen (MER/TOB: 22, CAZ/TOB: 22) überschritten (Abbildung 3—5).

In der Gruppe MER/TOB wurde eine Patientenuntersuchung, in der CAZ/TOB-Gruppe noch sechs Lungenfunktionen außerhalb der gezeichneten Grenzen gemacht (MER/TOB: 33, CAZ/TOB: 23, 28, 2x30, 37 und 43 Tage nach Therapieende). Auch hier wird ersichtlich, dass zahlreiche Daten nicht in die Auswertung hereingenommen werden konnten.

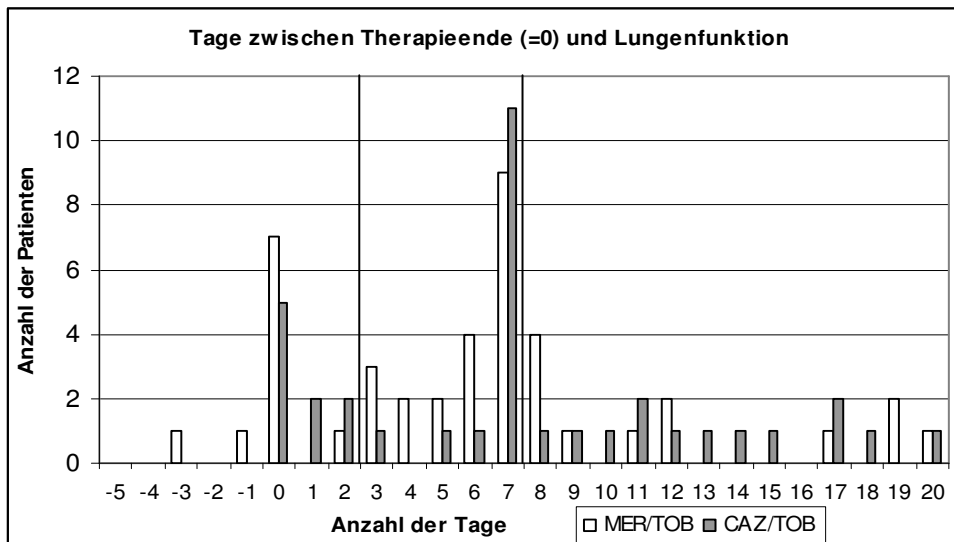


Abbildung 3—5 Zeitpunkte der Lungenfunktions-Untersuchungen vor Therapie der Intention-to-treat-Gruppe (Vorgaben des Protokolls dargestellt als Linie an Tag 3 und Tag 7 nach Therapieende)

Für die Auswertung mussten die Untersuchungen vor und nach Therapie innerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens sein. Unter diesen Bedingungen blieben in den beiden Therapiegruppen jeweils nur 10 Zyklen übrig.

3.1.2.4 Körpergewicht und BMI

Das Gewicht und der Bodymaßindex erhöhten sich nur in der MER/TOB-Gruppe signifikant (Protokoll-Gruppe: $p=0,0068$ und $0,0391$).

Tabelle 3-9 Gewicht und BMI vor und nach Therapie. Vergleich mit dem gepaarten Wilcoxon-Test

	MER/TOB				CAZ/TOB			
	Modifizierte ITT		Protokoll-Gruppe		Modifizierte ITT		Protokoll-Gruppe	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
Gewicht (n)	53	53	16	16	49	48	15	15
Median [kg]	42,2 (11,0-75,7)	43,0 (12,5-78,0)	42,9 (24,8-64,0)	43,3 (25,7-63,5)	42,7 (15,0-105,0)	42,7 (16,0-105,5)	48,5 (15,0-105,0)	48,0 (16,0-105,5)
p	0,0001		0,0068		0,0018		0,1294	
BMI (n)	45	45	12	12	44	44	13	13
Median [kg/m ²]	17,0 (9,7-24,0)	17,3 (10,4-25,0)	17,4 (13,7-19,4)	17,6 (14,0-19,5)	17,0 (12,9-24,7)	17,1 (13,0-24,7)	17,8 (14,2-23,2)	18,2 (15,3-23,5)
P	0,0037		0,0391		0,0469		0,1484	

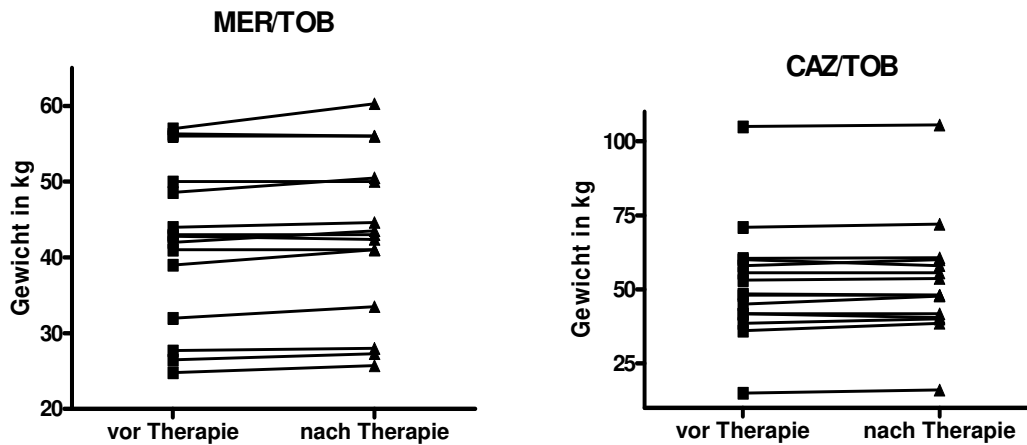


Abbildung 3—6 Gewicht vor und nach Therapie in der Protokoll-Gruppe

3.1.2.5 Mikrobiologie

In die Protokoll-konforme Gruppe fielen in der MER/TOB-Gruppe 12 Therapiezyklen, in der CAZ/TOB-Gruppe 13 Zyklen.

Dargestellt sind exemplarisch graphisch die Keimzahl von *Pseudomonas aeruginosa* in der Protokoll-Gruppe und außerdem die p-Werte der mikrobiologischen Parameter der Auswertungs- und der Protokoll-Gruppe berechnet mit Hilfe des gepaarten Wilcoxon-Test.

3.1.2.6 Material

Bei 94 Zyklen wurden vor und nach Therapie Sputum zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen, aus denen quantitativ die Bakterienzahl ermittelt werden konnte.

Bei 34 Zyklen wurden Rachenabstriche gemacht, mit denen die Erregermenge nur qualitativ beschrieben werden konnte („sehr wenig“, „wenig“, „mäßig viel“, „viel“ und „sehr viel“).

Tabelle 3-10 Materialien für die mikrobiologische Untersuchungen während der gesamten Studie

	MER/TOB	CAZ/TOB	gesamt
Sputumabnahme Vorher u. nachher	47x	47x	94x
Rachenabstrich vorher u. nachher	9x	9x	18x
Gemischt (vorher Sputum, nachher Rachenabstrich)	7x	3x	10x

Bei sechs Therapiezyklen mit Rachenabstrichen fehlte die Untersuchung nach der Therapie.

Patienten (10 Therapiezyklen), bei denen einmal Sputum gewonnen und bei der anderen Abnahme ein Rachenabstrich gemacht wurde („gemischt“), konnten nicht in die Detail-Auswertung der Bakterien einbezogen werden, da sie nicht vergleichbar waren.

3.1.2.6.1 Bakterien

Eine signifikante Reduktion der gesamten und der mukoiden Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* in der Protokoll-Gruppe fand sich nur in der CAZ/TOB-Gruppe (

Tabelle 3-11). Deutlichere Reduktionen fanden sich in der Gesamtgruppe.

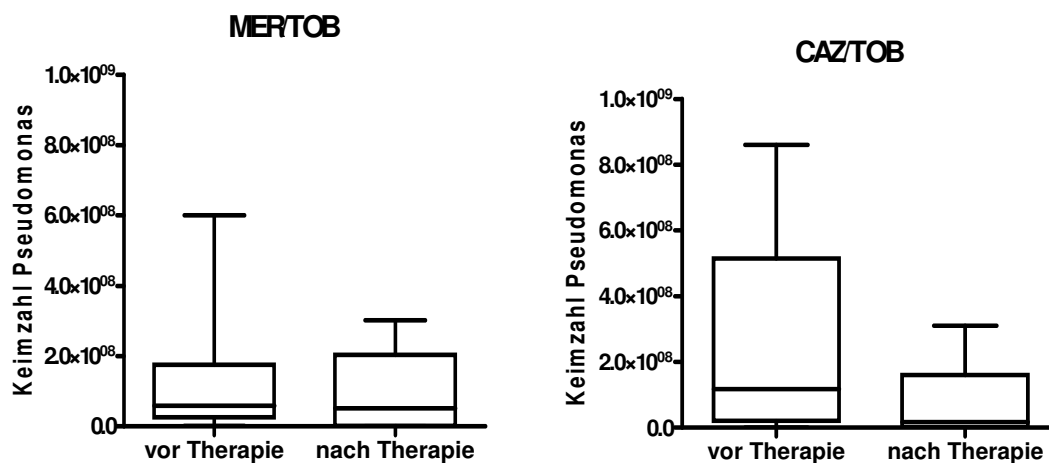


Abbildung 3—7 Pseudomonas-Keimzahl in der Protokoll-Gruppe

Tabelle 3-11 Mikrobiologische Parameter vor und nach Therapie mit Wilcoxon p

	MER/TOB				CAZ/TOB			
	Modifizierte ITT (n=46)		Protokoll-Gruppe (n=12)		Modifizierte ITT (n=42)		Protokoll-Gruppe (n=13)	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
Ps.-Isolate (n)	42	35	11	10	38	34	11	10
Median	3	2	3	2	2	2	4	2
davon neu		1		0		0		0
Wilcoxon p	<0,0001		0,1563		0,0004		0,002	
Ps.-Keimzahl (n)	42	30	11	10	37	31	11	10
Median	1300x10 ⁵	71x10 ⁵	654x10 ⁵	900x10 ⁵	520x10 ⁵	57x10 ⁵	540x10 ⁵	300x10 ⁵
davon neu		1		0		0		0
Wilcoxon p	0,0047		0,7646		0,0002		0,1475	
Ps. mukoid (n)	32	25	10	9	27	18	8	3
davon neu		0		0		1		0
Wilcoxon p	0,1613		1,0		0,0012		0,0078	
Ps. n-mukoid (n)	36	24	9	7	32	25	8	8
davon neu		0		0		4		1
Wilcoxon p	0,0007		0,2188		0,0842		0,75	
Ps.Keimz./Isolate (n) (Median*)	42	35	11	10	38	34	11	10
Wilcoxon p	0,0279		0,8457		0,0007		0,3223	
Staph.Isolate(n)	13	3	1	1	14	4	4	3
davon neu		2		1		1		1
Wilcoxon p	0,0054		1,0		0,0637		0,6250	

* „n“ bezieht sich hier auf die Patienten, bei denen es zum Auftreten der jeweiligen Keime kommt.

**Median- (Range-) werte siehe Tabelle 7-5 im Anhang.

3.1.2.6.2 Pilze

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Candida oder Aspergillus-Besiedelung.

Tabelle 3-12 Candida- und Aspergillus-Kolonien vor und nach Therapie

	MER/TOB		CAZ/TOB	
	Modifizierte ITT (n=46)	Protokoll- Gruppe	Modifizierte ITT (n=42)	Protokoll- Gruppe (n=13)

			(n=12)					
Candida (n*)	38	29	11	11	30	26	9	8
davon neu		2		0		4		2
Wilcoxon p	0,9280		0,9102		0,6		0,5703	
Aspergillus (n*)	14	14	5	5	9	7	3	3
davon neu		6		4		5		2
Wilcoxon p	0,3948		0,6875		0,8394		0,875	

* „n“ bezieht sich hier auf die Patienten, bei denen es zum Auftreten der jeweiligen Keime

3.1.2.7 Lungenfunktion

Für die Auswertung der Lungenfunktionsparameter blieben in beiden Therapiegruppen jeweils nur 10 Therapiezyklen.

Statistisch näher ausgewertet wurden FEV1, FVC und MEF 25 %.

In der Auswertung nach Protokoll fanden sich in beiden Therapiegruppen signifikante Erhöhungen der Werte von FEV1 und FVC und somit eine Verbesserung der Lungenfunktion.

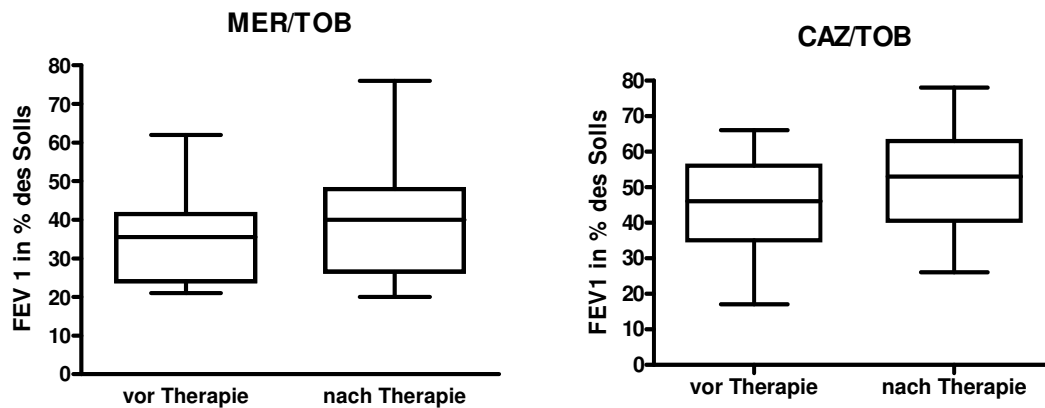


Abbildung 3—8 Veränderung von FEV1 in der Protokoll-Gruppe

Tabelle 3-13 Parameter der Lungenfunktion mit Wilcoxon p

	MER/TOB				CAZ/TOB			
(n)	Modifizierte ITT (53)		Protokoll-Gruppe (10)		Modifizierte ITT (49)		Protokoll-Gruppe (10)	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
FEV1 (n)	53	52	10	10	46	48	10	10
Median [%]	44,9 (16,5-134)	55,5 (17,6-125)	35,5 (21-62)	40 (20-76)	52,5 (13,6-136)	58,1 (11-136)	46 (17-66)	53 (26-78)
Wilcoxon p	0,0038		0,0195		0,0003		0,0273	

FVC (n)	53	52	10	10	46	48	10	10
Median	67	72,95	57	61,5	67	73,5	64,5	71,5
[%]	(22,9-120)	(28-121)	(28-78)	(33-88)	(19,2-126)	(22-125)	(34-102)	(53-97)
Wilcoxon p	0,0017		0,002		0,0099		0,0371	
MEF25 (n)	50	52	10	10	45	45	10	10
Median	12,5	15	7	10	15	17	13,5	13
[%]	(2-85,6)	(1-109)	(2-13)	(2-24)	(0-135)	(2-134)	(0-36)	(2-34)
Wilcoxon p	0,2516		0,5469		0,0107		0,8457	

3.1.2.8 Labor

Es wurden folgende Entzündungsparameter ausgewertet: CrP, BSG und Leukozyten. Zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

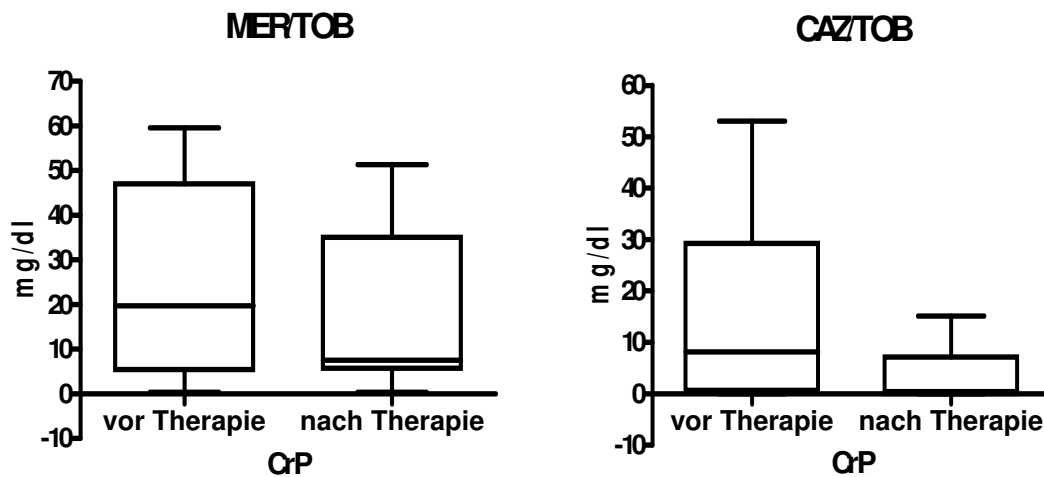


Abbildung 3—9 Veränderungen von CrP in der Protokoll-Gruppe

Tabelle 3-14 Laborparameter vor und nach Therapie mit Wilcoxon p

	MER/TOB				CAZ/TOB			
	Modifizierte ITT		Protokoll-Gruppe		Modifizierte ITT		Protokoll-Gruppe	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
CrP (n)	47	48	8	9	42	39	9	8
Median	5,9	5,9	19,7	7,52	6,45	5,9	8,14	0,4
[mg/dl]	(0-121)	(0-115)	(0,4-59,6)	(0,4-51,3)	(0-148)	(0-91)	(0-53)	(0-15,1)
Wilcoxon p	0,0034		0,5781		0,0004		0,3125	
BSG (n)	35	34	5	7	34	31	3	4
Median	16	13,5	20	22	10,5	10	10	14
[mm]	(1-70)	(1-54)	(6-70)	(4-54)	(1-55)	(1-46)	(5-24)	(1-22)
Wilcoxon p	0,0378		0,125		0,0494		0,5	
Leukos (n)	54	53	9	10	49	43	10	9
Median	9,7	10,1	10,1	9,8	10,3	8,9	8,7	7

[G/I]	(4,5-23)	(4-16,6)	(6,6-21,1)	(5-16,6)	(4,6-41)	(3,4-41)	(5-15,3)	(4-11,5)
Wilcoxon p	0,1246		0,25		0,0024		0,2031	

3.1.2.9 Nebenwirkungen und Toxizität

Insgesamt wurden während und nach der Therapie bei 24 Therapiezyklen (18,9%) Nebenwirkungen angegeben. In der Gruppe MER/TOB bei 12 Zyklen (19,0%) und in der Gruppe CAZ/TOB bei 10 Zyklen (15,6%).

Es folgt eine Auflistung (Mehrfachnennungen möglich):

Tabelle 3-15 Häufigkeit der Nebenwirkungen

	MER/TOB		CAZ/TOB		Total	
	n	%	n	%	n	%
Übelkeit	2	3,2	3*	4,7	5	3,9
Erbrechen	2	3,2	1	1,6	3	2,4
Kopfschmerzen	2	3,2	2	3,1	4	3,1
Diarrhö	3	4,8	3	4,7	6	4,7
Allergische Reaktionen	2*	3,2	1	1,6	3	2,4
Erhöhung von Leberwerten	6	9,5	4	6,3	10	7,9
Blutbildveränderung	1	1,6	--	--	1	0,8
Andere:						
Fieber	--	--	1	1,6	1	0,8
Migräne	--	--	--	--	1	0,8
Nasenbluten	1	1,6	--	--	1	0,8
Müdigkeit	1	1,6	--	--	1	0,8
Pankreatitis	--	--	1*	1,6	1	0,8
Probleme mit dem Zugang	--	--	1*	1,6	1	0,8
Therapiezyklen mit NW	12	19	10	15,6	22	17,3
Therapiezyklen ohne NW	51	81	54	84,4	105	82,7
Total	63	100	64	100	127	100

* bei einem Patienten führte diese NW zum Abbruch der Behandlung

Bei insgesamt 4 Therapiezyklen (3,1%) führte wenigstens eine Nebenwirkung zum Abbruch der Behandlung.

Tabelle 3-16 Abbruch durch Nebenwirkungen

Gründe	MER/TOB	CAZ/TOB
--------	---------	---------

Urtikaria, V.a. Quincke-Ödem	1	-
Pankreatitis	-	1
Übelkeit	-	1
Probleme mit Zugang	-	1

Neben anderen Parametern wurden aufgrund bekannter Nebenwirkungen der Medikamente besonders auf die Leberwerte der Patienten geachtet.

Die Transaminasen GOT und GPT haben sich in der MER/TOB-Gruppe signifikant erhöht, in der CAZ/TOB-Gruppe fand sich diese Erhöhung nur für GPT (Tabelle 3-17).

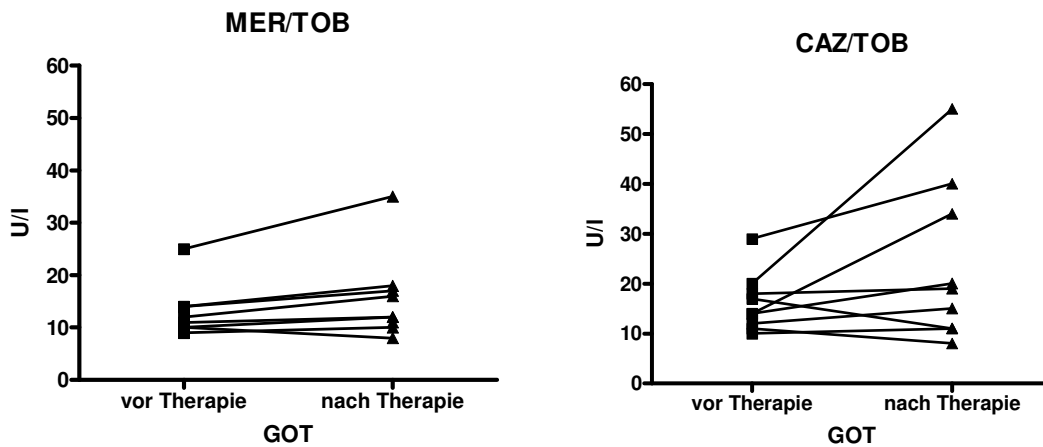


Abbildung 3—10 GOT in der Protokoll-Gruppe

Tabelle 3-17 GOT-, GPT-, aP- und Thrombozyten vor und nach Therapie mit Wilcoxon p. (Die Unterschiede der Zyklenzahlen erklären sich aus teilweise unvollständigen Datensätzen).

	MER/TOB				CAZ/TOB			
	Modifizierte ITT		Protokoll-Gruppe		Modifizierte ITT		Protokoll-Gruppe	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
GOT (n)	49	48	9	9	46	42	9	9
Median [U/l]	13 (4-27)	13,5 (7-48)	11 (9-25)	12 (8-35)	14 (4-29)	14,5 (6-55)	14 (10-29)	19 (8-55)
p	0,0008		0,0391		0,7421		0,1289	
GPT (n)	49	48	9	9	46	42	9	9
Median [U/l]	15 (4-95)	19 (7-69)	16 (12-22)	23 (10-43)	16,5 (7-51)	19 (8-63)	17 (11-36)	27 (13-63)
p	<0,0001		0,0391		0,0338		0,0195	
aP (n)	45	45	7	8	42	40	8	9
Median [U/l]	230 (82-617)	256 (98-703)	181 (116-	189,5 (156-	230 (99-654)	224 (91-	191,5 (99-335)	170 (91-365)

			270)	298)		583)		
p	↑ 0,0005		↑ 0,1563		↓ 0,0153		↓ 0,4609	
Throm.(n)	54	51	9	10	47	43	0	9
Median	316	290	315	293,5	272	256	299	236
p	0,0167		0,9102		0,0459		0,0068	

Für Parameter wie Kreatinin, Bilirubin und γ GT wurden keine signifikanten Unterschiede nach Therapie erfasst.

Um zu erfassen, ob sich die Nebenwirkungen besonders auf jüngere bzw. ältere Patienten auswirken, wurden die Veränderungen der Parameter im Bezug auf das Alter verglichen. Keine signifikanten Unterschiede wurden ermittelt.

Tabelle 3-18 Auftreten von toxischen Veränderungen im Bezug auf das Alter

Alter (Jahre)	MER/TOB			CAZTOB		
	<12	12-18	>18	<12	12-18	>18
GOT-Erhöhung	10	5	15	2	9	9
GPT-Erhöhung	13	6	17	4	9	12
aP-Erniedrigung				3	8	14
aP-Erhöhung	12	4	13			
Thrombozyten-Erniedrigung	11	8	14	3	12	13

3.1.2.10 Vergleich MER/TOB und CAZ/TOB

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der Lungenfunktion, des Labors und der Mikrobiologie (Ausnahme: mukoider Pseudomonas s.u.). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen wurden in folgenden Werten ermittelt:

Tabelle 3-19 Vergleich MER/TOB und CAZ/TOB (Mann-Whitney-U-p)

Änderung vor und nach Therapie	Modifizierte ITT			Protokoll-Gruppe		
	MER/TOB Median(n)	CAZ/TOB Median(n)	p	MER/TOB (Median)	CAZ/TOB (Median)	p
GOT Differenz [U/l]	3(45)	0(41)	↑ 0,0205	2,5(8)	3(9)	0,743
GOT Ratio	1,2(45)	1(41)	↑ 0,0191	1,205(8)	1,25(9)	0,8148
aP Differenz [U/l]	19(39)	-18(35)	↑ <0,0001	19,5(6)	-23,5(8)	0,0813
aP Ratio	1,1(39)	0,89(35)	↑ <0,0001	1,08(6)	0,855(8)	↑ 0,0426

Ps.-Isolat mukoid Differenz	0(46)	0(42)	0,1084	0(11)	-1(11)	↑ 0,0132
--------------------------------	-------	-------	--------	-------	--------	----------

Alle abgebildeten Werte waren in der MER/TOB-Gruppe höher als in der CAZ/TOB-Gruppe.

3.1.2.11 Betrachtung einer erweiterten Gruppe

Durch die Erweiterung des Zeitrahmens für die Untersuchungen vergrößerten sich die beiden Therapiegruppen und damit die Aussagekraft der Ergebnisse anderer Parameter. Während in die Protokoll-Gruppe nur 16 (MER/TOB) bzw. 15 Patienten (CAZ/TOB) fielen, blieben es in der erweiterten Gruppe 43 bzw. 37 Patienten.

In der erweiterten MER/TOB-Gruppe fanden sich signifikante Verringerung von BSG (n=16; p=0,0035) sowie Erhöhungen für BMI (n=34; p=0,0282) und Körpergewicht (n=42; p=0,0068).

Auch die Hinweise auf Leberschädigungen ergaben signifikante Erhöhungen: GOT (n=25; p=0,002), GPT (n=25; p=0,0008), aP(n=21; p=0,0215).

Die erweiterte Gruppe CAZ/TOB zeigte eine signifikante Verringerung des CrPs (n=18; p= 0,0266) und eine Erhöhung des Körpergewicht (n=36; p=0,0068).

Von den Leberwerten erhöhte sich nur die GPT (n=20; p=0,0182).

Einige signifikanten Unterschiede fanden sich nicht in der Protokoll-Gruppe, sondern ergaben sich erst durch die Erweiterung der Abnahmezeiträume für die Untersuchungen (MER/TOB: aP-Erhöhung, Senkung der Keimzahl, Anzahl der Isolate und der Keimzahl/Isolate von Pseudomonas; CAZ/TOB: CrP-Erniedrigung, Gewichtszunahme, Senkung der Anzahl der Isolate und der Keimzahl/Isolate von Pseudomonas. Siehe Tabelle 7-7).

Der wesentlichste Unterschied zwischen der Protokoll-Gruppe und der erweiterten Gruppe lag aber in der Gruppengröße, die durch die Erweiterung auf die gute Größe von 43 und 37 Patienten stieg.

Im Vergleich der beiden Therapiegruppen MER/TOB und CAZ/TOB würden sich durch die Erweiterung keine Änderungen in den Unterschieden der Effektivität ergeben, außer dass sich auch die vergleichenden Gruppen vergrößern und damit aussagekräftiger würden.

3.1.2.12 Formale Verletzungen und Fehler

Es fielen einige Probleme der MTCT-Studie auf, die sich entweder aus dem Protokoll, der Durchführung oder dem fehlenden Monitoring ergaben.

Tabelle 3-20 Fehler und Verletzungen der MTCT-Studie

Planung und Protokoll
<ul style="list-style-type: none">• Keine Fallzahlberechnung vor Studienbeginn• Keine Festlegung primärer Zielgrößen• Zu viele Parameter, deren Nutzen für die Beurteilung unklar war• Dosierungen nicht exakt festgelegt, die Dosis variierte (z.B. 200-300 mg und die Einnahmen 2-3x/d)• Kinder als auch Erwachsene wurden in die Studie aufgenommen• Keine Unterscheidung zwischen stationärer oder Home-i.v.-Therapie• Patienten wurden teilweise 4x in die Studie aufgenommen• Drei verschiedene Indikationen für eine i.v.-Antibiotika-Therapie• Definition einer Exazerbation fehlte im Protokoll• Klinische Scores und Pseudomonas-Antikörper wurden nur vor Therapie bestimmt• Gruppe MER/FOS, die jedoch wegen zu geringer Randomisierung nicht brauchbar war
Durchführung
<ul style="list-style-type: none">• Neben Sputum wurden auch Rachenabstriche zur mikrobiologischen Untersuchung herangezogen• Patienten mit resistenten Pseudomonas-Stämmen kamen nicht in eine Kontrollgruppe, sondern wurden mit randomisiert• Angaben zum Datum der Blutabnahme fehlten• Kortikoid als Begleittherapie, obwohl es während der Therapie nicht hätte verabreicht werden dürfen• Die Bestimmung des Pyocintyps nach Therapie fehlte
Monitoring
<ul style="list-style-type: none">• Kein Monitoring• Zeitpunkte für Untersuchungen wurden nicht streng eingehalten• Es fehlten häufig Daten z.B. Geschlecht und das Datum

- Follow-up-Untersuchungen waren nur vereinzelt vorhanden

3.1.3 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse MTCT-Studie

Tabelle 3-21 Zusammenfassung relevanter Ergebnisse der verschiedenen Gruppen (Leukos = Leukozyten, Thrombos = Thrombozyten), Spalte: MER/TOB gegenüber CAZ/TOB: z.B. „↑“ bedeutet, die Werte bei MER/TOB waren signifikant höher)

Zeiträume	MER/TOB vorher/nachher			CAZ/TOB vorher/nachher			MER/TOB gegenüber CAZ/TOB		
	MITT	E.	P.	MITT	E.	P.	MITT	E.	P.
FEV1 (Differenz)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=	=	=
FVC (Differenz)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=	=	=
MEF25 (Differenz)	=	=	=	↑	=	=	=	=	=
CrP (Differenz)	↓	=	=	↓	↓	=	=	=	=
BSG (Differenz)	↓	↓	=	↓	=	=	=	↓	=
Leukos (Differenz)	=	=	=	↓	=	=	=	=	=
Thrombos (Differenz)	↓	=	=	↓	=	↓	=	=	=
GOT (Differenz)	↑	↑	↑	=	=	=	↑	=	=
GOT (Ratio)							↑	=	=
GPT (Differenz)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	=	=	=
aP (Differenz)	↑	↑	=	↓	=	=	↑	↑	=
aP (Ratio)							↑	↑	↑
Gewicht (Differenz)	↑	↑	↑	↑	↑	=	=	=	=
BMI (Differenz)	↑	↑	↑	↑	=	=	=	=	=
Ps.-Isolate (Differenz)	↓	↓	↓	↓	↓	=	=	=	=
Ps.-Keimzahl (Differenz)	↓	↓	=	↓	↓	↓	=	=	=
mukoid (Differenz)	=	=	=	↓	↓	↓	=	↑	↑
nicht mukoid (Differenz)	↓	=	=	↓	↓	=	=	=	=
Ps.-Keimzahl/Ps.- Isolate (Differenz)	↓	↓	=	↓	↓	=	=	=	=
Staph.-Keimzahl (Differenz)	↓	=	=	↓	=	=	=	=	=

MITT = Modifizierte ITT, E = erweiterte Gruppe, P = Protokoll-Gruppe.; Pfeile bedeuten signifikant erhöht (\uparrow) bzw. erniedrigt (\downarrow). „=“ bedeutet keine signifikanten Unterschiede.

„Differenz“ und „Ratio“ beziehen sich nur auf die letzten drei Spalten.

3.1.3.1 Vergleichbarkeit

Es fand sich in keiner der Gruppen (ITT-, Modifizierte ITT-, Protokoll-Gruppe, erweiterte Gruppe) demographische Unterschiede. Somit kann von gleichen Ausgangsgruppen in den beiden Therapieschemata ausgegangen werden.

Das Patientenalter lag in der Intention-to-treat-Gruppe zwischen 2 und 34 Jahren (Median: MER/TOB: 17; CAZ/TOB: 15,5).

3.1.3.2 Körpergewicht und BMI

Nur in der Gruppe von MER/TOB stieg das Körpergewicht und der BMI signifikant (KG: n=15, p=0,0068; BMI: n=12, p=0,0391).

3.1.3.3 Zeitpunkte für Untersuchungen

Die Vorgaben des Protokolls für die Zeitpunkte der Vor- und Nachuntersuchungen wurden oft nicht eingehalten.

Während bei insgesamt 50 Untersuchungen (Mikrobiologie: 27, Lungenfunktion: 23) das Datum nicht angegeben war und auch durch retrospektive Nachfrage nicht ermittelt werden konnte, mussten diese Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Der vom Protokoll vorgegebenen Zeitrahmen wurde sowohl in der mikrobiologischen Untersuchung als auch bei der Lungenfunktion überschritten (Zyklen außerhalb des Zeitrahmens: MER/TOB: Mikrobio: 22, Lufu: 32; CAZ/TOB: Mikrobio: 15, Lufu: 27). Von 105 Therapiezyklen in der Gesamtgruppe (MER/TOB: 55, CAZ/TOB: 50) blieben in der Protokoll-Gruppe nur 31 Zyklen (MER/TOB: 16, CAZ/TOB: 15) übrig. Die Untersuchungen lagen zum Teil zu lange vor Studienbeginn bzw. nach Ende, so dass eventuell mit einer drastischen Veränderung des Zustandes in der Zwischenzeit ausgegangen werden musste.

Ein Follow-up war nur für die mikrobiologische Untersuchung geplant worden.

Eine Auswertung erfolgte allerdings nicht, da es zu wenige Follow-up Untersuchungen gab die zwischen 42 und 56 Tagen nach Therapieende gemacht wurden (Follow-up: MER/TOB: 10, CAZ/TOB: 9). Nur 6 Therapiezyklen

(MER/TOB: 4, CAZ/TOB 2) hatten alle mikrobiologischen Untersuchungen mit Follow-up im vorgegebenen Zeitrahmen.

Für die Blutabnahme fehlten Vorgaben im Protokoll. Sie konnte also irgendwann vor und nach Therapie gemacht werden.

3.1.3.4 Mikrobiologie

3.1.3.4.1 Material

Bei 94 Patienten wurde Sputum zur Keimbestimmung gewonnen. Bei 34 Patienten wurden die Probe mittels Rachenabstriche gewonnen.

Bei 10 Therapiezyklen fanden sich einmal eine Sputum-Untersuchung, das andere Mal ein Rachenabstrich.

3.1.3.4.2 Keime

In der Studie konnte in der ITT-Gruppe kein Rückgang in der Pseudomonas-Keimzahl nachgewiesen werden (MER/TOB: $p=0,7646$, CAZ/TOB: $p=0,1475$). Die Pseudomonas-Isolate zeigten allerdings einen Rückgang, jedoch nur in der CAZ/TOB-Gruppe.

In der modifizierten ITT zeigte sich allerdings einen Rückgang sowohl der Keimzahl als auch der Isolate (siehe 3.1.2.6.1).

In der Studie konnte in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Zunahme der Pilzzahl nach Therapie gefunden werden.

3.1.3.5 Lungenfunktion

Es konnte sowohl durch die Kombination von Meropenem mit Tobramycin als auch durch Ceftazidim mit Tobramycin eine Verbesserung der Lungenfunktion erzielt werden (FEV1: MER/TOB: $p=0,0195$; CAZ/TOB: $p=0,0273$).

Für den erweiterten Zeitraum (siehe 3.1.2.11) war die Zunahme von FEV1 für Patienten über 18 Jahre in MER/TOB Gruppen tendenziell höher als für jüngere Patienten, während es sich in der CAZ/TOB-Gruppe umgekehrt verhielt (prozentuale Verbesserung: MER/TOB: <18J: 12%, >18J: 30%, CAZ/TOB: <18J: 14%, >18J: 10%). Signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht (siehe Tabelle 7-4 im Anhang).

3.1.3.6 Labor

Im Auswertungsbogen waren keine Datumsangaben der Laboruntersuchung vorgesehen. Daher fehlte zu jeder Untersuchung das Abnahmedatum und konnten wegen des großen Aufwandes retrospektiv nicht mehr nachgetragen werden. Man nahm deshalb an, dass die Blutuntersuchung am gleichen Tag wie die Lungenfunktionsuntersuchung statt fand. Dies ist aufgrund klinischer Erfahrung anzunehmen und realistisch, jedoch nur spekulativ zu betrachten. Da die Protokoll-Gruppe der Lungenfunktion (MER/TOB: 10, CAZ/TOB: 10) am Ende sehr klein wurde, folgte zwangsläufig daraus ebenfalls kleine Gruppen für die Laboruntersuchung.

Die Entzündungsparameter wurden in keine beiden Therapiegruppen durch die antibiotische Kombinationstherapie gesenkt (CrP: MER/TOB: $p=0,5781$; CAZ/TOB: $p=0,3125$). In der Gesamtgruppe zeigte sich allerdings eine Verringerung des CrPs (MER/TOB: $p=0,0034$, CAZ/TOB: $p=0,0004$).

3.1.3.7 Nebenwirkung und Toxizität

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz und Diarrhö traten in beiden Therapiekombinationen etwa gleich häufig auf, in der MER/TOB-Gruppe kam es wegen Urtikaria zu einem, in der CAZ/TOB-Gruppe wegen stationärer Aufnahme aufgrund einer Pankreatitis und zweimal Problemen mit Zugängen zu drei Abbrüchen (s. Tabelle 3-3).

Die häufigste Nebenwirkung in beiden Gruppen war eine Erhöhung der Leberwerte (MER/TOB: 9,5%, CAZ/TOB: 6,3%).

In der CAZ/TOB-Gruppe fiel eine GPT-Erhöhung ($p=0,0195$) auf. In der MER/TOB-Gruppe kam es zu GOT- und GPT-Erhöhungen ($p=0,0391$, $p=0,0391$).

3.1.3.8 Vergleich MER/TOB und CAZ/TOB

Die MTCT-Studie wies keine höhere antibakterielle Wirkung von Meropenem gegenüber Ceftazidim nach. Beide Gruppen verbesserten ihre Werte nach Therapie hinsichtlich mikrobiologischer Ergebnisse, Lungenfunktion und Entzündungsparametern.

Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen bei der mikrobiologischen Untersuchung, der Lungenfunktion und den Entzündungsparametern (siehe Tabelle 7-6 im Anhang).

Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiekombinationen lagen weniger in den klinischen Verbesserungen, als in den Veränderungen einiger Laborwerte, die auf die toxischen Wirkungen der Medikamente schließen lassen. So gab es in der MER/TOB-Gruppe eine stärkere Erhöhung von GOT und aP als in der CAZ/TOB-Gruppe (GOT: $p=0,0205$ aP: $p<0,001$). Besonders auffällig waren GOT- und aP-Erhöhungen.

3.1.3.9 Formale Verletzungen und Fehler

In der MTCT-Studie fanden sich einige Probleme, die sich aus verschiedenen Bereichen ergeben haben und Auswirkungen auf die Ergebnisse der Studie hatten. Diese Fehler betrafen die Struktur des Protokolls, die Durchführung der Studie sowie das fehlende Monitoring.

3.2 KLINISCHE STUDIEN ZUR EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INTRAVENÖSEN ANTIBIOTIKA-THERAPIEN BEI CF-PATIENTEN

Beschrieben sind Studien zur Antibiotika-Therapie v.a. bei pulmonaler Exazerbation von CF-Patienten (siehe Tabelle 3-22). Wesentlich weniger Studien fanden sich zu anderen Indikationen wie Standardtherapie alle drei Monate bei chronischer Infektion mit *Pseudomonas* sowie Therapie bei Erstbesiedelung. Insgesamt wurden mit den Schlagworten ca. 250 Studien gefunden, davon wurden 82 Studien näher betrachtet. Von diesen Studien eigneten sich 16 Studien zur detaillierten Beschreibung und Vergleich mit der MTCT-Studie.

Zwei dieser 16 Studien verglichen eine antibiotische Therapie mit einer Placebo-Gruppe^{33,39}. Alle anderen Studien verglichen verschiedene Antibiotika-Therapien miteinander.

Die Studie von Permin et al (1983)²⁷ befasst sich dagegen mit der chronischen Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* und die Studie von Reed et al (1986)³² mit den Dosierungen von Ceftazidim.

Da die Kombination von MER/TOB und CAZ/TOB in keiner anderen Studie miteinander verglichen wurden, sind auch solchen Studien aufgeführt, die andere intravenöse Kombinationen verglichen oder zumindest eines der drei Medikamente (Meropenem, Ceftazidim und Tobramycin) betrachtete.

Tabelle 3-22 Studien aus der Literaturrecherche (Titel, Design und Fallzahlen finden sich im Anhang in Tabelle 7-8)

Autor/Jahr	Titel der Publikation	Beurteilung
Beaudry et al (1980) ²⁴	Is anti-Pseudomonas therapy warranted in acute respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis?	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen (Lufu, Sputum, Klinische Scores, Röntgen-Thorax) erfolgten am Aufnahmetag, 4., 7. und 10. Tag (Therapiedauer:10-21d)</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die Studie lässt keine Rückschlüsse zu, ob die Verbesserungen auf die iv-Therapie oder aber durch Sekretolyse, Hydratation, Sauerstoffgabe oder Physiotherapie zurückzuführen sind.</p>
Hyatt et al (1981) ²⁵	A double-blind controlled trial of anti-Pseudomonas chemotherapy of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis.	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen (Blut, Urin, Lufu, klinische Scores) erfolgten an Tag 1, 4, 7, 10 und 14, Sputumabnahme unklar.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Aus der Studie wurde ersichtlich, dass eine antipseudomonale Therapie bei pulmonaler Exazerbation zu einer Verbesserung führen und Oxacillin plus Sisomicin und Carbenicillin wirksamer sind als Oxacillin alleine.</p>
McLaughlin et al (1982) ²⁶	Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocillin-tobramycin, and azlocillin-placebo.	<p><u>Methodik:</u> Lungenfunktion an Tag 1, 3, 5 und 10. An Follow-up-Untersuchung der Lungenfunktion nahmen nur 50% der Patienten teil (4 Wochen nach Therapie),</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Verbesserungen in allen Gruppen. Interessant war, dass die Lufu-Ergebnisse nicht mit denen der Mikrobiologie korrelierten, was den Verdacht zulässt, dass eher die Physiotherapie und andere Maßnahmen im KH zu diesen Besserungen führten.</p>
Permin et al (1983) ²⁷	Ceftazidime treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa respiratory tract infection in cystic fibrosis. (CAZ gegen TOB und CAZ gegen TOB plus Carbenicillin).	<p><u>Methodik:</u> Lufu 2x/Woche, Sputum an Tag 1, 8, 15 (letzter Tag) und 4 Wochen danach</p> <p><u>Ergebnisse:</u> CAZ scheint ein effektives und sicheres Antibiotikum bei Ps.-Infektion zu sein, obgleich keine Eradikation dieser Bakterien beobachtet wurden.</p>

<p>Penketh et al (1984)²⁸</p>	<p>Azlocillin compared with carbenicillin in the treatment of bronchopulmonary infection due to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis.</p>	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen erfolgten am ersten und letzten Tag der Behandlung. Follow-up-Untersuchung 4 Wochen nach Therapie <u>Ergebnisse:</u> Die Ergebnisse waren in beiden Gruppen ähnlich gut, wobei Azlocillin den praktischen Vorteil eines niedrigen Natrium-Gehalts hat und eines Dosis-Intervalls von 8 Stunden.</p>
<p>British Thoracic Society Research Committee (1984)²⁹</p>	<p>Ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in patients with cystic fibrosis, pulmonary pseudomonas infection, and an exacerbation of respiratory symptoms.</p>	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen erfolgten „vor“ und „nach“ Therapie - wann wurde nicht näher beschrieben. Verschiedene Interpretationen des Protokolls in den einzelnen verschiedenen Zentren. Protokoll wurde in einigen Fällen nicht strikt befolgt (genauer wird nicht genannt). <u>Ergebnisse:</u> Ceftazidim kann als Behandlung empfohlen werden, wobei wie bei den anderen Antibiotika auch nur in wenigen Fällen eine Pseudomonas-Eradikation, bei denen es in weiteren drei Monaten auch wieder zur Besiedelung kam.</p>
<p>Jewett et al (1985)³⁰</p>	<p>Comparison of cefoperazone sodium vs. methicillin, ticarcillin, and tobramycin in treatment of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis.</p>	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen erfolgten „vor“ und „nach“ Therapie - wann wurden nicht näher beschrieben. <u>Ergebnisse:</u> Cefoperazone-Na war genauso effektiv wie die Kombination von Methcillin, Ticaracillin und Tobramycin bei Exazerbation. Vorteil ist die zweimalige statt dreimalige Gabe am Tag</p>
<p>Schaad et al (1986)³¹</p>	<p>Antimicrobial therapy of Pseudomonas pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. A prospective evaluation of netilmicin plus azlocillin versus netilmicin plus ticarcillin.</p>	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen erfolgten „vor“ und „nach“ Therapie - wann wurden nicht näher beschrieben. Follow-up-Untersuchung schon sieben Tage nach Therapieende. <u>Ergebnisse:</u> Aus der Studie wurde geschlossen, dass beide Kombinationen effektiv und sicher in der Behandlung von akuter pulmonaler Exazerbation bei Cystischer Fibrose sind.</p>
<p>Reed at al (1986)³²</p>	<p>Randomized Double-Blind Evaluation of Ceftazidim Dose Ranging in Hospitalized Patients with Cystic Fibrosis.</p>	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen (Labor und Sputum) erfolgten an Tag 1, 7 und 14. <u>Ergebnisse:</u> Obwohl sich alle Gruppen gleich stark verbesserten, kann eine Niedrig-Dosis mit einem Anstieg von Resistenzen assoziiert sein. Für eine derzeitige Dosis-Empfehlung scheint die tägliche Gabe von max. 50 mg/kg pro Dosis (150 mg/kg pro Tag) bis hin zu einer täglichen Dosis von 6 g Ceftazidim adäquat.</p>

<p>Gold et al (1987)³³</p>	<p>Randomized trial of ceftazidime versus placebo in the management of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis.</p>	<p><u>Methodik:</u> Lungenfunktionsprüfung an Tag 0, 7 und 14, zu geringe Teilnahme bei Follow-up-Untersuchungen <u>Ergebnisse:</u> Ceftazidim zeigte keine Vorteile gegenüber dem Placebo in der Behandlung von pulmonaler milder bis schwerer Exazerbation bei CF-Patienten.</p>
<p>Bosso et al (1987)³⁴</p>	<p>Ciprofloxacin oral versus tobramycin plus azlocillin iv in pulmonary exacerbations in adult patients with cystic fibrosis.</p>	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen erfolgten vor Therapie, am 7. und letzten Tag (14.) der Therapie. Follow-up-Untersuchung schon 7 Tagen nach Therapie. <u>Ergebnisse:</u> Ciprofloxacin schien therapeutisch genauso wirksam wie intravenöse Standard-Antibiotika bei Erwachsenen CF-Patienten mit pulmonaler Exazerbation.</p>
<p>De Boeck et al (1989)³⁵</p>	<p>Treatment of Pseudomonas lung infection in cystic fibrosis with piperacillin plus tobramycin versus ceftazidime monotherapy: preliminary communication.</p>	<p><u>Methodik:</u> Angaben zu Untersuchungszeitpunkten fehlten, nur „vorher“-„nachher“ als Beschreibung. <u>Ergebnisse:</u> Keine der beiden Therapiemöglichkeiten zeigt einen großen Vorzug gegenüber der anderen.</p>
<p>Byrne et al (1995)³⁶</p>	<p>Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of Pseudomonas spp. infections in cystic fibrosis patients.</p>	<p><u>Methodik:</u> Keine Angaben über die Untersuchungszeitpunkte, nur „vorher“-„nachher“. <u>Ergebnisse:</u> Meropenem scheint mindestens genauso wirksam wie Ceftazidim auch in niedriger Dosierung.</p>
<p>Richard et al (1997)³⁷</p>	<p>Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging.</p>	<p><u>Methodik:</u> Sputum wurde binnen 48h vor Therapiebeginn abgenommen, Blutabnahme erfolgte an festgelegten Tagen. <u>Ergebnisse:</u> Ciprofloxacin scheint sicher und effektiv und damit geeignet für den Gebrauch bei bronchopulmonaler Exazerbation bei jungen CF-Patienten zu sein.</p>

Smith et al (1999) ³⁸	Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis.	<p><u>Methodik:</u> Follow-up-Untersuchung 2-8 Wochen nach Therapie. Probleme: unterschiedliche Handhabungen der Kontrolluntersuchungen in den einzelnen Zentren, Evaluationen einiger Patienten nach Therapie fehlten, weshalb die Auswertung des Follow-up schwierig und nur mit einem Teil der Patienten durchführbar war. Einige Patienten konnten nach Therapie kein Sputum abgeben, da sich die Schleimproduktion verringert hatte.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Beta-Laktam plus ein Aminoglykosid zeigt eine längere klinische Remission als ein Beta-Laktam alleine und initial etwas mehr Besserung.</p>
Stutman et al (2002) ³⁹	Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial.	<p><u>Methodik:</u> Untersuchungen erfolgten alle 3 Monate (Lufu, Rachenabstrich).</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Obwohl die Lang-Zeit-Prophylaxe mit Cephalexin im Gegensatz zur Placebo-Gruppe die Besiedelung mit S. aureus verzögert, verstärkt es die Besiedelung mit P. aeruginosa und führte nicht zu signifikanten Verbesserungen der Haupt-Gesundheitsmerkmale.</p>

Legende: AZ – Azlocillin
 C – Ciprofloxacin
 Cl - Cloxacillin
 CAR - Carbenicillin
 CAZ - Ceftazidim

3.2.1 Auswertung der recherchierten Studien

Von den 16 Studien, die ein Antibiotikum oder eine Antibiotika-Kombination bei CF-Patienten gegen andere Antibiotika oder Placebo vergleichen, ergaben 12 keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Therapieregimen. Nur bei vier Vergleichen fanden sich Unterschiede in der Effektivität der Medikamente.

3.2.1.1 Inhaltliche Aspekte

3.2.1.1.1 Indikationen für eine antibiotische Therapie

In den aufgeführten Studien finden sich sowohl Fürsprecher der intravenösen antibiotischen Therapie als auch Kritiker dieser Behandlung. Neben der pulmonalen Exazerbation sind Indikationen wie Therapie bei Erstbesiedelung mit Pseudomonas oder eine prophylaktische Standardtherapie umstritten.

- Behandlung pulmonaler Exazerbationen

Hyatt et al (1981)²⁵ verglich an 15 CF-Patienten mit pulmonalen Exazerbation eine Antistaphylokokken-Therapie mit Oxacillin mit der Therapie der Exazerbation mit Oxacillin, Sisomicin und Carbenicillin. Es stellte sich heraus, dass die antipseudomonale Therapie eine stärkere Besserung von FEV1 ($p < 0,025$) und bei der Rate von Therapieversagen ($p < 0,015$) erzielte. Auch wenn diese Studie keine Aussagen über den langfristigen Benefit einer antipseudomonalen Therapie machen können, empfiehlt er eine solche Therapie für die pulmonalen Exazerbation bei CF-Patienten. Wie Hyatt sprachen sich auch 11 andere Studien (siehe Tabelle 3-22) für die Vorzüge einer antibiotischen Therapie bei pulmonaler Exazerbation aus. Nur zwei Studien sprachen sich dagegen aus. Beaudry et al (1980) sah keinen sicheren Hinweis dafür, dass die Verbesserungen wirklich von der antibiotischen Therapie ausgingen oder aber von anderen Maßnahmen wie Physiotherapie, Sekretolyse und Sauerstoffgabe. Gold et al (1987) fand in seiner Studie keinen Vorteil von Ceftazidim gegenüber der Behandlung mit einem Placebo.

- Prophylaktische (orale) Langzeit-Antibiotika-Gabe

Bei der in Tabelle 3-22 beschriebenen siebenjährigen Studie von Stutman et al (2002)³⁹ wird ebenfalls die prophylaktische antibiotische Dauertherapie in Frage gestellt. Von 209 Kindern mit CF, von denen 119 die Studie komplettierten, fanden sich in der Endgruppe 68 Patienten, die Cephalexin oral 80-100mg/kg/Tag erhielten gegenüber 51, die mit Placebo behandelt wurden. In der Placebo-Gruppe wurde häufiger Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (6,0% versus 30,4%; $p < 0,001$) und *Pseudomonas aeruginosa* (25,6% versus 13,5%; $p < 0,009$) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Allerdings darf der hier verwendete t-Test nicht zur Berechnung hinzugezogen werden, da die Varianzen der beiden Gruppen verschieden waren. Im korrekten (leider hier nicht angewandten) Fischer-Exakt-Test ergab sich kein Unterschied zwischen den Frequenzen der *Pseudomonas*-Nachweise. Alle anderen klinischen Ergebnisse der Lungenfunktion und Röntgen-Thorax erbrachten keine Unterschiede. Es gab kein Hinweis, dass eine prophylaktische Gabe von Cephalexin die Progression der pulmonalen Erkrankung verlangsamen könnte.

Fragen zu weiteren Indikationen wie die Behandlung bei Erstdiagnose von *Pseudomonas aeruginosa* und der chronischen Infektion dieses Keims wurden durch diese Studien nicht beantwortet.

3.2.1.1.2 Mikrobiologie

Die ausgewerteten Parameter waren Eradikation (ja/nein), Minimal inhibitorische Konzentration des Antibiotikums vor allem gegenüber *Pseudomonas* und außerdem die Reduktion der Keimzahl und Isolate von *Pseudomonas*.

Bei McLaughlin et al (1982)²⁶ kam es in der Follow-up-Untersuchung wieder zum Anstieg der *Pseudomonas*-Besiedelung auf vortherapeutische Werte. In der Studie von Richard et al (1999)³⁷ blieb die Suppression bei sechs von 12 Patienten mit Ciprofloxacin und bei neun von 13 Patienten mit parenteraler Therapie bestehen. Bei Penketh et al (1984)²⁸ und Hyatt et al (1981)²⁵ traten in der Follow-up-Untersuchung *Pseudomonas*-Keime bei allen Patienten wieder auf, bei denen es zuvor durch die Therapie zu einer (scheinbaren) Elimination gekommen war.

3.2.1.1.3 Lungenfunktion

Für die Lungenfunktion werden aufgrund der guten Reproduzierbarkeit vorwiegend FEV1 und FVC verwendet. Aussagen über den Zustand der Lunge wurden außerdem durch Röntgenaufnahmen und klinische Scores gemacht. Es wurden in allen Untersuchungen Besserungen der Lungenfunktion nach Therapie gefunden (auch nach Placebo-Therapie).

Bei zwei Studien^{26,27}, die eine Lungenfunktion im Follow-up gemacht haben, blieben die Werte für ein bis zwei Monate erhöht. Bei Permin et al (1983)²⁷ sanken sie nach drei Monaten wieder auf prätherapeutische Werte ab. Smith et al (1999)²⁰ berichtete, dass sich zwei und acht Wochen nach Therapieende die meisten Werte der Lungenfunktion schon wieder verschlechtert hatten.

Eine fehlende Korrelation zwischen den mikrobiologischen Befunden (wie *Pseudomonas*-Keimzahl) und den klinischen Parametern wie Lungenfunktion oder des Labors fiel bei fünf Studien^{25,26,31,32,34} auf. Nur Stutman et al (2002)³⁹ zeigte in seiner Studie mit 119 CF-Patienten eine starke Korrelation zwischen den pulmonalen Symptomen und der *Pseudomonas* Besiedelung in der Placebo-Gruppe.

Interessant war, dass McLaughlin et al (1982)²⁶ keine Veränderungen von FEV1 und FVC innerhalb der ersten drei Tage gefunden hat. Dies bestätigt die

Annahme, dass auch Lungenfunktionen, die in den ersten Tagen der Therapie gemacht werden noch Aussagen über den Zustand der Lunge vor Therapiebeginn zulassen (siehe erweiterte Gruppe).

3.2.1.1.4 Nebenwirkungen/Toxizität

Zu den Laboruntersuchungen gehörten auch Tests der Nierenfunktion und der Leberfunktion. Sonst wurden vor allem Aussagen zu allergischen Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz vermerkt.

Byrne et al (1995)³⁶ beschreibt bei der Behandlung mit Meropenem ebenfalls eine Erhöhung der Transaminasen, die jedoch alle nur vorübergehend waren und keine längerfristigen Folgen hatten. Sowohl Ceftazidim als auch Meropenem wurden gut vertragen.

Auch in den anderen Studien waren keine Aussagen zu gehäuften Nebenwirkungen von Ceftazidim oder Meropenem zu finden.

3.2.1.2 Formale Aspekte

3.2.1.2.1 Zeitpunkte für Untersuchungen

In den recherchierten Studien (siehe Tabelle 3-22) werden die Zeiträume für die Untersuchungen teilweise strikt auf den Tag genau festgelegt. So erfolgte bei Gold et al(1987)³³ die Lungenfunktionsprüfung an Tag 0, 7 und 14 und bei McLaughlin et al(1982)²⁶ an Tag 1, 3, 5 und 10.

In keiner Studie wird erwähnt, dass Patienten ausgeschlossen werden mussten, weil Untersuchungen nicht im vorgegebenen Zeitrahmen gemacht wurden.

Während bei Gold et al wegen zu geringer Teilnahme keine Aussagen zum Follow-up gemacht werden konnten, waren bei McLaughlin et al für das Follow-up der Lungenfunktion nur 50% der Patienten erfasst worden.

Das Follow-up ist bei den Studien uneinheitlich vom Zeitpunkt der Untersuchungen. Diese Untersuchungen variieren zwischen sieben Tagen³⁴, vier Wochen^{26,28} und zwei bis acht Wochen³⁸ nach Therapieende.

Oft steht „Follow-up“ nur für eine Untersuchung irgendwann nach Studienende, ohne genaue Angabe des Zeitpunktes.

In Material und Methoden wird in 13 Studien genau beschrieben, wann die mikrobiologischen und klinischen Untersuchungen erfolgten, wohingegen bei drei Studien nur von „vor“ und „nach“ Therapie gesprochen wird^{29,30,31}.

3.2.1.2.2 Weitere Auffälligkeiten

In zwei Studien wurden auf Fehler der Durchführung hingewiesen. Ein Problem bei der Studie von Smith et al(1999)²⁰ war die unterschiedliche Handhabung der Kontrolluntersuchungen nach Therapie in den einzelnen Zentren. So fehlten von einigen CF-Zentren Evaluationen der Patienten nach erfolgreicher Therapie. Daher war die Auswertung des Follow-ups schwierig und nur mit einem Teil der Patienten durchführbar. Ein weiteres Problem von Smith, das ebenfalls in der Vergleichsstudie MER/TOB und CAZ/TOB auftrat, waren Patienten, die nach Therapie kein Sputum abgeben konnten, da sich die Schleimproduktion verringert hatte.

In einer weiteren Studie²⁹ war die Interpretation des Protokolls durch verschiedene Zentren ein Problem, wie auch in der MTCT-Studie. Das Protokoll wurde in einigen Fällen nicht strikt befolgt. Genaueres wird nicht erwähnt.

Die Patienten wurden in allen betrachteten Studien für die Behandlung stationär aufgenommen. Es gab keine Studie, bei denen einige Patienten zu Hause, andere im Krankenhaus therapiert wurden.

In vier Studien^{24,27,33,35} wurden explizit weitere plazebo-kontrollierte Studien mit hohen Fallzahlen zur antibiotischen Therapie bei CF-Patienten gefordert.

4 DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war es, eine 1997-1999 durchgeführte Studie vorzustellen, deren Ergebnisse zusammenzufassen, zu analysieren und die Studie im Kontext der derzeitigen Studienlage zum Thema der antibiotischen Therapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose zu betrachten. Bei der Auswertung und Interpretation der MTCT-Studie zeigten sich Hinweise auf Schwierigkeiten in der Planung und Durchführung der Studie, die sich negativ auf die Ergebnisse und deren Aussagekraft auswirkten. Trotz dieser Probleme konnte die MTCT-Studie im Vergleich zu anderen Studien zu diesem Thema, ähnliche Ergebnisse der antibiotischen Therapie vorweisen.

Bei der Recherche durch verschiedene Datenbanken fiel die große Anzahl von Studien mit kleinen Patientengruppen auf. Deren Ergebnisse, aber auch deren Probleme in der Durchführung der Studien, sofern diese beschrieben wurden, wurden hier analysiert.

Es wurde versucht, aus den Erfahrungen der MTCT-Studie sowie anhand der Literaturrecherche, Empfehlungen für die Planung und Durchführung einer Studie zum Thema der antibiotischen intravenösen Therapie bei CF-Patienten zu erarbeiten, um so künftige Studien zu erleichtern und zu unterstützen.

4.1 WESENTLICHE RESULTATE DER MTCT-STUDIE (1997-1999)

In der MTCT-Studie wurde der Effekt einer intravenösen Antibiotika-Therapie bei CF mit Pseudomonas-Infektion untersucht, verglichen wurde dabei MER/TOB und CAZ/TOB. In beiden Behandlungsgruppen fanden sich Verbesserungen durch die antibiotische Therapie in klinischen und mikrobiologischen Parametern sowie bei der Lungenfunktion und den Entzündungsparametern. Es konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen gefunden werden.

Allerdings fanden sich in der MER/TOB-Gruppe stärkere Hinweise für eine medikamentöse Leberzellschädigung.

Obwohl die meisten Aussagen in allen Auswertegruppen belegt werden konnten, ist bedauerlicherweise die Gruppe, die die Bestimmungen des Protokolls erfüllte,

mit 15 bzw. 16 Therapiezyklen im Vergleich zu den 63 bzw. 64 Therapiezyklen der Intention-to-treat-Gruppe klein.

4.1.1 Wesentliche Ergebnisse

Die allgemeine körperliche Verfassung von CF-Patienten drückt sich u.a. im Körpergewicht und im Body Mass Index aus. In der Protokoll-Gruppe von MER/TOB stieg im Gegensatz zur CAZ/TOB-Gruppe das Körpergewicht und der BMI signifikant (KG: n=15, p=0,0068; BMI: n=12, p=0,0391). Dies kann als Erfolg der antibiotischen Therapie angesehen werden.

Tabelle 4-1 Gewicht- und BMI-Veränderung der MTCT-Studie vor und nach Therapie

	MER/TOB		CAZ/TOB	
	MITT	Protokoll	MITT	Protokoll
Gewicht-Anstieg (+) oder –Abfall (-) [kg]	+0,8 (p=0,0001; n=53)	+0,4 (p=0,0068; n=16)	+0 (p=0,0018; n=48)	-0,5 (p=0,1294; n=15)
BMI-Anstieg (+) [kg/m ²]	+0,3 (p=0,0037; n=45)	+0,2 (p=0,0391; n=12)	+0,1 (p=0,0469; n=44)	+0,4 (p=0,1484; n=13)

Vic et al (1998)⁴⁰ untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und der antipseudomonalen i.v.-Antibiotika-Therapie bei 38 CF-Patienten. Es zeigte sich eine Zunahme des Gewichts (+0,8kg, p<0,001), des Verhältnisses von Gewicht zur Körpergröße (von 12,2% auf 12,7%, p<0,001) und der Fettmasse (+0,8kg, p<0,001).

Peterson et al (2003)⁴¹ beobachteten bei einer Untersuchung von 319 Kindern zwischen sechs und acht Jahren eine Korrelation zwischen Gewichtszunahme und Verbesserung der Lungenfunktion (1 kg Gewichtszunahme führte zu einer Zunahme des FEV1 um durchschnittlich 32 mL).

Beide Kombinationen scheinen für die Behandlung einer Pseudomonas-Infektion geeignet. Es konnte sowohl durch die Kombination von Meropenem mit Tobramycin als auch durch Ceftazidim mit Tobramycin eine Verbesserung der Lungenfunktion erzielt werden.

Tabelle 4-2 Mikrobiologie und Lungenfunktion der MTCT-Studie

	MER/TOB		CAZ/TOB	
	MITT	Protokoll	MITT	Protokoll
Ps-Isolate-Rückgang (-)	-1 (p<0,0001; n=35)	-1 (p=0,1563; n=10)	-0 (p=0,0004; n=34)	-2 (p=0,002; n=10)
Ps-Keimzahl- Anstieg (+) oder Rückgang (-)	-1230x10 ⁵ (p=0,0047; n=30)	+250x10 ⁵ (p=0,7646; n=10)	-463x10 ⁵ (p=0,0002; n=31)	-240x10 ⁵ (p=0,1475; n=10)
FEV1-Anstieg [%]	+10,6 (p=0,0038; n=52)	+4,5 (p=0,0195; n=10)	+5,6 (p=0,0003; n=48)	+7,0 (p=0,0273; n=10)

Ähnliche Besserungen in der Lungenfunktion lassen sich in vielen Studien nachweisen (s. Tabelle 3-22). McLaughlin et al (1982)²⁶ hinterfragten jedoch den Grund für diese Besserung. Es findet sich in der Studie keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Lungenfunktion und den mikrobiologischen Befunden. Daher bleibt offen, ob sich die Besserung tatsächlich durch die antibiotische Therapie oder aber durch andere Maßnahmen wie Physiotherapie und Sekretolyse oder den natürlichen Verlauf der Infektion³³ ergaben.

In der Protokoll-Gruppe der MTCT-Studie konnten durch beide Kombinationen keine wesentlichen Änderungen der Entzündungsparameter CrP, BSG und Leukozytenzahl erreicht werden.

Tabelle 4-3 Entzündungsparameter der MTCT-Studie

	MER/TOB		CAZ/TOB	
	MITT	Protokoll	MITT	Protokoll
CrP-Anstieg (+) oder – Abfall (-) [mg/dl]	-0 (p=0,0034; n=48)	-12,2 (p=0,5781; n=9)	-0,6 (p=0,0004; n=49)	-8,1 (p=0,3125; n=8)
BSG-Anstieg (+) oder – Abfall (-) [mm]	-2,5 (p=0,0378; n=34)	+2,0 (p=0,125; n=7)	-0,5 (p=0,0494; n=31)	+4,0 (p=0,5; n=4)

Glass et al (1979)⁴² beschrieben an 24 CF-Patienten, dass CrP bei cystischer Fibrose als Marker für akute Entzündungsreaktionen genutzt werden kann, da es nur bei Exazerbation steigt und bei CF-Patienten im Intervall nicht generell erhöht ist. Nach Behandlung und Besserung der pulmonalen Exazerbation, reduzierte sich auch das CrP auf normale Werte (Mittel: 4,6 mg/dl; Range: 0,8-10,5).

Watkin et al (1994)⁴³ zeigten bei 22 Kindern mit CF, dass sich CrP während einer pulmonalen Exazerbation zwar erhöhte (Positive Sputumkultur, Exazerbation: 1,9 (0,6-10,8) µg/ml), beobachteten aber gleichzeitig, dass sich auch bei Kindern ohne klinische Verschlechterung Schwankungen finden lassen (Positive Sputumkultur, keine Exazerbation: 1,2 (0,2-2,39) µg/ml). Die Sensitivität des CrPs für eine pulmonale Exazerbation lag bei 49% und die Spezifität bei 83%. Daraus folgte die Studie, dass CrP nur ein bedingt brauchbar für ein Monitoring akuter Exazerbationen ist.

Im Gegensatz zur CAZ/TOB-Gruppe fand sich unter Therapie mit MER/TOB eine Erhöhung der GOT-Werte.

Tabelle 4-4 Ergebnisse hinsichtlich der Toxizität der MTCT-Studie

	MER/TOB		CAZ/TOB	
	MITT	Protokoll	MITT	Protokoll
GOT-Anstieg (+) [U/l]	+0,5 (p=0,0008; n=48)	+1,0 (p=0,0391; n=9)	+0,5 (p=0,0742; n=42)	+5 (p=0,1289; n=9)

Byrne et al (1995)³⁶ verglichen bei 40 CF-Patienten Meronem und Ceftazidim. Auch in dieser Studie wurde ein Transaminasenanstieg bei der Behandlung mit Meropenem gegenüber Ceftazidim (13 gegenüber 4 Fällen) beobachtet. Diese Wirkung war jedoch vorübergehend und nach sechs bis acht Wochen nicht mehr nachweisbar. Auch Hamacher et al (1995) erfassten in einer Studie an 173 Patienten mit COPD Erhöhungen der Transaminasen GOT und GPT nach Therapie mit Meropenem. Dabei wurden die Nebenwirkungen bis auf einen Fall ebenfalls als klinisch mild eingestuft.

4.1.2 Formale Verletzungen und Fehler in der MTCT-Studie

4.1.2.1 Indikationen

Die Indikationen für eine antibiotische intravenöse Therapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose werden kontrovers diskutiert. In der MTCT-Studie wurde neben pulmonaler Exazerbationen auch eine Behandlung bei Erstinfektion mit Pseudomonas und regelmäßige, geplante Intervalltherapien bei chronischer Pseudomonas-Infektion als Behandlungsindikationen zugelassen. Da der klinische Effekt als Maß des Behandlungserfolgs betrachtet wurde, konnten die Ergebnisse im Nachhinein nicht auf eine bestimmte Indikation bezogen werden.

Aussagekräftiger wäre es vielmehr gewesen, die Therapieergebnisse gesondert für die einzelnen Indikationen zu betrachten.

Die Aufnahme von Exazerbationen als Einschlusskriterien ist nur bei einer klaren Definition zu empfehlen. Eine solche Definition war im Protokoll der MTCT-Studie nicht zu finden. Dabei besteht gerade bei einer multizentrischen Studie die Gefahr, dass unterschiedliche Untersucher unterschiedliche Kriterien für die Definition einer pulmonalen Exazerbation nutzen und sich dadurch die Gruppen voneinander unterscheiden könnten.

Reed et al (1986)³² dagegen verwenden eine präzise Definition der pulmonalen Exazerbation für die Studienteilnahme (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5 Beispiel eines Einschlusskriteriums "Pulmonale Exazerbation"

Der Patient hat eine pulmonale Exazerbation, wenn mindestens vier der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Vermehrter produktiver Husten
- Veränderung der Menge, Konsistenz oder Farbe des Sputums
- Erhöhte Atemfrequenz oder Dyspnoe
- Auffallende Verschlechterung bei Lungenauskultation
- Fieber
- Neue Lungeninfiltrate im Röntgenthorax
- Verschlechterung der Lungenfunktion
- Verringerter Appetit oder Gewichtsverlust

4.1.2.2 Studienprotokoll

Im Protokoll zur MTCT-Studie fehlen ebenfalls genaue Beschreibungen und Definitionen der Indikationen, der Medikamentendosierung und der Zielgrößen. Das Protokoll nennt sehr viele Parameter, deren Bestimmung auch im klinischen Alltag nur selten Anwendung findet. Dies ist nicht empfehlenswert, da dadurch unnötige Kosten und Arbeit sowie Belastungen für die Patienten entstehen, die auch ethisch nicht vertretbar sind.

Laut Protokoll durften Patienten mehrfach in die Studie aufgenommen werden, wenn zwischen den Behandlungsintervallen mehr als acht Wochen lagen. Dies führte dazu, dass nur 52 Patienten einmalig in die Studie aufgenommen wurden. 28 der 80 teilnehmende Patienten wurden zwei bis viermal herangezogen. Diese mehrfach einbezogenen Patienten wurden völlig neu randomisiert und den beiden Gruppen zugeordnet. Dadurch können sich die Variabilität und die Aussagekraft über die Grundgesamtheit der CF-Patienten verringern.

Es gab in der MTCT-Studie kein Monitoring, d.h. vor Beendigung der Studie wurde nicht von dritter Seite regelmäßig die Einhaltung des Protokolls überprüft. Dies ist als Hauptursache für die starke Verkleinerung der Gruppengrößen anzusehen. Eines der Hauptprobleme war das Einhalten der für die einzelnen Untersuchungen vorgegebenen Zeitpunkte. Viele Therapiezyklen mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da die Untersuchungen nicht im vordefinierten Zeitrahmen des Protokolls erfolgte.

4.2 KLINISCHE STUDIEN ZUR EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON INTRAVENÖSEN ANTIBIOTIKA-THERAPIEN BEI CF-PATIENTEN

In einer Übersicht von Cheng et al (2000)⁴⁴ wurden alle randomisierten kontrollierten Studien zur cystischen Fibrose der Jahre 1966-1997 zusammengestellt. Es ergab sich, dass sich die meisten Untersuchungen mit der antibiotischen Therapie und der Physiotherapie beschäftigen. Die Studienanzahl hatte sich zwischen 1966 und 1997 verdreifacht. Allerdings hatten von all diesen Studien 73% Fallzahlen von 30 oder weniger Patienten und nur 9% waren multizentrische Studien. Es waren kaum statistisch verlässliche Aussagen zu den Studienzielen möglich. Hauptfolgerung war der eindringliche Ruf nach größeren,

qualitativ hochwertigen, präzise protokollierten, randomisierten und kontrollierten Studien.

Auf der Suche nach Studien zum Thema der antibiotischen i.v.-Therapie, besonders der Beta-Laktam-Antibiotika fanden sich einige wenige randomisierte kontrollierte Studien, die geeignet waren für eine Gegenüberstellung mit der MTCT-Studie (siehe Tabelle 3-22).

Auffällig ist die vermehrte Anzahl von Studien den achtziger Jahren. Nachfolgend finden sich deutlich weniger Studien zu diesem Thema.

Aus den recherchierten 16 Studien konnten keine einstimmigen Empfehlungen für die Behandlung pulmonaler Infektionen bei CF-Patienten abgeleitet werden.

4.2.1 Indikationen

Interessant ist es zu wissen, welche Indikation für eine antibiotische i.v.-Therapie am bedeutsamsten ist und welche Folgestudien geeignet sind weitere Erfahrungen darüber erfassen können. In den meisten hier betrachteten Studien wurde eine einzige Indikation, die pulmonale Exazerbation, betrachtet (pulmonale Exazerbation: 9 Studien, Antibiotikaprophylaxe: 1 Studie, allgemein pulmonale Ps.-Infektion: 4 Studien, chronische Ps.-Infektion: 1 Studie, Dosierung von Ceftazidim:1 Studie).

Die prophylaktische Therapie bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* bleibt umstritten, da nicht ausreichend untersucht. Stutman et al (2002)³⁹ zeigen in einer plazebo-kontrollierten Studie, dass durch eine Langzeitprophylaxe mit oralem Cephalexim (scheinbar) keine Verbesserungen erzielt werden können. So habe es in beiden Gruppen keinen Unterschied in der Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen, Tage mit Husten, erhöhte Atemfrequenz und Sputumproduktion gegeben.

In Anbetracht der klinischen Bedeutung und häufigen Anwendung von i.v.-Antibiotika bei pulmonaler Exazerbation eines CF-Patienten, erscheint diese Indikation zunächst der wichtigste Ansatzpunkt für weitere Studien für die richtige Wahl des Antibiotikums.

4.3 EMPFEHLUNGEN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG KLINISCHER STUDIEN ZUM THEMA ANTIBIOTISCHE THERAPIE BEI CF-PATIENTEN

Interventionsstudien sind im Allgemeinen teuer, zeitaufwendig, betreffen eine sehr spezielle klinische Fragestellung und setzen den Patienten eventuell gesundheitlichen Gefahren aus. Daher sind klinische Studien Fragen vorbehalten, die erst durch Beobachtungsstudien aufgeworfen wurden und deren Beantwortung eine Richtlinie für neue Behandlungsstrategien darstellt.⁴⁵

4.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Aufgabe von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine Population zu identifizieren, für die die erhofften Ergebnisse von Nutzen sowie die Behandlung anwendbar und Erfolg versprechend ist. Die Aufnahmekriterien sollten daher die Gruppe so definieren, dass die Erfolgsrate, die erwartete Effektivität der Behandlung, die Übertragbarkeit der Ergebnisse, die Rekrutierung der Patienten und die Compliance optimiert werden können. Auf der anderen Seite können zu strenge Einschlusskriterien, die nur eine enge Population ansprechen die Möglichkeit mindern, diese Ergebnisse auf größere Gruppen zu übertragen.

Tabelle 4-6 Wichtige Gründe für den Ausschluss eines Patienten

<ol style="list-style-type: none">1.) Studie würde dem Patienten im weiteren Verlauf gesundheitlichen Schaden zufügen2.) Die verwendete Substanz ist offensichtlich nicht wirksam bei diesem Patienten (z.B. nimmt gleichzeitig Medikamente, die die Wirkung aufheben)3.) Patient wird vermutlich nicht regelmäßig zu den Untersuchungen erscheinen bzw. Compliance der Medikamenteneinnahme ist sehr fraglich4.) Patient wird nicht am Follow-up teilnehmen können (z.B. Umzug)5.) Patienten hat praktische Probleme mit der Einhaltung des Protokolls (z.B. Probleme mit Braunülenwechsel)
--

Ausschlusskriterien sollten stets sparsam gewählt werden, da unnötige Ausschlusskriterien die Übertragbarkeit der Ergebnisse mindern, die Fallzahlen verringern und damit die Kosten und den Aufwand stark erhöhen können. Wichtige Ausschlusskriterien sind zum einen die gesundheitliche Gefahr einer Behandlung oder einer Nicht-Behandlung für den Patienten, wenn der Patient sehr

wahrscheinlich keinen Nutzen von der Behandlung hat, eine mangelnde Bereitschaft zur Studienteilnahme oder praktischen Probleme des Patienten, die Bedingungen des Protokolls erfüllen zu können.⁴⁵

Die Definition und genaue Beschreibung der Kriterien zu Beginn der Studie ist dabei unerlässlich.

Wichtig ist außerdem eine zuverlässige Schätzung der Patienten, bei denen der erwartete Effekt auftritt. Diese Schätzung ergibt sich aus Daten anderer vergleichbarer Studien und Statistiken. Studien können von kürzerer Dauer sein und kleinere Fallzahlen betrachten, wenn sie eine Gruppe betrachten, bei der die erwarteten Ergebnisse sehr wahrscheinlich sind, wie die Verbesserung der Lungenfunktion bei CF-Patienten mit pulmonaler Exazerbation. Der Nachteil bleibt die eingeschränkte Verallgemeinerung der Ergebnisse wie z.B. die Frage der eventuell prophylaktischen Wirkung von i.v.-Antibiotika bei CF-Patienten ohne pulmonale Exazerbation. Außerdem kann die Rekrutierung der Teilnehmer durch die eingeschränkte Fragestellung schwieriger, aufwendiger und teurer werden.

4.3.2 Fallzahlen

Studien mit zu geringen Fallzahlen sind unnötig und daher unethisch und können zu falschen Schlussfolgerungen führen. Die Fallzahlschätzung ist eine der wichtigsten Aufgaben der frühen Studienplanung. Wegen des großen Aufwands einer solchen Interventionsstudie sollte von einer großen, gut erreichbaren Patientengruppe, von einem langen Zeitaufwand und von genügend finanziellen Mitteln ausgegangen werden. Anhand dieser Einschätzung kann die Fallzahlberechnung erfolgen, die die Studie benötigt, um den erwarteten Effekt bei ausreichend vielen Teilnehmern betrachten zu können.

4.3.3 Grundvariabalen

Es sollten genug Daten wie Alter, Geschlecht und Beurteilung der Krankheit gesammelt werden, um die Übertragung der Ergebnisse auf eine größere Population beurteilen zu können. Diese Daten dienen auch dem Vergleich der verschiedenen teilnehmenden Gruppen untereinander, um große Differenzen oder technische Fehler zu vermeiden.

Ein wichtiger und hilfreicher Vorsatz ist das Achten auf Sparsamkeit. Es sollten keine Messungen oder Untersuchungen vorgenommen werden, die nicht

grundsätzlich notwendig für die Ermittlung der Ergebnisse der Studie sind. Zu viele Untersuchungen erhöhen die Ausgaben und komplizieren die Auswertung. Stattdessen sollte mehr Zeit und Geld für die notwendige Fallzahl, die erfolgreiche Randomisierung und Verblindung und auf die Durchführung eines Follow-up investiert werden.⁴⁵

Gerade diese Aspekte fanden zu wenig Berücksichtigung in der MTCT-Studie. Neben den zahlreichen erhobenen Daten, die die Auswertung zu komplex machten, wurde zu wenig auf eine ausreichende Fallzahl und die Teilnahmen an den Follow-Up-Untersuchungen geachtet.

4.3.4 Randomisierung und Verblindung

Die korrekte Randomisierung ist ein wesentlicher Bestandteil klinischer Studien. Sie beinhaltet die zuvor genannten Grundvariablen und dient dazu, gleichwertige Gruppen zu erhalten, deren Unterschiede sich auf die auszuwertenden Effekte der Behandlung beschränken. Wenn möglich, sollte dabei auch stets eine Verblindung erfolgen, die die bewusste oder unbewusste Beeinflussung der Ergebnisse vermeidet. Eine vollständige und empfehlenswerte Verblindung beinhaltet das Unwissen des Patienten über die Art seiner Behandlung wie auch die des Untersuchenden. Besonders letzteres ist oftmals nur schwer durchführbar.⁴⁵

In der MTCT-Studie wurden Patienten zwischen ein- bis viermal neu randomisiert (allein 28 Patienten wurden viermal eingeschlossen). Es stellt sich die Frage inwieweit solche massive Mehrfach-Aufnahmen von Patienten das Ergebnis beeinflusst.

4.3.5 Follow-Up und Einhaltung des Protokolls

Wenn viele Patienten das Protokoll nicht einhalten oder nicht an Follow-Up Untersuchungen teilnehmen, besteht die Gefahr, dass die Studie an Aussagekraft verliert. Um dies zu vermeiden, sollten Patienten ausgesucht werden, die verlässlich wirken und sehr wahrscheinlich das Protokoll einhalten. Patienten sollten hierzu ermutigt und über die Wichtigkeit des Follow-up aufgeklärt werden. Falls Patienten zu Follow-up-Untersuchungen nicht erscheinen, sollten sie angerufen werden, um sie zu erinnern oder den Grund für Ihr Ausscheiden zu erfahren. Diese Maßnahmen könnten sich zwar auf die Randomisierung

auswirken, allerdings helfen sie, die Gruppengröße und Studienkosten möglichst gering zu halten.

Die Untersuchungen sollten so leicht, so wenig schmerzhaft und die Klinikaufenthalte so angenehm wie möglich gestaltet werden. Bemühungen wie der Anruf einen Tag vor Klinikbesuch oder das Versenden von Geburtstagskarten sind den Aufwand wert, da sie die erfolgreiche Durchführung der Studie sichern können. Selbst wenn Patienten das Studienprotokoll nicht einhalten, sollten Sie weiterhin in Untersuchungen eingeschlossen werden, da dies für die Intention-to-treat-Analyse notwendig ist. Außerdem ist der Grund für eine mangelnde Compliance häufig die Nebenwirkungen, deren Protokollierung und Nachuntersuchung äußerst wichtig sind.⁴⁵

Tabelle 4-7 Hilfen, für die Einhaltung des Protokolls

- Verlässliche Patienten auswählen, die vermutlich zu Untersuchungen und Follow-up erscheinen werden
- Möglichst einfache Behandlung (besser eine statt zwei Tabletten)
- Schmerzfremde und interessante Behandlung/Untersuchung
- Aufklärung über den Sinn der Studie und Ermutigung zur Durchführung (z.B. Versenden von Geburtstagskarten)
- Patienten anrufen, die nicht zum Follow-up erscheinen
- Monitoring

In der MTCT-Studie wurden ausgeschlossene Patienten oder solche, die die Studie abgebrochen hatten, im Verlauf nicht weiter betrachtet.

4.3.6 Auswertung - Intention-to-treat und Protokoll

Eine Intention-to-treat-Analyse umfasst alle teilgenommenen Patienten der einzelnen Gruppen. Sie kann zwar den erreichten Behandlungseffekt falsch einschätzen, dient aber der Vergleichbarkeit und schützt vor anderen unerwarteten Einflüssen.

Um die Ergebnisse auch auf solche Patienten zu beziehen, die den Vorgaben des Protokolls gefolgt sind und die die Behandlung beendet haben, wird eine Protokoll-Analyse gemacht. Intention-to-treat- und Protokoll-Analyse können nur durchgeführt werden, wenn für beide Gruppen Follow-up-Untersuchungen gemacht wurden, auch wenn Patienten nicht nach Protokoll behandelt wurden.

Diese beiden Arten der Studienanalyse sollten am besten kombiniert werden. Wenn beide Analysen ähnliche Ergebnisse erreichen, kann mit höherer Wahrscheinlichkeit von der Richtigkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Eine regelrechte Intention-to-treat-Analyse konnte bei der MTCT-Studie nicht durchgeführt werden, da Daten hierzu fehlten. Stattdessen wurde die Analyse einer modifizierten Intention-to-treat-Gruppe durchgeführt, die nur anhand von Patienten mit vorhandenen Daten erfolgte. Das Problem dieser neu definierten Gruppe ist, dass die Patienten, die nicht in der modifizierten Gruppe sind, sich eventuell unterscheiden von der analysierten Gruppe und damit die Ergebnisse nicht objektiv wären.

Ein weiteres Hindernis für eine vollständige Analyse war die mangelnde Teilnahme am Follow-up sechs bis acht Wochen nach Therapieende.

4.3.7 Monitoring

Das Monitoring dient der Betreuung und Überwachung von Rekrutierung, Randomisierung, Verblindung, Follow-up-Untersuchung und wichtigen Variablen wie Messergebnisse und Nebenwirkungen. Die Durchführung des Monitorings erfolgt durch ein unabhängiges Studienkontroll- und Sicherheitsgremium, das aus Ärzten, Rechtsanwälten, Statistikern und studien-erfahrenen Personen besteht. Ethische und finanzielle Gründe rechtfertigen die Wahl eines Monitorings für jede klinische Studie. Folgen eines solchen Monitorings können die Beendigung der Studie, Ausschluss von gefährdeten Patienten und Anordnung weiterer Untersuchungen oder die Empfehlung der Erhöhung der Fallzahl zu erhöhen, sein.

4.3.8 Kommentar

Die MTCT-Studie hatte mit der Idee einer großen multizentrischen prospektiven Studie zum Thema der intravenösen antibiotischen Therapie bei CF-Patienten und der finanziellen Unterstützung von Seiten der Pharmaindustrie eine gute Ausgangsgrundlage. Die aufgeführten Schwierigkeiten hatten allerdings einen negativen Einfluss auf die Aussagekraft und Verwendbarkeit der Ergebnisse. Unter Einbeziehung der hier erarbeiteten Hinweise und Umsetzung der Empfehlungen kann eine solche Studie es ermöglichen, die bestmögliche Therapie pulmonaler Infektionen bei CF-Patienten zu finden und so die Lebensaussichten dieser Patienten weiter zu verbessern.

5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aP	Alkalische Phosphatase
BMI	Bodymaß-Index
CAZ	Ceftazidim
CF	Cystische Fibrose
CrP	C-reaktives Protein
DNAse	Desoxyribonuklease
FEV1	Einsekundenkapazität
FOS	Fosfomycin
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= ALT)
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
kgKG	Kilogramm des Körpergewichts
LDH	Laktatdehydrogenase
MEF 25%	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität
MEF 25-75%	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25 bis 75% der Vitalkapazität
MER	Meropenem
MTCT	Meropenem-Tobramycin/Ceftazidim-Tobramycin
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
Ps.	Pseudomonas
Pseud.	Pseudomonas
SRAW	Spezifischer Atemwegswiderstand
Staph.	Staphylococcus
TH	Therapie
TLC	Totale Lungenkapazität
TOB	Tobramycin
UTP	Uridintriphosphat

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die intravenöse antibiotische Kombinationstherapie wird standardmäßig bei der Behandlung pulmonaler Infektionen von Patienten mit cystischer Fibrose eingesetzt. Leider gibt es bisher keine ausreichend evidenz-basierte Empfehlung, welche Kombination die beste Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung einer pulmonalen Exazerbation bei CF-Patienten mit Pseudomonas-Infektionen der Lunge hat. Die bisher vorgelegten Studien haben nur eine geringe Aussagekraft aufgrund unzureichender Fallzahlen.

Ziel dieser Arbeit war es eine prospektive randomisierte multizentrische Studie (MTCT-Studie) an 80 CF-Patienten kritisch auszuwerten. Die Untersuchung verglich die intravenöse Behandlung mit Meropenem plus Tobramycin (MER/TOB) und Ceftazidim plus Tobramycin (CAZ/TOB) bei CF-Patienten. Diese beiden antibiotischen Kombinationen sollten auf Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit überprüft und verglichen werden. Ferner wurde eine systematische Untersuchung der Literatur zum Thema der intravenösen Behandlung pulmonaler Infektionen bei CF-Patienten vorgenommen. Anhand von 13 genauer betrachteten und analysierten Studien wurde die gegenwärtige Studienlage den Ergebnissen der MTCT-Studie gegenübergestellt.

In der randomisierten kontrollierten Studie konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Medikationen gefunden werden. In der Gruppe MER/TOB fanden sich Hinweise auf eine stärkere Leberzellschädigung als in der CAZ/TOB-Gruppe. Allerdings waren aufgrund von Fehlern und formalen Verletzungen die resultierenden Therapie-Gruppen bei konsequenter Auswertung so klein, dass es an nötiger Aussagekraft fehlte. Daher war die MTCT-Studie nicht in der Lage, die gewünschten Aussagen verlässlich zu treffen.

Leider ergab die Analyse der 16 in der Literatur beschriebenen Studien ein ähnliches Bild. Es fanden sich auch hier zu kleine Fallzahlen und es konnten methodische Fehler und formale Verletzungen ausgemacht werden. Daher bleiben wesentliche Aspekte der intravenösen antibiotischen Exazerbationstherapie bei CF bisher ungeklärt.

Ausreichend große Studien, deren Studieplanung und –durchführung gekennzeichnet sind durch ein geeignetes Studienprotokoll mit

Fallzahlberechnung, Zielgrößenbestimmung und unabhängigem, intensivem Monitoring, bleiben weiterhin notwendig, um die bestmögliche Therapie pulmonaler Infektionen bei CF-Patienten zu finden und so die Lebensaussichten dieser Patienten weiter zu verbessern.

7 ANHANG

Im Folgenden finden sich die wesentlichen Daten der ausgewerteten MTCT-Studie, auf die im Text verwiesen wurden.

In den Tabellen sind n (Patientenzahl), Median und (Min-Max) angegeben, Abweichungen sind näher erläutert..

Es werden alle drei Gruppen (Modifizierte ITT, Protokoll-Gruppe und erweiterte Gruppe) beschrieben.

Tabelle 7-2, Tabelle 7-3 beschreibt nur die Intention-to-treat-Gruppe, da sie aus den Daten der Statistikfirma übernommen wurden. Sie vergleichen die beiden Gruppen hinsichtlich Vortherapie und Begleitmedikation.

Tabelle 7-1 Demographische Daten (MITT = Modifizierte ITT, E = Erweiterte Gruppe, P = Protokoll-Gruppe, Erstbes. = Erstbesiedelung). Die demographischen Daten zur E- und P-Gruppe für Indikation, Pseudomonas-Antikörper und Pseudomonas-Sensibilität wurden nicht ermittelt.

Gruppen	MER/TOB			CEF/TOB		
	MITT	E	P	MITT	E	P
Alter (n)	55	43	16	50	37	15
Median (y)	18 (2-34)	20 (4-34)	20 (8-33)	17,5 (2-33)	18 (4-33)	19 (4-33)
Geschlecht						
n männlich	26	19	6	25	21	8
n weiblich	26	23	10	22	16	7
Gewicht (n)	53	42	15	49	37	15
Median [kg]	42,2 (11-75,7)	42,9 (11-68)	42,8 (24,8-57)	42 (15-105)	45 (15-105)	48,5 (15-105)
BMI (n)	45	34	12	44	34	13
Median	17 (9,7-24)	17,28 (9,7-24)	17,35 (13,7-19,4)	17 (12,9-24,7)	17,35 (12,9-24,7)	17,8 (14,2-23,2)
Kraemer Score (n)	53	41	15	49	36	15
Mittelwert	13,5	14	13	15	15	14
Vortherapie n	38			35		
Ps-Erstbes. (n)	4			4		
Ps. Antikörper (n)	50			51		
Positiv/Negativ	41/9			40/11		
Indikationen						
Prophylaxe (n)	37			34		
Exacerbation (n)	18			20		
Erstbesiedlung (n)	3			1		
Pseud. vor TH						
Sensibel	107			100		
Intermediär	1			3		
Resistent	1			6		
Nicht getestet	6			6		
Pseud. nach TH						
Sensibel	69			66		
Intermediär	2			1		
Resistent	0			4		
Nicht getestet	1			1		

Tabelle 7-2 Auflistung der Vortherapien (Mehrfachnennungen möglich) (Vor-TH = Vortherapie)

Vortherapie	MER/TOB		CAZ/TOB		Total	
	N	%	n	%	n	%
Amoxicillin	2	3,2	2	3,1	4	3,1
Augmentan	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Azithromycin (2x250 mg)			1	1,6	1	0,8
Bidocef			1	1,6	1	0,8
Cefaclor	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Cephalexin	2	3,2	1	1,6	3	2,4
Cefuroxim	2	3,2	2	3,1	4	3,1
Ceporexin	3	4,8	2	3,1	5	3,9
Ciprofloxacin	4	6,3	3	4,7	7	5,5
Clarithromycin	1	1,6			1	0,8
Colistin	13	20,6	12	18,8	25	19,7
Cotrim	1	1,6	3	4,7	4	3,1
Cotrimoxazol	8	12,7	3	4,7	11	8,7
Dekortin	1	1,6			1	0,8
Eusaprim	3	4,8			3	2,4
Flucloxacillin			1	1,6	1	0,8
Gernebcin			1	1,6	1	0,8
Kepinol	1	1,6			1	0,8
Klacid	2	3,2	3	4,7	5	3,9
Meropenem	1	1,6			1	0,8
Panoral			1	1,6	1	0,8
SMZ	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Staphylex			1	1,6	1	0,8
TMP	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Tobramycin	5	7,9	7	10,9	12	9,4
Trimethoprim	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Trimethoprim & Sufalmethoxazol			1	1,6	1	0,8
Patienten mit Vor-TH	41	65,1	38	59,4	79	62,2
Patienten ohne Vor-TH	22	34,9	26	46	48	37,8
Total	63	100	64	100	127	100

Tabelle 7-3 Auflistung der Begleitmedikation

	MER/TOB		CAZ/TOB		Total	
	n	%	n	%	n	%
Antiasthmatica	1	1,6			1	0,8
Antidiabetika	1	1,6	2	3,1	3	2,4
Antioxidasehemmer	1	1,6			1	0,8
Begleitmedikation	n	%	n	%	n	%
Bronchodilator	50	79,4	46	71,9	96	75,6
DNase	22	34,9	21	32,8	43	33,9
Glibenclamid	2	3,2			2	1,6
Inhalation (NaCl, Amilord, DNCG,...)	46	73	45	70,3	91	71,7
Insulin	1	1,6			1	0,8
Kortikoid	27	42,9	14	21,9	41	32,3
Magnesium	1	1,6			1	0,8
Metyldigoxin	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Mukolytikum	34	54	34	53,1	68	53,5
Nicht spezifiziert	1	1,6			1	0,8
Nicht steroidale Antiphlogistika			1	1,6	1	0,8
Omeprazol	5	7,9	2	3,1	7	5,5
Pankreasenzyme	56	88,9	50	78,1	106	83,5
Propulsin	2	3,2			2	1,6
Saccharomyces boulardii			1	1,6	1	0,8
Selen			1	1,6	1	0,8
Selenase	1	1,6	1	1,6	2	1,6
Taurin	3	4,8	2	3,1	5	7,8
Ursodesoxycholsäure	20	31,7	17	26,6	37	29,1
Vitamine	58	92,1	54	84,4	112	88,2
Xanef						
Zink			1	1,6	1	0,8
Zusatzernährung	5	7,9	6	9,4	11	17,2
Zyrtec	2	3,2			2	1,6
n mit Dauermedikation	63	100	64	100	127	100

Tabelle 7-4 Prozentuale Veränderungen in FEV1 in Bezug auf das Alter (<18 oder >17) (erweiterter Zeitraum)

	MER/TOB						CAZ/TOB					
	<18			>17			<18			>17		
	FEV1 vorher	FEV1 nachher	Besserung um %	FEV1 vorher	FEV1 nachher	Besserung um %	FEV1 vorher	FEV1 nachher	Besserung um %	FEV1 vorher	FEV1 nachher	Besserung um %
gesamt n	14	14		16	16		9	9		15	15	
Mittelwert	64	69,39	12,14%	35	43	29,53%	59,37	65,18	13,98%	52,72	56,27	9,75%
Einzelwerte	62,00	76,00	22,58%	42,00	48,00	14,29%	37,00	40,00	8,11%	136,00	136,00	0,00%
	41,00	48,00	17,07%	25,00	105,00	320,00%	46,00	51,00	10,87%	66,00	78,00	18,18%
	87,00	82,00	-5,75%	35,00	35,00	0,00%	60,00	55,00	-8,33%	33,00	38,00	15,15%
	68,00	86,00	26,47%	39,00	46,00	17,95%	46,00	64,00	39,13%	53,00	61,00	15,09%
	80,00	76,00	-5,00%	30,00	31,00	3,33%	87,80	89,40	1,82%	47,00	58,00	23,40%
	47,50	55,00	15,79%	25,00	28,00	12,00%	79,60	82,00	3,02%	18,00	18,00	0,00%
	40,80	58,10	42,40%	21,00	20,00	-4,76%	72,80	70,40	-3,30%	17,00	26,00	52,94%
	81,80	78,40	-4,16%	55,00	61,00	10,91%	68,10	72,80	6,90%	63,00	57,00	-9,52%
	66,50	86,00	29,32%	23,00	28,00	21,74%	37,00	62,00	67,57%	42,00	43,00	2,38%
	96,50	81,00	-16,06%	23,00	21,00	-8,70%				28,00	27,00	-3,57%
	77,40	71,40	-7,75%	23,00	25,00	8,70%				35,80	42,10	17,60%
	66,00	76,80	16,36%	104,00	106,00	1,92%				49,00	57,00	16,33%
	45,50	51,70	13,63%	29,00	28,00	-3,45%				94,00	96,00	2,13%
	36,00	45,00	25,00%	28,00	28,00	0,00%				57,00	57,00	0,00%
				22,00	35,00	59,09%				52,00	50,00	-3,85%
				36,00	43,00	19,44%						

Tabelle 7-5 Änderungen vor und nach Therapie für Modifizierte ITT (MITT)- und Protokoll-Gruppe (erweiterte Gruppe siehe Tabelle 7-7)
Angegeben sind Median (Minimum-Maximum) „n“ bezieht sich in der Mikrobiologie auf die Patienten, bei denen es zum Auftreten der jeweiligen Keime kommt, sonst beschreibt „n“ die Anzahl der Patienten, bei welchen die Untersuchung gemacht wurde.

(n)	MER/TOB				CAZ/TOB			
	MITT (55)		Protokoll (17)		MITT (50)		Protokoll (15)	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
FEV1 (n)	53	52	10	10	46	48	10	10
Median [%]	44,9 (16,5-134)	55,5 (17,6-125)	35,5 (21-62)	40 (20-76)	52,5 (13,6-136)	58,1 (11-136)	46 (17-66)	53 (26-78)
Wilcoxon p	0,0038		0,0195		0,0003		0,0273	
FVC (n)	53	52	10	10	46	48	10	10
Median [%]	67 (22,9-120)	72,95 (28,2-121)	57 (28-78)	61,5 (33-88)	67 (19,2-126)	73,5 (22,2-125)	64,5 (34-102)	71,5 (53-97)
Wilcoxon p	0,0017		0,002		0,0099		0,0371	
MEF 25 (n)	50	52	10	10	45	45	10	10
Median [%]	12,5 (2-85,6)	15 (1-109)	7 (2-13)	10 (2-24)	15 (0-135)	17 (2-134)	13,5 (0-36)	13 (2-34)
Wilcoxon p	0,2516		0,5469		0,0107		0,8457	
CrP (n)	47	48	8	9	42	39	9	8
Median [mg/dl]	5,9 (0-121)	5,9 (0-115)	19,7 (0,4-59,6)	7,52 (0,4-51,3)	6,45 (0-148)	5,9 (0-91)	8,14 (0-53)	0,4 (0-15,1)
Wilcoxon p	0,0034		0,5781		0,0004		0,3125	
BSG (n)	35	34	5	7	34	31	3	4
Median [mm]	16 (1-70)	13,5 (1-54)	20 (6-70)	22 (4-54)	10,5 (1-55)	10 (1-46)	10 (5-24)	14 (1-22)
Wilcoxon p	0,0378		0,125		0,0494		0,5	
Leukos (n)	54	53	9	10	49	43	10	9
Median [G/l]	9,7 (4,5-23)	10,1 (4,2-16,6)	10,1 (6,6-21,1)	9,8 (5-16,6)	10,3 (4,6-41)	8,9 (3,4-41)	8,7 (5,3-15,3)	7 (4,1-11,5)
Wilcoxon p	0,1246		0,25		0,0024		0,2031	
Thrombos (n)	54	51	9	10	47	43	0	9
Median [G/l]	316	290	315	293,5	272	256	299	236
Wilcoxon p	0,0167		0,9102		0,0459		0,0068	
GOT (n)	49	48	9	9	46	42	9	9
Median [U/l]	13 (4-27)	13,5 (7-48)	11 (9-25)	12 (8-35)	14 (4-29)	14,5 (6-55)	14 (10-29)	19 (8-55)
Wilcoxon p	0,0008		0,0391		0,7421		0,1289	
GPT (n)	49	48	9	9	46	42	9	9
Median [U/l]	15(4-95)	19 (7-69)	16 (12-22)	23(10-43)	16,5 (7-51)	19 (8-63)	17 (11-36)	27 (13-63)
Wilcoxon p	<0,0001		0,0391		0,0338		0,0195	

aP (n)	45	45	7	8	42	40	8	9
Median [U/l]	230 (82-617)	256 (98-703)	181 (116-270)	189,5 (156-298)	230 (99-654)	224 (91-583)	191,5 (99-335)	170 (91-365)
Wilcoxon p	0,0005		0,1563		0,0153		0,4609	
Gewicht (n)	53	53	16	16	49	48	15	15
Median [kg]	42,2 (11-75,7)	43 (12,5-78)	42,9 (24,8-64)	43,25 (25,7-63,5)	42,7 (15-105)	42,7 (16-105,5)	48,5 (15-105)	48 (16-105,5)
Wilcoxon p	0,0001		0,0068		0,0018		0,1294	
BMI (n)	45	45	12	12	44	44	13	13
Median [kg/m ²]	17 (9,7-24)	17,3 (10,4-25)	17,35 (13,7-19,4)	17,59 (14-19,5)	17 (12,9-24,7)	17,1 (13-24,7)	17,8 (14,2-23,2)	18,2 (15,3-23,5)
Wilcoxon p	0,0037		0,0391		0,0469		0,1484	
Ps.-Isolate (n)	42	35	11	10	38	34	11	10
Median	3	2	3	2	2	2	4	2
davon neu		1		0		0		0
Wilcoxon p	<0,0001		0,1563		0,0004		0,002	
Ps.-Keime (n)	42	30	11	10	37	31	11	10
Median	1300x10 ⁵	71x10 ⁵	654x10 ⁵	900x10 ⁵	520x10 ⁵	57x10 ⁵	540x10 ⁵	300x10 ⁵
davon neu		1		0		0		0
Wilcoxon p	0,0047		0,7646		0,0002		0,1475	
Ps. mukoid (n)	32	25	10	9	27	18	8	3
davon neu		0		0		1		0
Wilcoxon p	0,1613		1,0		0,0012		0,0078	
Ps. n-mukoid (n)	36	24	9	7	32	25	8	8
davon neu		0		0		4		1
Wilcoxon p	0,0007		0,2188		0,0842		0,75	
Ps.-Keime/Isolat (n)	42	35	11	10	38	34	11	10
Median	775x10 ⁵ (47333-5500x10 ⁵)	150x10 ⁵ (0-5005x10 ⁵)	375x10 ⁵ (2813300-2000x10 ⁵)	425x10 ⁵ (4200000-2000x10 ⁵)	347,52x10 ⁵ (0-4000x10 ⁵)	56,75x10 ⁵ (0-1550x10 ⁵)	135x10 ⁵ (15000-3100x10 ⁵)	235x10 ⁵ (10-1550x10 ⁵)
Wilcoxon p	0,0279		0,8457		0,0007		0,3223	
Staph. (n)	13	3	1	1	14	4	4	3
davon neu		2		1		1		1
Wilcoxon p	0,0054		1,0		0,0637		0,6250	
Candida (n)	38	29	11	11	30	26	9	8
davon neu		2		0		4		2
Wilcoxon p	0,9280		0,9102		0,6		0,5703	
Asperg. (n)	14	14	5	5	9	7	3	3
davon neu		6		4		5		2
Wilcoxon p	0,3948		0,6875		0,8394		0,875	

Tabelle 7-6 Vergleich der beiden Therapiegruppen. Für die Berechnung der Differenz-Werte wurden die Werte von vor und nach Therapie voneinander abgezogen und dann mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für die Berechnung der Ratio wurden die Werte von vor und nach Therapie geteilt.

Änderung vor und nach Therapie	MITT (n=55/50)			Erweiterte Gruppe (n=43/37)			Protokoll-Gruppe (n=17/15)		
	MER/TOB Median(n)	CAZ/TOB Median(n)	p (Mann-Whitney-U-Test)	MER/TOB (Median)	CAZ/TOB (Median)	p (Mann-Whitney-U-Test)	MER/TOB (Median)	CAZ/TOB (Median)	p (Mann-Whitney-U-Test)
FEV1 Differenz [%]	4,05(52)	3(46)	0,9178	6(31)	2,7(24)	0,6962	4,5(10)	7(10)	0,4813
FEV1 Ratio	1,115(52)	1,075(46)	0,842	1,13(31)	1,05(24)	0,6047	1,13(10)	1,165(10)	0,4813
FVC Differenz [%]	5,4(52)	2,9(46)	0,6719	6(31)	6,45(24)	0,5696	5,5(10)	7(10)	0,9118
FVC Ratio	1,095(54)	1,08(46)	0,29	1,11(31)	1,085(24)	0,3867	1,12(10)	1,105(10)	0,6842
MEF25 Differenz [%]	0,61(49)	3(43)	0,289	0,305(30)	2(23)	0,9118	0(10)	1,5(10)	0,9118
MEF25 Ratio	1,06(50)	1,28(42)	0,2335	1,03(30)	1,175(22)	0,7529	1(10)	1,17(9)	0,8421
CrP Differenz mg/dl)	0(45)	-0,4(37)	0,2841	0(25)	-0,2(18)	0,4668	0,1(8)	-0,2(8)	0,5054
CrP Ratio	1(43)	0,875(36)	0,3354	1(24)	0,84(17)	0,3964	1,02(8)	0,5(7)	0,3969
BSG Differenz [mm]	-2(28)	-2,5(26)	0,8967	-3(17)	1(12)	0,0416	-3(5)	-4(3)	1
BSG Ratio	0,88(28)	0,8(26)	0,9241	0,78(17)	1,2(12)	0,1841	0,8(5)	0,63(3)	0,5714
Leukos Differenz [G/l]	-0,95(52)	-1,8(43)	0,2574	-1(30)	-1,4(20)	0,9369	-2(9)	-1,8(9)	0,5457
Leukos Ratio	0,895(52)	0,82(43)	0,1998	0,89(13)	0,88(20)	0,8508	0,82(9)	0,86(9)	0,7304
Thrombos Differenz [G/l]	-21(50)	-11(41)	0,8468	-9(29)	-13,5(20)	0,8468	10(9)	-55(9)	0,077
Thrombos Ratio	0,94(50)	0,96(41)	0,3219	0,12(18)	0,11(16)	0,3219	1,04(9)	0,81(9)	0,0503
GOT Differenz [U/l]	3(45)	0(41)	0,0205	4(25)	1(20)	0,1966	2,5(8)	3(9)	0,743
GOT Ratio	1,2(45)	1(41)	0,0191	1,3(25)	1,115(20)	0,1232	1,205(8)	1,25(9)	0,8148
GPT Differenz [U/l]	4(45)	1(41)	0,0968	7(25)	4(20)	0,4107	8,5(8)	7(9)	0,8148
GPT Ratio	1,29(45)	1,14(41)	0,091	1,38(25)	1,195(20)	0,3204	1,555(8)	1,35(9)	0,8884
aP Differenz [U/l]	19(39)	-18(35)	<0,0001	28(21)	-11(17)	0,0238	19,5(6)	-23,5(8)	0,0813
aP Ratio	1,1(39)	0,89(35)	<0,0001	1,1(21)	0,91(17)	0,003	1,08(6)	0,855(8)	0,0426
Gewicht Differenz [kg]	0,6(53)	0,5(48)	0,9024	0,45(42)	0,15(36)	0,9041	0,45(16)	0,5(15)	0,9055

Gewicht Ratio	1,01(53)	1,01(48)	0,4868	1,01(42)	1(36)	0,4477	1,01(16)	1(15)	0,7361
BMI Differenz	0(45)	0(44)	0,6595	0(34)	0(34)	0,6664	0,12(12)	0(13)	0,9564
BMI Ratio	1(45)	1(44)	0,6415	1(34)	1(34)	0,5542	1,005(12)	1(13)	0,9564
Ps.-Isolate Differenz	-1(46)	-1(42)	0,7373	0(24)	-1(23)	0,281	0(11)	-2(11)	0,0865
Ratio Ps.-Isolate	0,67(42)	0,5(38)	0,9596	1(24)	0,5(23)	0,2542	1(11)	0,5(11)	0,0816
Ps.-Keimzahl Differenz	- 72000000(46)	- -18350000(42)	0,9367	- 85000000(24)	- 35600000(23)	0,4629	8000000(11)	- 35600000(11)	0,2122
Ratio Ps.- Keimzahl	0,04(42)	0,05(37)	0,9853	0,1466(24)	0,0872(23)	0,6095	1,04(11)	0,1667(11)	0,2244
Ps.- Keimzahl/Isolat Differenz	-47800000 (34)	-25575000(34)	0,9511	-53900000 (22)	-11200000 (22)	0,7782	1075000(10)	-5120000 (10)	0,393
Ps.- Keimzahl/Isolat Ratio	0,15(34)	0,11(34)	0,4288	0,15(22)	0,16(22)	0,5186	1,02(10)	0,5(10)	0,1431
mukoid Differenz	0(46)	0(42)	0,1084	0(24)	-1(23)	0,0095	0(11)	-1(11)	0,0132
nicht mukoid Differenz	0(46)	0(42)	0,1507	0(24)	0(23)	0,4849	0(11)	0(11)	0,423
Staph.-Keimzahl Differenz	0(46)	0(42)	0,8183	0(24)	0(23)	0,2786	0(11)	0(11)	0,2835
Candida Keimzahl Differenz	0(46)	0(42)	0,763	100(24)	0(23)	0,3525	0(11)	0(11)	0,7887
Asperg.-Keimzahl Differenz	0(46)	0(42)	0,394	0(24)	0(23)	0,2328	0(11)	0(11)	0,4857

Tabelle 7-7 Erweiterte Gruppe vor und nach Therapie. Angegeben sind Median (Minimum-Maximum). „n“ bezieht sich in der Mikrobiologie auf die Patienten, bei denen es zum Auftreten der jeweiligen Keime kommt, sonst beschreibt „n“ die Anzahl der Patienten, bei welchen die Untersuchung gemacht wurde.

(n)	MER/TOB		CAZ/TOB	
	Erweitert (43)		Erweitert (37)	
	vor TH	nach TH	vor TH	nach TH
FEV1 (n)	31	31	24	24
Median [%]	41 (21-104)	51,7 (20-106)	50,5 (17-136)	57 (18-136)
Wilcoxon p	0,0021		0,0063	
FVC (n)	31	31	24	24
Median [%]	61 (28-110)	73,3 (33-113)	66,8 (26-126)	71,5 (28-125)
Wilcoxon p	0,0011		0,0077	
MEF 25 (n)	30	31	23	23
Median [%]	9,45 (2-85,6)	12 (2-99)	15 (0-135)	16 (2-134)
Wilcoxon p	0,2391		0,3588	
CrP (n)	26	28	21	18
Median [mg/dl]	5,9 (0-121)	5,9 (0,4-115)	7 (0-83)	5,45 (0-15,1)
Wilcoxon p	0,0686		0,0266	
BSG (n)	18	21	16	13
Median [mm]	20 (6-70)	14 (4-54)	10 (1-24)	11 (1-23)
Wilcoxon p	0,0035		0,9097	
Leukos (n)	30	31	24	20
Median [G/l]	9,25 (4,5-23)	9,3 (5-16,6)	8,5 (4,9-15,3)	8,75 (3,4-11,5)
Wilcoxon p	0,2736		0,1339	
Thrombos (n)	30	30	24	20
Median [G/l]	315	293,5	271	241
Wilcoxon p	0,2498		0,1194	
GOT (n)	26	27	22	21
Median [U/l]	12 (8-27)	14 (7-45)	14 (7-29)	15 (8-55)
Wilcoxon p	0,002		0,1133	
GPT (n)	26	27	22	21
Median [U/l]	15,5 (9-95)	20 (8-53)	17,5 (9-51)	23 (9-63)
Wilcoxon p	0,0008		0,0182	
aP (n)	23	25	20	20
Median [U/l]	230 (82-617)	263 (98-703)	199 (99-558)	194,5 (91-583)
Wilcoxon p	0,0215		0,35	
Gewicht (n)	42	42	37	36
Median [kg]	42,9 (11-68)	43,35 (12,5-70)	45 (15-105)	47,9 (16-105,5)
Wilcoxon p	0,0006		0,0068	
BMI (n)	34	34	34	34
Median [kg/m ²]	17,28 (9,7-24)	17,59 (10,4-25)	17,35 (12,9-24,7)	17,5 (13-24,7)
Wilcoxon p	0,0282		0,0911	
Ps.-Isolate (n)	25	22	23	22
Median davon neu	2	2 0	3	2 0
Wilcoxon p	0,0319		0,0013	

Ps.-Keime (n)	24	22	23	22
Median	130000000	29000000	61000000	20800000
davon neu		0		0
Wilcoxon p	0,0435		0,007	
Ps. mukoid (n)	18	15	18	11
davon neu		0		0
Wilcoxon p	0,8203		0,0005	
Ps. n-mukoid(n)	21	16	18	16
davon neu		0		2
Wilcoxon p	0,0946		0,4648	
Ps.-Keime/Isolat (n)	25	22	23	22
Median	65000000 (0-200000000)	15500000 (80-200000000)	15000000 (15000-400000000)	7730000 (10-155000000)
Wilcoxon p	0,0452		0,0248	
Staph. (n)	4	2	9	3
davon neu		1		1
Wilcoxon p	0,1875		0,084	
Candida (n)	22	22	19	16
davon neu		1		2
Wilcoxon p	0,4162		0,214	
Asperg. (n)	10	11	6	6
davon neu		4		4
Wilcoxon p	0,7148		0,9102	

Tabelle 7-8 Eckdaten der Studien aus der Literaturrecherche

Autor/Jahr	Design	Fallzahl	Ergebnisse
Beaudry et al (1980)	Kontrollierte Studie	22 P Car/G:11P Cl:11P	Keine Unterschiede in Klinik, Röntgenthorax, pulmonalen Zeichen einer Obstruktion, Keimbesiedelung im Sputum zwischen der Gruppe Cloxacillin und Gruppe Carbenicillin plus Gentamicin.
Hyatt et al (1981)	Kontrollierte randomisierte doppel-blind Studie	15 P (24 Zyklen) O/S/C:15P O:9P	Gruppe Oxacillin, Sisomicin und Carbenicillin zeigte mehr Erfolg gegenüber Oxacillin alleine in Bezug auf Klinik, Lungenfunktion und Eradikation von Pseudomonas.
McLaughlin et al (1982)	Randomisierte Doppel-blind-Studie	60P T/TOB:17P A/T:18P A/P: 16P	Alle drei Gruppen besaßen ähnlichen Einfluss auf Lungenfunktion und bakterielle Sputum-Konzentration. Besserung der Lufu korrelierte, nicht mit den bakteriologischen Ergebnissen. 4 Wochen nach Entlassung blieben 62% der Besserung in FEV1 und 75% in FVC stabil, die Bakterienkonzentration stieg aber wieder auf Werte vor Therapie.

Permin et al (1983)	2 offen randomisierte Cross-over Studien	<ul style="list-style-type: none"> • 15 P CAZ:7P TOB/Car: 8P • 13 P CAZ:9P TOB: 4P 	Bessere Ergebnisse bei CAZ in FEV1 und FVC gegenüber TOB und Carbenicillin. Resistenzen gab es regelmäßig gegen CAZ und Carbenicillin und wurde durch eine Kombination mit TOB nicht verhindert. Keine Resistenzen bei TOB alleine.
Penketh et al (1984)	Offener randomisierter kontrollierter Vergleich	20P AZ/G:10P CAR/G:10P	In beiden Gruppen fanden sich Verbesserungen in klinischen, mikrobiologischen und Parametern der Lungenfunktion. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.
British Thoracic Society Research Committee (1984)	Offener randomisierter Vergleich	82P CAZ:50P G/Car: 32P	In der Ceftazidim-Gruppe fanden sich bessere mikrobiologische und klinische Verbesserungen. Später wurden weniger Hospitalisierungen erreicht als in der Gruppe mit Carbenicillin und Gentamicin.
Jewett et al (1985)	Kontrollierte Studie	18 P (25 Zyklen) CEF:12P T/M/T: 13P	Die klinischen und pulmonalen Besserungen waren in beiden Gruppen ähnlich.
Schaad et al (1986)	Randomisierte kontrollierte Studie	29 P (42 Zyklen) N/AZ: 21P N/T: 21P	Beide Gruppen erbrachten ähnliche Besserungen in Klinik, Radiologie, Labor, Mikrobiologie und Lungenfunktion. Konzentration von Bakterien im Sputum sank signifikant, vorübergehende Eradikation wurde in 29% der Fälle dokumentiert.
Reed at al (1986)	Randomisierte doppel-blind Studie	85 P <ul style="list-style-type: none"> • 15P • 28P • 39P 	Eine Reduktion von Ps aeruginosa fand sich in 19-31% der Isolate nach 14-tägiger Therapie in allen drei Gruppen (1:37mg/kgKG, 2: 51mg/kgKG, 3: 74mg/kgKG). Es fand sich keine Korrelation zwischen den drei verschiedenen Dosen und den Besserungen nach Therapie.

Gold et al (1987)	Randomisierte Studie mit Placebo	26; CAZ: 16P, Placebo: 12P	In beiden Gruppen besserte sich der klinische Zustand. Keine Besserungen in Gewichtszunahme und Lungenfunktion zwischen den beiden Gruppen. Auch in den folgenden 6-24 Monaten keine Unterschiede.
Bosso et al (1987)	Randomisierte kontrollierte Studie	20 P (TOB/AZ:10P, C:10 P)	Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Klinik, Lungenfunktion und Mikrobiologie. Keine Korrelation zwischen Ps.-Keimzahl und anderen Parametern der Klinik oder des Labors.
De Boeck et al (1989)	Randomisierte kontrollierte Studie	21 P PIP/TOB: 11P CAZ: 10P	Es fanden sich in beiden Gruppen signifikante Verbesserungen nach Therapie in den meisten Parameter (Körpergewicht, Entzündungsparameter und Lungenfunktion). Jedoch hatte keine der beiden Therapien signifikante Vorteile.
Byrne et al (1995)	2:1 randomisierte kontrollierte Studie	40 P (81 Zyklen) MER:27P/60 Z, CAZ13P/21Z	Die Ergebnisse waren ähnlich im Erfolg der klinischen Response, Lungenfunktion und bakteriologische Wirksamkeit. Nur in wenigen Fällen traten Resistenzen gegen Meropenem auf, selbst bei häufiger Einnahme (bis zu 8x in 2J).
Richard et al (1997)	Randomisierte kontrollierte multizentrische Studie	108 P C:55P CAZ/TOB: 53P	Klinische Besserung wurde bei 93% der Patienten, die mit Ciprofloxacin beobachtet und bei 96% der Patienten mit parenteraler Therapie. Vorübergehende Verringerung von Pseudomonas aeruginosa wurde in 63% der Patienten, die CAZ/TOB i.v. erhielten und bei 24 % mit Ciprofloxacin. Ultraschall und MRT ergaben keine Hinweise für Knorpel Toxizität bei Patienten mit Ciprofloxacin.
Smith et al (1999)	Randomisierte kontrollierte multizentrischen doppel-blind Studie	76P AZ: 33P AZ/TOB: 43P	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen. Im Follow-up (im Durchschnitt nach 26d) haben sich alle Outcome-Parameter verschlechtert. Eine erneute Aufnahme wegen pulmonaler Exazerbation war in der Gruppe mit Azlocillin/TOB signifikant länger (P <.001).

Stutman et al (2002)	Randomisierte kontrollierte Studie	209P, completed: 119 P: CEP:68P Placebo: 51P	Sputum-Kulturen von Kindern behandelt mit Cephalexin waren seltener positiv auf S. aureus (6.0% vs. 30.4%; P <.001), jedoch häufiger positive auf Pseudomonas aeruginosa als die Placebogruppe(25.6% vs 13.5%; P <.009). Sonst gab es bei den klinischen Outcome-Messdaten, wie Röntgen-Thorax (Brasfield score, 23.4 vs 23.2), demographische Daten oder Lungenfunktion keine Unterschiede.
----------------------	------------------------------------	---	--

Legende: AZ – Azlocillin
C – Ciprofloxacin
CI - Cloxacillin
CAR - Carbenicillin
CAZ – Ceftazidim

8 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ Bauernfeind A, Jungwirth R, Schweighart S (1989) In-vitro activity of meropenem imipenem, the penem HRE 664 and ceftazidime against clinical isolates from West Germany. *J Antimicrob Chemother* 24 Suppl A:73-84
- ² Reinhardt D, Götz M, Kraemer R: Cystische Fibrose. Springer 2001, S.75-89
- ³ Dockter G, Lindemann H: Mukoviszidose. Thieme 2000
- ⁴ Qualitätssicherung Mukoviszidose (2000) Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 1999. Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen. Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen (Stern M, Wiedemann B)
- ⁵ Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, Montgomery AB, Albers GM, Ramsey BW, Smith AL (1999) Effect of chronic intermittent administration of inhaled Tobramycin on respiratory microbial flora in Patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 179:1190-1196
- ⁶ Becker JW, Burke W, McDonald G (1996) Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 109: 1536-1540
- ⁷ Ratjen F, Changes in strategies for optimal antibacterial therapy in cystic fibrosis, *Int J Antimicrob Agents*. Feb 2001; 17(2): 93-6. Review
- ⁸ Grothues D, Koopmann U, von der Hardt H, Tümmler B (1988) Genome fingerprinting of *Pseudomonas aeruginosa* indicates colonization of cystic fibrosis siblings with closely related strains. *J Clin Microbiol* 26:1973-1977
- ⁹ Shwachman H, Fekete E, Kulcycki LL, Foley GE (1958-1959) The effect of long-term antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Antibiotic Annual* 692-699
- ¹⁰ Ballmann M, Rabsch P, von der Hardt F (1998) Long term follow up of changes of FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 53:732-737
- ¹¹ Fitzsimmons FC, The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 122 (1993), pp.1-9
- ¹² Editorial (1985) Antibiotic dosage in cystic fibrosis. *Lancet* I: 1020-1021
- ¹³ Lang BJ, Aaron SD, Ferris W, Hebert PC, MacDonald NE, Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2241-5

- ¹⁴ DGPI-Handbuch; Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose, 4.Auflage: München 2003, Futuramed Verlag
- ¹⁵ Cheng K, Smyth RL, Motley J, O’Hea U, Ashby D. Randomized Controlled Trials in Cystic Fibrosis (1966-1997) Categorized by Time, Design and Intervention. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:1-7
- ¹⁶ Kraemer HC, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E (1978) Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 67: 33-37
- ¹⁷ Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H (1988) A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 41: 583-591
- ¹⁸ Beardsmore CS (1995) Lung function from infancy to school age in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 73: 519-523
- ¹⁹ Tepper RS, Hiatt P, Eigen H, Scott P, Grosfeld J, Cohen M (1988) Infant with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 5: 15-18
- ²⁰ Smith AL, Fiel SB, Meyer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL: Susceptibility Testing of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates and Clinical R Response to Parenteral Antibiotic Administration *CHEST* 2003 May; 123(5):1495-502
- ²¹ Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30
- ²² Reinhardt D, Götz M, Kraemer R: *Cystische Fibrose*. Springer 2001, S.75-89
- ²³ Zapletal A, Paul T, Samanek M. Lung function in children and adolescents: methods, reference values. 1987
- ²⁴ Beaudry PH, Marks MI, McDougall D, Desmond K, Rangel R. Is anti-*Pseudomonas* therapy warranted in acute respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis? *J Pediatr*. 1980 Jul;97(1):144-7
- ²⁵ Hyatt AC, Chipps BE, Kumor KM, Mellits ED, Lietman PS, Rosenstein BJ. A double-blind controlled trial of anti-*Pseudomonas* chemotherapy of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1981 Aug;99(2):307-14
- ²⁶ McLaughlin FJ, Matthews WJ Jr, Strieder DJ, Sullivan B, Taneja A, Murphy P, Goldmann DA. Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocillin-tobramycin, and azlocillin-placebo. *Journal of Infectious Diseases* 1983; 147/3: 559-567
- ²⁷ Permin H, Koch C, Hoiby N, Christensen HO, Moller AF, Moller S. Ceftazidime treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infection in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Jul;12 Suppl A:313-23

- ²⁸ Penketh ARL, Hodson ME, Gaya H, Batten JC Azlocillin compared with carbenicillin in the treatment of bronchopulmonary infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 1984; 39/4: 299-304
- ²⁹ British Thoracic Society Research Committee. Ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in patients with cystic fibrosis, pulmonary pseudomonas infection, and an exacerbation of respiratory symptoms. *Thorax*. 1985 May;40(5):358-63
- ³⁰ Jewett CV, Ledbetter J, Lyrene RK, Brasfield DM, Tiller RE. Comparison of cefoperazone sodium vs methicillin, ticarcillin, and tobramycin in treatment of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1985 Apr;106(4):669-72
- ³¹ Schaad UB, Desgrandchamps D, Kraemer R. Antimicrobial therapy of *Pseudomonas* pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. A prospective evaluation of netilmicin plus azlocillin versus netilmicin plus ticarcillin. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1986; 75/1: 128-38
- ³² Reed MD, Stern RC, O'Brien CA, Crenshaw DA, Blumerl JL. Randomized Double-Blind Evaluation of Ceftazidime Dose Ranging in Hospitalized Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31/5: 698-702
- ³³ Gold R, Carpenter S, Heurter H, Corey M, Levison H Randomized trial of ceftazidime versus placebo in the management of acute respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1987; 111/6: 907-13
- ³⁴ Bosso JA, Black PG, Matsen JM. Ciprofloxacin versus tobramycin plus azlocillin in pulmonary exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Am J Med*. 1987 Apr 27;82(4A):180-4
- ³⁵ De Boeck K, Smet M, Eggermont E. Treatment of *Pseudomonas* lung infection in cystic fibrosis with piperacillin plus tobramycin versus ceftazidime monotherapy: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7(3):171-3
- ³⁶ Byrne S, Maddison J, Connor P, Doughty I, Dodd M, Jenney M, Webb AK, David TJ. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas* spp. infections in cystic fibrosis patients *J Antimicrob Chemother*. 1995 Jul;36 Suppl A:135-43
- ³⁷ Richard D, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel B, Sommerauer B, Schaad, U. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Jun;16(6):572-8

- ³⁸ Smith AL, Doershuk C, Goldmann D, Gore E, Hilman B, Marks M, Moss R, Ramsey B, Redding G, Rubio T, Williams-Warren J, Wilmott R, Wilson HD, Yogev R. Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1999 Apr;134(4):413-21
- ³⁹ Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002 Mar;140(3):299-305
- ⁴⁰ Vic P, Ategbo S, Gottrand F, Launay V, Loeuille GA, Elian JC, Druon D, Farriaux JP, Turck D. Nutritional impact of antipseudomonas intravenous antibiotic courses in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 76/5:437-40
- ⁴¹ Peterson ML, Jacobs DR Jr, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003 Sep; 112(3 Pt 1):588-92.
- ⁴² Glass S, Hayward C, Govan J (1988) Serum C-reactive protein in assessment of pulmonary exacerbations and antimicrobial therapy in cystic fibrosis. *J Pediatr* 113: 76-79
- ⁴³ Watkin S, Elborn J, Cordon S, Hiller E, Shale D (1994) C-reactive protein is not a useful indicator of intermittent bacterial colonization in early lung disease of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 17: 6-10
- ⁴⁴ Cheng K, Smyth RL, Motley J, O'Hea U, Ashby D. Randomized Controlled Trials in Cystic Fibrosis (1966-1997) Categorized by Time, Design and Intervention. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:1-7
- ⁴⁵ Stephen B. Hulley: *Designing clinical research* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001

9 DANKSAGUNG

Ich möchte mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Matthias Griese bedanken für die Bereitstellung des Themas. Er fand immer neue Ideen für die Auswertung und verstand es, mich bei einer übersichtlichen Darstellung zu unterstützen.

Ebenso sehr danken, möchte ich Dr. Philipp Latzin, der sich meiner Fragen zusammen mit einigen Tassen Kaffee annahm und sie verständlich beantwortete.

Vielen lieben Dank an Tobias Simon, der mir Tipps und Tricks für Excel zeigte und dem es stets gelang, mein ungeduldiges Notebook zu zähmen und mir half brauchbare Daten herauszulocken. Für die Korrektur bedanke ich mich herzlich bei meinem Bruder Ronny.

Außerdem bin ich meinen Eltern dankbar, die mir dieses Studium ermöglichen und mich in meinen Vorhaben sehr unterstützen.

10 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Maya Maischa Fehling

Geburtsdatum: 7. Dezember 1979

Geburtsort: Köln

Email: mayaf@mx.de

Schulbildung:

1986-1990 Grundschule Waldbrunn

1990-1997 Gymnasium Eberbach

1997-1999 Gymnasium Heidelberg, Abitur mit den Schwerpunkten
Deutsch, Mathematik, Geschichte und Sport

Medizinstudium:

1999-2000 Karl-Ruprecht Universität Heidelberg

2000-2006 Ludwig-Maximilian Universität München

Praktisches Jahr:

04/2005 Innere Medizin, Harvard Medical School, Boston

08/2005 Chirurgie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

12/2005 Pädiatrie, Inselspital, Bern