

Aus dem Max von Pettenkofer-Institut
für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Universität München

Vorstand Lehrstuhl Bakteriologie: Prof. Dr. Dr. J. Heesemann

Inhalative Antibiotikatherapie bei Cystischer Fibrose
Eine retrospektive Beurteilung aus mikrobiologischer Sicht

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stefanie Huber
aus München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Bauernfeind
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Griesse
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 2004

Meinen Eltern und meinen Geschwistern
Katrin und Georg gewidmet

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Bauernfeind danke ich für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Ines Schneider, Renate Jungwirth, Susanne Miehle und Elke Eberlein für die kompetente Unterstützung und geduldige Betreuung während der Laborarbeiten.

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung	9
1.1 Cystische Fibrose (CF) und Lungeninfektion	9
1.2 Fragestellung	10
1.3 Erregerspektrum bei CF-Patienten	10
1.3.1 Altersspezifität des Erregerspektrums	11
1.3.2 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
1.3.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	13
2. Antibiotikatherapie	14
2.1 Colistin	16
2.1.1 Wirkmechanismus	16
2.1.2 Wirkspektrum	16
2.1.3 Resistenzentwicklung	16
2.1.4 Pharmakokinetik	16
2.1.5 Nebenwirkungen.....	16
2.2 Tobramycin.....	17
2.2.1 Wirkmechanismus	17
2.2.2 Wirkspektrum	17
2.2.3 Resistenz	17
2.2.4 Pharmakokinetik	18
2.2.5 Nebenwirkungen.....	18
2.3 Ciprofloxacin.....	19
2.3.1 Wirkspektrum	19
2.3.2 Resistenzentwicklung	19
2.3.3 Nebenwirkungen.....	19
2.4 Inhalation.....	20
3 Material und Methodik	21
3.1 Patienten	21
3.2 Form der Studie	22
3.3 Therapieformen	22
3.4 Inhalationstechnik.....	22
3.5 Untersuchte Parameter.....	22
3.6 Einteilung mikrobiologischer in vivo Effekte antibiotischer Therapie	23

3.7 Methodik.....	23
3.7.1 Sputumbakteriologie.....	23
3.7.2 Resistenzbestimmung.....	24
3.7.3 Signifikanzprüfung.....	24
4 Ergebnisse	25
4.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
4.1.1 Inhalation von Tobramycin.....	25
4.1.1.1 <i>P.aeruginosa</i> -Stämme.....	25
4.1.1.2 Mukoide und nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	28
4.1.2 Inhalation von Colistin.....	31
4.1.2.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Stämme	31
4.1.2.2 Mukoide und nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	35
4.1.3 Ciprofloxacin	37
4.1.3.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Stämme	37
4.1.3.2 Mukoide und nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	38
4.1.4 Ciprofloxacin-Colistin-Kombinationstherapie	40
4.1.4.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Stämme	40
4.1.4.2 Mukoide und nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	41
4.1.5 Episoden ohne antibiotische Therapie	42
4.1.5.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Stämme	42
4.1.5.2 Mukoide und nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	43
4.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	44
4.2.1 Tobramycin-Inhalation.....	44
4.2.2 Colistin-Inhalation	47
4.2.3 Ciprofloxacin	48
4.2.4 Ciprofloxacin-Colistin-Kombination	49
4.2.5 Episoden ohne antibiotische Therapie	50
4.3 Erregerspektrum	51
4.3.1 Erregerspektrum nach Tobramycin-Inhalation.....	51
4.3.2 Erregerspektrum nach Colistin-Inhalation.....	52
5. Gegenüberstellung der Effekte der einzelnen Therapieformen.....	53
5.1 Effekte auf <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53
5.1.1 Stämme	53
5.1.2 Mukoide und nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	57

5.2 Effekte auf <i>Staphylococcus aureus</i>	58
6 Diskussion	62
6.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62
6.1.1 Tobramycin	62
6.1.2 Colistin	65
6.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	66
6.2.1 Tobramycin	66
6.2.2 Colistin	67
6.3 <i>S.maltophilia</i> und <i>A.xylosoxydans</i>	67
7 Zusammenfassung	68
8 Literatur	70
9 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	75

Abkürzungen

<i>A.xyl.</i>	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
<i>B.cep.</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
b.i.d.	bis in die (zweimal täglich)
<i>B.mult.</i>	<i>Burkholderia multivorans</i>
CF	Cystische Fibrose
CIP	Ciprofloxacin
COL	Colistin
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
FEV ₁	forced expiratory volume in one second
FVC	forced vital capacity
<i>H.inf.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
inh.	inhalativ
KBE	koloniebildende Einheiten
KG	Körpergewicht
KNS	koagulasenegative Staphylokokken
LPS	Lipopolysaccharid
m	mukoid
MEP	Mucoexopolysaccharid
MHK	minimale Hemmkonzentration [mg/l]
MIC	minimal inhibiting concentration [mg/l]
MOTT	Mycobacteria other than tubercle bacilli
nm	nonmukoid
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
OmpF	outer membrane protein
<i>P.ae.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P.fluor</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PMN	polymorphkernige Neutrophile
p.o.	per os
R	resistent
S	sensibel
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.malt.</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
spp.	Spezies
TOB	Tobramycin

1 Einführung

1.1 Cystische Fibrose (CF) und Lungeninfektion

Die cystische Fibrose (CF) ist eine Systemerkrankung, ausgelöst durch einen autosomal-rezessiv vererbten Gendefekt im Bereich des CFTR-Gens. Der Schwerpunkt der Erkrankung liegt in der pulmonalen Fehlfunktion als Folge der chronisch-rezidivierenden Infektion der Lunge mit für die CF typischen Erregern. Die Lebenserwartung und die Prognose der CF-Patienten wird entscheidend durch die Infektion beeinflusst [50]. Auf dem Boden der Reduktion der lokalen Abwehrkraft kommt es zu chronischen Entzündungen und zu Exazerbationen, welche meistens mit Fieberreaktionen und starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes verbunden sind. 90% der CF-Patienten sterben durch das Versagen der Atmungsorgane [42]. Die durch die CF bedingten Veränderungen der Atemwegsschleimhaut begünstigen die Kolonisation mit bestimmten Keimen. Allgemein zählen zu den begünstigenden Faktoren die Dehydratation des Schutzfilms, die defekte mukoziliäre Clearance und die Obstruktion, die das Verbleiben eingeatmeter Keime in der Lunge fördern [42]. Es werden verschiedene pathogenetische Mechanismen postuliert, die zu einer Besiedelung durch ein spezifisches Erregerspektrum bei der CF führen. Quinten [46] sieht in der atypischen Ionenzusammensetzung des Mucus einen wesentlichen Faktor. Saiman und Prince [53] zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der vermehrten Expression von Asialo-GM1-Rezeptoren auf dem respiratorischen Epithel von CF-Patienten und der Adhäsion und Bindung von *P.aeruginosa* besteht. Nach Vorbehandlung der Keime mit Asialo-GM1 bzw. des Epithels mit Anti-Asialo-GM1-Antikörpern kann die Bindung von *P.aeruginosa* blockiert werden, d.h., das bei der CF vermehrt gebildete Asialo-GM1 begünstigt die Besiedelung durch *P.aeruginosa*. In frühen Stadien der Erkrankung sind *S.aureus* und *Haemophilus influenzae* häufig zu isolierende Erreger, in späteren Stadien ist es *P.aeruginosa* [3,4,23,50,56]. Daraus ergibt sich die Indikation für eine Therapie mit Antibiotika. Nachdem eine Eradikation von *P.aeruginosa* meist schon bei erstmaliger Kolonisation nicht in allen Fällen gelingt, wird versucht, Wege für eine Prophylaxe zu finden. Eine Möglichkeit wird in der inhalativen Applikation von Antibiotika gesehen, z.B. mit Tobramycin und Colistin; klinische Studien zeigen Vorteile durch eine Abnahme der Hospitalisation und einer Zunahme der FEV₁ und FVC [27,30,48]. Diese Form der Antibiotika- Applikation findet in vielen CF-Zentren Anwendung (z.B. Frankreich: in 51 von 53 Zentren [27]).

1.2 Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit richtet sich auf die Evaluation der mikrobiologischen in vivo Wirksamkeit von *Pseudomonas*-wirksamen Therapien. Durch Analyse der Ursachen für positive und negative Effekte der Therapien, sollen Möglichkeiten für eine Optimierung des Einsatzes der hier untersuchten Antibiotika aufgezeigt werden.

1.3 Erregerspektrum bei CF-Patienten

Bei CF-Patienten findet sich ein spezifisches Erregerspektrum. In den Tab. 1 und 2, S.9, sind Ergebnisse aus Untersuchungen über die Häufigkeiten der verschiedenen Erreger der Cystic fibrosis foundation (CFF, 1993, patient registry) [42] und von CF-Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, München und der Kinderpoliklinik, München [5] dargestellt:

Tabelle 1: Nachweishäufigkeiten verschiedener Erreger bei CF-Patienten

Keim	München [5] %, n=283	CFF [42] %, n=15720
<i>P.aeruginosa</i>	76	58,1
<i>P.spp.</i>	-	2,0
<i>B.cepacia</i>	7	2,9
<i>S.maltophilia</i>	31	1,8
<i>H.influenzae</i>	18	10,2
<i>E.coli</i>	6,4	1,9
<i>K.pneumoniae</i>	-	1,0
Andere gram-neg.	-	3,2
<i>S.aureus</i>	57	29,0
MOTT	-	0,4
<i>Candida spp.</i>	79	6,0
<i>Aspergillus spp.</i>	22	4,6
Normalflora	-	18,3
Andere	-	7,7
Keine	-	1,3
<i>S.pneumoniae</i>	8	-

P.aeruginosa ist in allen Fällen der am häufigsten zu isolierende Erreger, gefolgt von *S.aureus*. Dabei unterliegt das Spektrum im Verlauf der Erkrankung einem Wandel. So ist bei jungen Patienten (etwa bis zum sechsten Lebensjahr) *S.aureus* der dominierende Keim. Anschließend überwiegt *P.aeruginosa* [5,69].

Das Erregerspektrum bei 60 Patienten der Universitätskinderklinik und der Ruhrlandklinik, Essen aus 568 untersuchten Sputa ist dem in Tab. 1, S.8 aufgeführten sehr ähnlich. Auch hier überwiegt deutlich der Nachweis von *P.aeruginosa* gefolgt von *S.aureus* (Tab.2).

Tabelle 2: Erregerspektrum, Essen

Keim	Nachweishäufigkeit	% Sputa
<i>P.aeruginosa</i>	409	72,0
<i>S.aureus</i>	281	49,5
<i>S.maltophilia</i>	82	14,4
<i>A.xylooxidans</i>	43	7,6
<i>P.flourescens</i>	23	4,1
<i>P.mirabilis</i>	17	2,9
<i>S.epidermidis</i>	15	2,6
<i>C.acidovorans</i>	8	1,4
<i>S.liquefaciens</i>	6	1,1
<i>P.putida</i>	5	0,9
<i>P.alcaligenes</i>	4	0,7
<i>S.hominis</i>	4	0,7
<i>E.faecalis</i>	4	0,7
<i>E.coli</i>	4	0,7
<i>E.cloaceae</i>	4	0,7
Flavobakterien	6	1,1
<i>B.cepacia</i>	3	0,5
<i>B.multivorans</i>	2	0,4
sonstige (*)	24	4,2

(*) Keime, die in drei oder weniger der untersuchten Sputa nachgewiesen wurden: *C.testicularis*, *S.agalactiae*, *P.vulgaris*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *M.catharrhalis*, *S.xylosus*, *S.lentus*, *P.agglomerans*, *S.haemolyticus*, *P.rettgeri*, *K.oxytoca*, *E.aerogenes*, *K.pneumoniae*, *S.cohnii*, *M.morganii*

1.3.1 Altersspezifität des Erregerspektrums

Die Altersspezifität des Erregerspektrums aus den in dieser Studie untersuchten Therapie-Episoden ist in Abb. 1 auf Seite 10 dargestellt. Der dominierende Begleiterreger neben *P.aeruginosa* ist *S.aureus* gefolgt von *S.maltophilia*.

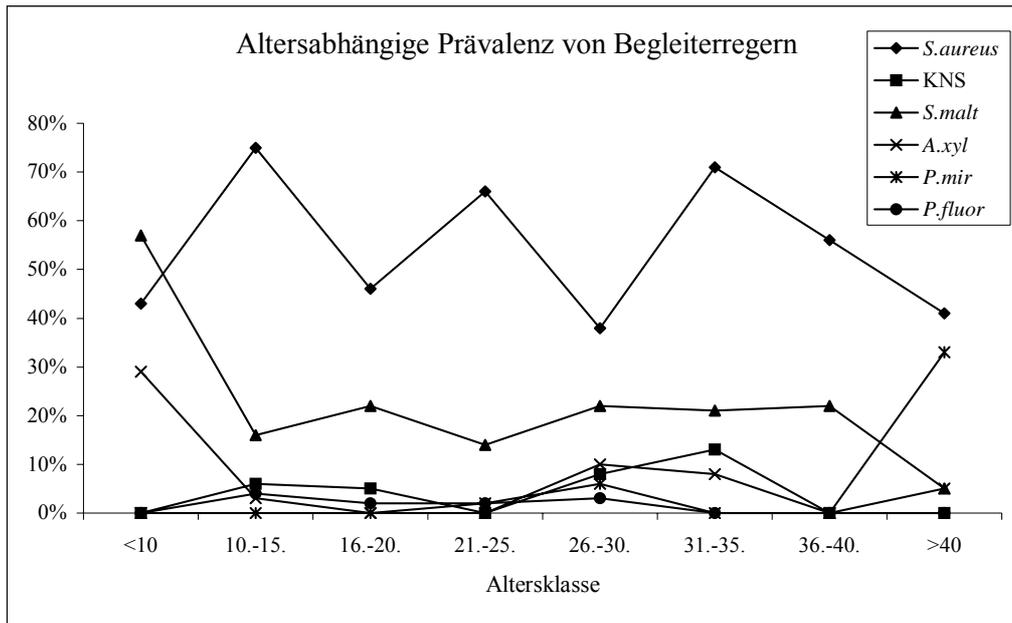


Abbildung 1: Altersabhängige Prävalenz von Begleiterregern

1.3.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit gilt den Therapieeffekten auf *P.aeruginosa*. Aus diesem Grund soll hier seine Bedeutung im Zusammenhang mit der CF dargestellt werden.

Der Verlauf und die Ausprägung der CF wird entscheidend durch die Besiedelung und Infektion durch *P.aeruginosa* beeinflusst. Bei bis zu 80% der Patienten über 18 Jahren kann *P.aeruginosa* nachgewiesen werden [40].

Man unterscheidet bei *P.aeruginosa* nonmukoide von mukoiden Stämmen. Mukoide Stämme sezernieren ein Polysaccharid, das Alginat oder Mukoexopolysaccharid (MEP), welches große Mengen an Wasser und Kationen bindet und so eine großvolumige Matrix um die Bakterien bildet, die dann als schleimige Kolonien imponieren [1, 36, 45, 57]. Das Alginat wirkt antiphagozytär [55] und erzeugt eine lokale Immunreaktion [24, 28, 60], welche für die destruktiven Prozesse im Lungengewebe mitverantwortlich ist.

Die Pathogenität ergibt sich aus den Virulenzfaktoren [67]. Mit Hilfe polarer Pili lagert sich der Keim zunächst an Epithelzellen an. Danach beginnt eine Gewebszerstörung durch Protease, Hämolysin, Exotoxin und Endotoxin [31].

Die Entzündung ist charakterisiert durch eine Infiltration mit v.a. polymorphkernigen Neutrophilen (PMN) [24, 28, 60] und mononukleären Zellen, außerdem durch ein Plasmazellinfiltrat im Bereich der Submucosa.

Es kommt zu einer überschießenden und unregulierten Entzündungsreaktion, in der die PMN durch Infiltration, Degranulation und Disintegration eine Hauptrolle spielen. Sowohl Bakterien als auch die PMN sind somit verantwortlich für die Gewebsdestruktion. Chemomediatooren führen zur massiven Infiltration des Lungengewebes mit Neutrophilen und monozytären Makrophagen, was die proteolytische und oxidative Schädigung der Lunge von CF-Patienten zusätzlich verstärkt [12-14,24,28,31,41,60,63,67].

Die ersten Infektionsepisoden verlaufen oft asymptomatisch [20] und erst das Auftreten mukoider *P.aeruginosa*-Stämme führt zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes [20, 66]. Akute Exazerbationen sind charakterisiert durch stark vermehrte Sputumproduktion, Tachypnoe und progressive Dyspnoe. Rekurrende Infektionen und chronische Besiedelung durch *P.aeruginosa* führen langfristig zu einer klinischen Verschlechterung. Die Langzeitprognose der CF ist umso schlechter, je früher eine Infektion mit *P.aeruginosa* die zu einer schnelleren Abnahme der Lungenfunktion führt, stattfindet [43,52,59].

1.3.3 *Staphylococcus aureus*

Bei CF-Patienten ist *S.aureus* oft der erste Keim der isoliert werden kann, bei einem Drittel der Patienten kurz nach Diagnosestellung [39]. Vor dem Einsatz von Antibiotika bei CF-Patienten waren 90% der Todesfälle auf eine *S.aureus*-Infektion zurückzuführen, wobei die Patienten meistens in den ersten zwei Lebensjahren verstarben. Mit dem Einsatz von Antibiotika stieg die Überlebensdauer stark an, gleichzeitig jedoch auch die Kolonisierung der Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* [18]. Nach Marks [39] ist die Prognose der Patienten besser, wenn sie nur mit *S.aureus* kolonisiert sind. *Staphylococcus aureus* verfügt über mehrere Toxine die eine Gewebszerstörung bewirken, u.a. zählen hierzu Toxin α und Toxin δ , welche für eine Gewebsnekrose und Leukozytenzerstörung verantwortlich sind; Koagulase führt zur Abszeß-Bildung; antiphagozytär wirken Protein A und die Bakterienkapsel; außerdem führt Protein A zusammen mit einem Peptidoglycan zur Komplementaktivierung [39]. *S.aureus* adhärirt weniger am Lungenepithel selbst, als im Schleim der obstruierten Luftwege [62]. Ein Grund für die regelmäßige Kolonisation mit *S.aureus* bei CF-Patienten ist wie bei *P.aeruginosa* die veränderte Schleim-Zusammensetzung. Durch Dehydratation und die dadurch bedingte Viskositätserhöhung, veränderte NaCl-, Chlorid- und Calciumkonzentrationen und durch die verminderte mukoziliäre Clearance ergeben sich ideale Umweltbedingungen für das Überleben der Keime. Kontroverse Diskussionen werden geführt über den Zusammenhang der *S.aureus*-Kolonisation mit der Kolonisation durch *P.aeruginosa*; Prince et al. [29] gehen davon aus, dass die Anwesenheit von *S.aureus* eine

Kolonisation mit *P.aeruginosa* behindert oder verzögert. Grundlage dieser Annahme ist der Nachweis, dass sowohl *S.aureus* als auch *P.aeruginosa* an AsialoGM1, einen Rezeptor, welcher bei CF-Patienten vermehrt zu finden ist, binden. Dadurch verhindert *S.aureus* die Bindung von *P.aeruginosa*. Andere Theorien besagen, dass die Elimination von *S.aureus* die Kolonisation mit *P.aeruginosa* verhindert oder hinauszögert [22], bzw. *S.aureus* als Trigger für eine Kolonisation durch *P.aeruginosa* wirken kann [21]. Dagegen ergaben Untersuchungen von Ramphal [47], dass *S.aureus* weniger gut an Muzin bindet als *P.aeruginosa* und dass die Keime nicht denselben Rezeptor zur Adhäsion nutzen. Demnach bestünde keine gegenseitige Beeinflussung zwischen *S.aureus* und *P.aeruginosa* in Bezug auf die Kolonisation des Lungengewebes bei CF-Patienten.

2. Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie ist zu einer wichtigen Säule in der Strategie der Langzeit- und Akuttherapie der CF geworden. Je nach Therapiekonzept und in Abhängigkeit des klinischen Status des Patienten kommen Antibiotika auf parenteralem, inhalativem oder peroralem Weg zum Einsatz.

In den verschiedenen CF-Zentren werden unterschiedliche Standpunkte bezüglich der Form der Therapie vertreten. Høiby [25] vertritt das Prinzip einer frühzeitigen „chronic suppressive chemotherapy“ und sieht darin eindeutige Vorteile gegenüber einer „on demand“-Therapie, d.h. einer Therapie nur bei Exazerbation. Die Patienten bekommen intermittierend alle drei Monate eine i.v.-Therapie über zwei Wochen. Klinisch instabile Patienten erhalten zwischen den i.v.-Therapien tägliche Colistin-Inhalationen oder Ciprofloxacin p.o.. In anderen Fällen kann unterstützend eine Tobramycin-Inhalation zum Einsatz kommen.

Ratjen [50], plädiert für eine sehr frühe Therapie bereits im Stadium intermittierender Kolonisation, um eine spätere chronische Infektion mit meist mukoiden *P.aeruginosa*-Stämmen zu vermeiden, bzw. hinauszuzögern. Die Therapie soll mit einer Kombination aus Ciprofloxacin p.o. und Colistin-Inhalation oder mit Tobramycin-Inhalation allein begonnen werden. Bei Patienten mit bereits chronischer Infektion muss sich die Therapie am klinischen Status des Patienten und am mikrobiologischen Befund der Sputa orientieren. Die Standardtherapie bei akuter Exazerbation besteht aus der i.v.-Applikation von einem halbsynthetischen Penicillin (z.B. Ticarcillin, Piperacillin), einem pseudomonaswirksamen Cephalosporin (z.B. Ceftazidim) oder einem Carbapenem (Imipenem oder Meropenem) in Kombination mit einem Aminoglycosid (meist Tobramycin) für die Dauer von zwei bis drei Wochen. Eine weitere Möglichkeit der Therapie chronischer *P.aeruginosa*-Infektionen

besteht in der kontinuierlichen Antibiotika-Inhalation : Tobramycin, 80 mg b.i.d., oder Colistin, 2x1 Mio. IE. Beide Therapien, wie auch die phenolfreie Form von Tobramycin, TOBI, 300 mg/5ml Inhalationslösung zeigen klinisch positive Effekte bei Patienten mit chronischer *P.aeruginosa*-Infektion.

Kuhn et al. [33] setzen bei akuter Exazerbation eine i.v.-Therapie über zehn bis vierzehn Tage in Form einer Kombinationstherapie ein (Aminoglycosid + β -Lactam oder + Fluorochinolon). Wegen der potentiellen Ototoxizität und Nephrotoxizität der Aminoglycoside soll ein regelmäßiges Monitoring der Tobramycin-Spitzenkonzentration (10-12 $\mu\text{g} / \text{ml}$, Talspiegel: $<2 \mu\text{g} / \text{ml}$) durchgeführt werden. Daneben kommen auch orale Fluorochinolone (v.a. Ciprofloxacin) als Antipseudomonastherapie zur Anwendung.

Die Inhalation von Tobramycin, bis zu 600 mg 3xtäglich ($\Rightarrow 10\text{xMIC}$), wird bei klinisch stabilen Patienten als effektiv angesehen.

Um die Effektivität der Therapien zu steigern, wird gefordert, häufigere mikrobiologische Kulturen durchzuführen, um frühzeitig einer chronischen Besiedelung mit *P.aeruginosa* entgegen wirken zu können. Optimal wäre der Beginn einer Therapie bei Erstdnachweis von *P.aeruginosa*, da zu diesem Zeitpunkt die größten Chancen für eine Eradikation bestehen.

Tabelle 3: Indikationsbereiche der Applikationsformen

Parenterale Therapie:
bei akuter Exazerbation
als regelmäßige Intervalltherapie
bei Erstdnachweis von <i>P.aeruginosa</i> (Frühtherapie)
Inhalative Therapie:
Verhinderung oder Verzögerung einer Chronifizierung einer <i>P.aeruginosa</i> -Infektion (Frühtherapie)
Stabilisierung eines erreichten Zustandes (Erhaltungstherapie)
Überbrückend im Intervall zwischen i.v.-Therapieepisoden
Perorale Therapie (meist Kombination: CIP p.o.+COL inh.)
Überbrückend im Intervall zwischen i.v.-Therapieepisoden
Verhinderung oder Verzögerung einer Chronifizierung einer <i>P.aeruginosa</i> -Infektion

Sowohl der Inhalationstherapie als auch der peroralen Therapie wird der Status einer Früh- und Stabilisierungstherapie eingeräumt. Zum Einsatz kommen hier v.a. Colistin, Tobramycin und Ciprofloxacin.

2.1 Colistin

Colistin (COL) gehört zur Gruppe der Polymyxine, wobei COL mit Polymyxin E identisch ist. Polymyxine sind Polypeptidantibiotika aus *Bacillus polymyxa*. Es sind fünf chemisch verwandte Stoffe, Polymyxin A-E, identifiziert worden [6, 37, 38].

2.1.1 Wirkmechanismus

COL wirkt auf gramnegative Keime bakterizid durch Angriff der Zytoplasmamembran über die Bindung an Phospholipide. Dabei wird die Semipermeabilität der Membran zerstört, es kommt zur Abgabe freier Purine, Pyrimidine und Nucleoside aus der Bakterienzelle [32].

2.1.2 Wirkspektrum

COL wirkt bei einer zwei- bis vierfachen MHK bakterizid auf ruhende und sich vermehrende aerobe, gramnegative Keime [32].

- Hochempfindlich: Brucellen, Salmonellen, Shigellen
- Empfindlich: *Haemophilus influenzae*, Pasteurella, Vibrio, ***P.aeruginosa***, Klebsiella, Aerobacter, *E.coli*
- Resistent: Proteus, Providencia, Serratia, Burkholderia, Neisseria,
grampositive Keime

2.1.3 Resistenzentwicklung

Bei Resistenz wird das Vordringen von COL bis zur Cytoplasmamembran verhindert. Zwischen den Polymyxinen besteht Kreuzresistenz, nicht jedoch gegenüber anderen Antibiotika. Obwohl Resistenzbildungen selten beobachtet werden, kommt es leicht zur Selektion primär resistenter Keime, woraus sich die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie mit anderen Antibiotika ergibt. Unter Langzeitanwendungen mit inhaliertem Colistin werden Resistenzentwicklungen von *P.aeruginosa* beobachtet [61].

2.1.4 Pharmakokinetik

Nach Inhalation von 160 mg Colistin betragen die Spitzenkonzentrationen im Serum zwischen 18 und 64 µg/l [8]. Daten zur Bioverfügbarkeit im Sputum nach Inhalation sind nicht verfügbar.

2.1.5 Nebenwirkungen

Bei parenteraler Gabe finden sich Neuro- und Nephrotoxizität, allergische Reaktionen und neuromuskuläre Blockaden [26,32,51].

Bei inhalativer Applikation kann es zu Histaminfreisetzung und Bronchospasmus kommen [9]. In einer Studie der Bradbury Cystic Fibrosis Unit [10] wurde bei CF-Patienten eine Zunahme des Bronchospasmus und eine Abnahme der Lungenfunktion unter COL-Inhalation festgestellt. Diese Wirkungen machten regelmäßig das Absetzen des Medikamentes notwendig.

2.2 Tobramycin

Tobramycin (TOB) ist ein Aminoglycosid und Streptomyces-Derivat. Es ist wasserlöslich und unlöslich in organischen Lösungsmitteln, was die begrenzte Fähigkeit, lipidhaltige Membranen zu durchqueren, erklärt. Es handelt sich um einen kationischen Stoff mit stark positiver Ladung [6, 58, 65].

2.2.1 Wirkmechanismus

Bei gramnegativen Organismen binden die Aminoglycoside an negativ geladene Anteile der Lipopolysaccharide (LPS), die „polar heads of phospholipids“ und an anionische Proteine der Außenmembran [6, 58, 65]. Durch kompetitive Wirkung auf Magnesium- und Calciumionen, die normalerweise die LPS-Moleküle verbinden, kommt es zur Störung der LPS-Integrität und so zu einem Angriff der äußeren Membran; es bilden sich Poren und die Membranfunktionen gehen verloren.

2.2.2 Wirkspektrum

Sensitiv sind gramnegative Keime außer *B.cepacia*, *A.xylosoxydans*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Stenotrophomonas maltophilia*; im grampositiven Bereich *S.aureus*.

2.2.3 Resistenz

- Chromosomal codierte Aufnahmehemmung:
Der ribosomale Angriffspunkt der Aminoglycoside erfordert die Durchquerung der Zytoplasmamembran, bei gramnegativen Keimen zusätzlich der äußeren Membran. Bei *P.aeruginosa* besteht eine Aufnahmehemmung dann, wenn die LPS-Phosphate oder – Proteine der äußeren Membran verändert sind. Typisch ist diese Form der Resistenzbildung für *S.aureus* unter Aminoglycosid-Monotherapie, wobei sich sogenannte „small colony variants“ ausbilden. In diesem Fall besteht Kreuzresistenz für alle Aminoglycoside [6, 58].
- Enzymatische Modifikation durch Aminoglycosid-modifizierende Enzyme:
O-Nucleotidylierung, N-Acetylierung, O-Phosphorylierung [6, 58]

2.2.4 Pharmakokinetik

Die parenterale Gabe erzeugt sehr niedrige Konzentrationen des aktiven Stoffes im Bronchialsekret. Höhere Konzentrationen können über Inhalation bei einer Tropfengröße zwischen einem und drei μ erreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die messbare Serumkonzentration von Tobramycin nach Inhalation vernachlässigbar ist [17, 64]. Die Ausscheidung erfolgt nach parenteraler Gabe zu 99% unverändert renal, unter 1% mit den Fäzes und unter 1% über Salivation.

Seit 2001 ist eine Inhalationslösung von Tobramycin (TOBI) in Deutschland zugelassen. Eine Ampulle der Lösung enthält 300mg Tobramycin wodurch eine höhere Bioverfügbarkeit der Substanz im Sputum erreicht wird.

2.2.5 Nebenwirkungen

Der oben erwähnten Inhalationslösung von Tobramycin (TOBI) sind keine Konservierungsstoffe zugesetzt. Dadurch besteht eine bessere Verträglichkeit der Substanz.

Bei parenteraler Gabe finden sich Nephrotoxizität mit Schädigung der Tubuli durch Anreicherung im Cortex, und Ototoxizität durch Anreicherung in der Perilymphe und dadurch Schädigung der Nervi vestibulares und cochleares. Bei Inhalation ist die Ototoxizität herabgesetzt. Außerdem kann es zu neuromuskulärer Blockade durch präsynaptischen Block von Ca^{2+} -Kanälen kommen [65].

In einer Studie von Nikolaizik [44] konnte bei CF-Patienten unter TOB-Inhalation eine kurzfristige Abnahme der Lungenfunktion, Hustenreiz, Bronchospasmus und Atemnot festgestellt werden. Die Bronchokonstriktion könnte als asthmatische Reaktion oder Irritation der Atemwege durch Induktion der mukoziliären Clearance erklärt werden. Eine andere mögliche Erklärung für die Bronchokonstriktion wäre jedoch auch die Wirkung von Antioxidantien, die dem in der Studie angewandten TOB regelmäßig zugesetzt waren.

Diese Nebenwirkungen können die Patientencompliance negativ beeinflussen. Aus dieser Studie resultiert die Empfehlung, zusätzlich zur TOB-Inhalation, β -Sympathomimetika zu verabreichen, um die genannten Nebenwirkungen einzuschränken.

2.3 Ciprofloxacin

Ciprofloxacin (CIP) ist ein Gyrasehemmer (Fluorochinolon). Gyrasehemmer wirken bakterizid, indem sie die nur in Bakterien vorkommende DNA-Gyrase hemmen (Reaktion mit der A-Untereinheit) [6, 65].

2.3.1 Wirkspektrum

Sehr gute Wirksamkeit : Streptokokken, **Staphylokokken**, gramnegative Keime,

Haemophilus influenzae

Gute Wirksamkeit: *Pseudomonas*, Enterokokken, *Neisseria*

Mangelnde Wirksamkeit: Anaerobier

2.3.2 Resistenzentwicklung

Resistenz entsteht durch Mutationen in der A-Untereinheit der Gyrase, wodurch die Bindung der Fluorochinolone an die Gyrase nicht mehr möglich ist. Betroffen sind davon u.a. *P.aeruginosa* und *S.aureus*. Bei längerfristiger Anwendung kommt es häufig zur Selektion von resistenten Stämmen. Zunehmend wird beobachtet, dass gegenüber anderen Antibiotika resistente Bakterien wesentlich häufiger auch Resistenzen gegenüber Chinolonen aufweisen [6, 15]. Resistenz besteht ebenfalls bei verminderter Aufnahme von Chinolonen in das Bakterium. Normalerweise geschieht diese durch passive Diffusion und über Porin-Proteine, v.a. OmpF (outer membrane protein) dessen Expression von den Milieubedingungen abhängt. Bei fehlender oder verminderter OmpF-Expression besteht ein deutlicher Anstieg der MHK. Durch aktiven Efflux kommt es, v.a. bei *Klebsiella pneumoniae* und *S.aureus* zu Resistenzen.

2.3.3 Nebenwirkungen

Typisch sind ZNS-Störungen wie Schlafstörungen, Halluzinationen, Sehstörungen sowie Krampfanfälle. Des Weiteren kann es zu gastrointestinalen Störungen, selten zur Entwicklung einer pseudomembranösen Colitis, zu allergischen Reaktionen und zu irreversiblen Knorpelschädigungen und Knochenbildungsstörungen kommen, weshalb Gyrasehemmer in der Wachstumsphase zurückhaltend eingesetzt werden sollen [65].

2.4 Inhalation

Die Inhalation als Applikationsform wird angewandt, um höhere Konzentrationen eines Wirkstoffes am Ort der Infektion zu erzielen, d.h. bei Substanzen, deren Lungengewebsgängigkeit nach parenteraler Gabe nicht ausreichend ist. Außerdem lassen sich so systemische Nebenwirkungen minimieren, die bei parenteralem Einsatz limitierender Faktor für eine Dosissteigerung sein können, wie z.B. bei Colistin oder Tobramycin.

Allerdings können sich auch bei Inhalation dieser Stoffe Nebenwirkungen oder Risiken, wie Bronchospasmus nach Inhalation von Tobramycin durch den Zusatz von Konservierungsstoffen (z.B. Phenol) oder von Antioxidantien (z.B. Natriumbisulfit) ergeben [34,44].

Die Verteilung des inhalierten Stoffes ist von verschiedensten Faktoren abhängig. Unter anderem spielen Partikelgröße und -dichte, das Atmungsschema mit Flußrate, Verweildauer, Atemfrequenz und -tiefe eine wichtige Rolle. Für die Partikelgröße ergab sich ein optimaler Wert bei 1 bis 5µ. Mit Partikelgrößen über 5µ kommt es durch Turbulenzen in der Strömung in den größeren Bronchialästen bei Flußraten unter 200 cm/s zu Ablagerungen in der Trachea [7, 19].

Gagnadoux et al.[16] quantifizierten die erreichbare Konzentration von Colistin-Aerosol über Pari LL und Pari Master bei CF-Patienten mit *P.aeruginosa*-Infektion. Es zeigt sich eine große Variationsbreite in der erreichbaren Konzentration über den Pari Master mit 5,6%–27% der Ausgangsdosis im Inhaliergerät. Es kommt zu einer heterogenen Verteilung des Stoffes über das Lungengewebe v.a. zentral und inferior, aber auch peripher. Yamagouchi et al.[68] fanden eine Konzentration im Lungengewebe bei Asthmapatienten nach Inhalation über einen Pari Master von 28,5% +/- 6,5%. Der größte Anteil der inhalierten Fraktion verblieb in der Mundhöhle.

Eine Verbesserung der Effektivität der Inhalation (Inhalation von bis zu 50% der Ausgangsdosis) und eine Verkürzung der Inhalationsdauer erhofft man sich durch Entwicklung von Pulverinhaliergeräten (sowohl für Colistin als auch für Tobramycin in Erprobung) [11].

3 Material und Methodik

3.1 Patienten

Daten von 207 CF-Patienten der Universitätskinderklinik und der Ruhrlandklinik, Essen, sind verfügbar. 71 Patienten erhalten in einer oder mehreren Therapieepisoden ausschließlich COL, TOB, CIP, CIP+COL oder keine Antibiotika. Diese Patienten gehen in die Studie ein. Für die einzelnen Therapieformen ergeben sich folgende Zahlen (Tab. 4):

Therapie	Patienten	w / m	Ø-Alter	Episoden
TOB-Inhalation	30	12 / 18	17	72
COL-Inhalation	42	18 / 24	24	108
CIP p.o.	17	8 / 9	23	23
CIP p.o. + COL-Inhalation	27	13 / 14	25	42
keine Antibiotikatherapie	35	12 / 23	23	63

Tabelle 4: Patientengut der Studie

Das Alter der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 9 und 48 Jahren. Die prozentuale Verteilung der Therapieepisoden auf die Altersklassen zeigen Abb. 2 und Tab. 5:

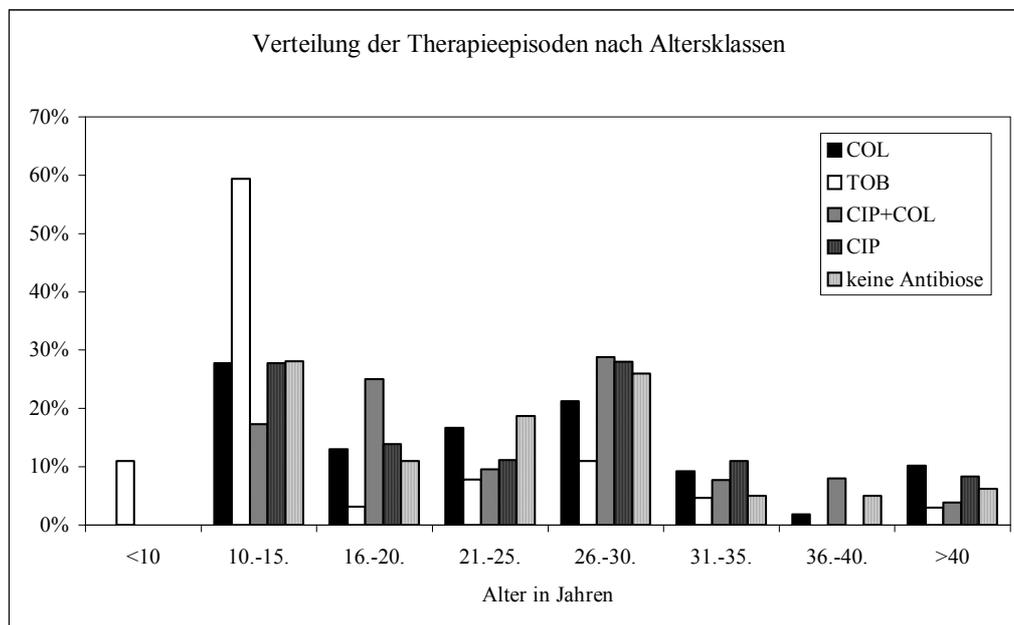


Abbildung 2: Verteilung der Therapieepisoden nach Altersklassen

Altersklasse	<10	10.-15.	16.-20.	21.-25.	26.-30.	31.-35.	36.-40.	>40
Episoden	2%	32%	13%	14%	22%	7%	3%	7%

Tabelle 5: prozentuale Verteilung der untersuchten Therapieepisoden nach Altersklassen

Der größte Anteil der untersuchten Therapieepisoden liegt im Bereich zwischen 10 und 30 Jahren. In der Altersklasse zwischen 10 und 15 Jahren stellen Episoden mit TOB den größten Anteil.

3.2 Form der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die sich über den Zeitraum vom 07.05.1995 bis zum 22.04.1999 erstreckt. Für den einzelnen Patienten ergibt sich eine longitudinale Analyse der mikrobiologischen Dynamik der nachgewiesenen Erreger. Die durchgeführte Studie betrifft ein zeitlich und örtlich begrenztes Kollektiv. Sie betrifft CF-Patienten der Universitätskinderklinik und der Ruhrlandklinik, Essen.

3.3 Therapieformen

- Colistin inhalativ, 2 x 1 Mio I.E. / d
- Tobramycin inhalativ, 2 x 80 mg / d
- Kombination Colistin inhalativ (2 x tgl. 1 Mio I.E.) mit Ciprofloxacin p.o.
- Ciprofloxacin p.o., 2 x 750 mg / d
- Vergleich: Episoden ohne Antibiotikatherapie

3.4 Inhalationstechnik

Die Inhalation erfolgt mit einem Pari Master mit einem LC plus Inhalierkopf. Die Inhalierdauer richtet sich nach dem verwendeten Präparat (in Abhängigkeit der Dosierung), wobei immer die komplette Menge inhaliert wird.

3.5 Untersuchte Parameter

Es werden mikrobiologische Untersuchungsergebnisse der Sputa der CF-Patienten untersucht, d.h. der mikrobiologische Status vor einer Antibiotikagabe wurde mit dem Status nach der Gabe verglichen. Die Ergebnisse stützen sich dabei auf die gemessenen Bakterienkonzentrationen und die MHK-Werte vor und nach der Therapie.

Die Ausgangswerte für die Studie lieferte der mikrobiologische Status vor bzw. nach einer Therapieepisode. Die Prä- und Post-Therapie Sputumuntersuchungen liegen dabei maximal 4 Monate auseinander.

Ist *P.aeruginosa* im Sputum nachweisbar, erfolgt im Allgemeinen eine weitere Differenzierung bzw. Subklassifizierung nach folgenden Gesichtspunkten:

- Pyocinotypie
- Resistenzverhalten, Zuordnung zu „Resistotypen“
- mukoide und nonmukoide Morphologie von Kolonien

Die Bedeutung der Pyocinotypie liegt vor allem im Bereich epidemiologischer Fragestellungen, weshalb sie hier eine untergeordnete Rolle spielt. Bei der Untersuchung der Effekte der Antibiotikatherapien auf *P.aeruginosa*-Stämme wird das Resistenzverhalten zu Grunde gelegt. Sensible, intermediär empfindliche und resistente Keime werden jeweils zusammengefasst, wobei der Aspekt mukoide oder nonmukoide Erscheinungsform dabei zunächst außeracht gelassen wird. Wegen der Bedeutung im Bezug auf die Pathogenität von *P.aeruginosa* (s. 1.3.2) werden die Effekte auf mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme ebenfalls untersucht.

3.6 Einteilung mikrobiologischer in vivo Effekte antibiotischer Therapie

1. Positiver Effekt:

1.1 Abnahme der Konzentration (ab Faktor 1/5)

1.2 Eradikation (KBE nach der Therapie unterhalb der Nachweisgrenze: $\leq 20/\text{g}$ Sputum)

2. Negativer Effekt:

2.1 Neu hinzugekommene Stämme

2.2 Zunahme der Bakterienkonzentration (ab Faktor 5)

2.3 Gleichbleiben der Konzentration bzw. Abnahme der Konzentration um weniger als 1/5 oder Anstieg um weniger als das fünffache der Ausgangskonzentration

3.7 Methodik

3.7.1 Sputumbakteriologie

Das Sputum wird zunächst verflüssigt und homogenisiert. Anschließend werden Verdünnungen hergestellt (10^{-1} , 10^{-4} und 10^{-5}). Aliquots dieser Verdünnungen und des konzentrierten Ansatzes werden auf verschiedene Medien ausgespatelt [2].

3.7.2 Resistenzbestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit dem Agardilutionsverfahren. Die zu untersuchenden Bakterienstämme werden als Inokulum mit 10^4 KBE punktförmig auf eine Serie von Nähragarplatten aufgebracht. Dabei wird für jedes Antibiotikum eine geometrische Verdünnungsreihe erstellt und jede Verdünnungsstufe einer Mueller-Hinton-Agar-Platte zugesetzt. Nach einer Inkubation mit 35°C über 16-20 Stunden wird für jeden Stamm die niedrigste Konzentration ermittelt, die seine Vermehrung vollständig hemmt (minimale Hemmkonzentration, MHK). Die so gewonnenen MHK-Werte ermöglichen die Zuordnung eines Bakteriums zu einer der folgenden Kategorien: Sensibel, intermediär empfindlich oder resistent. Die MHK-Grenzwerte nach DIN bzw. NCCLS für TOB, COL und CIP sind in Tab.6 aufgeführt. Dabei handelt es sich um Grenzwerte für die orale und parenterale Applikation der Antibiotika. Grenzwerte für die lokale Applikation des jeweiligen Antibiotikums sind nicht verfügbar [54].

Antibiotikum	Sensitiv	Intermediär	Resistent
TOB (NCCLS)	≤ 4	8	≥ 16
COL (DIN)	$\leq 0,5$	1-2	≥ 4
CIP (NCCLS)	≤ 1	2	≥ 4

Tabelle 6: MHK-Grenzwerte DIN 58940 [71]/ NCCLS M100-S7 [70]

3.7.3 Signifikanzprüfung

Signifikanzen werden mit Hilfe des Chiquadrattestes bzw. mit dem exakten Test nach Fisher und Yates geprüft. Dabei kommt der Chiquadrattest zum Einsatz, wenn die Gesamtsumme der Häufigkeiten mindestens 40 beträgt, bzw. die einzelnen zu untersuchenden Häufigkeiten nicht kleiner als fünf sind. Für kleinere Häufigkeiten wird die von Yates korrigierte Formel, für sehr kleine Häufigkeiten der exakte Test nach Fisher und Yates verwendet.

Es gilt:

$p > 0,05$	nicht signifikant (n.s.)
$p \leq 0,05$	signifikant
$p \leq 0,01$	sehr signifikant

4 Ergebnisse

4.1 *Pseudomonas aeruginosa*

4.1.1 Inhalation von Tobramycin

Bei 31 Patienten wurde in 72 Episoden ausschließlich Tobramycin (TOB) ohne zusätzliche Antibiose eingesetzt.

4.1.1.1 *P.aeruginosa*-Stämme

In Tab.7 und Abb.3 sind die Effekte auf *P.aeruginosa* unter TOB-Inhalation aufgeführt. Die Darstellungen zeigen die Effekte unabhängig von der MHK bzw. TOB-Sensibilität. Insgesamt finden sich 38% (18 Stämme) bei den positiven Effekten und 62% (29 Stämme) bei den negativen Effekten. In 33 Episoden ist weder vor noch nach Inhalation ein *P.aeruginosa*-Stamm nachweisbar.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration*	Ø-Alter (a)	
Eradikation	10 (21)	3×10^6	16	positive Effekte 18 (38%)
Abnahme	8 (17)	v** $1,4 \times 10^8$ n $1,8 \times 10^6$	17	
Konstant	14 (30)	5×10^7	19	negative Effekte 29 (62%)
Anstieg	3 (6)	v $2,4 \times 10^6$ n $2,4 \times 10^8$	13	
Neu	12 (26)	6×10^7	19	
Gesamt	47 (100)		17	

Tabelle 7: *P.aeruginosa* unter TOB

*Koloniebildende Einheiten (KBE)

**v: vor Inhalation, n: nach Inhalation

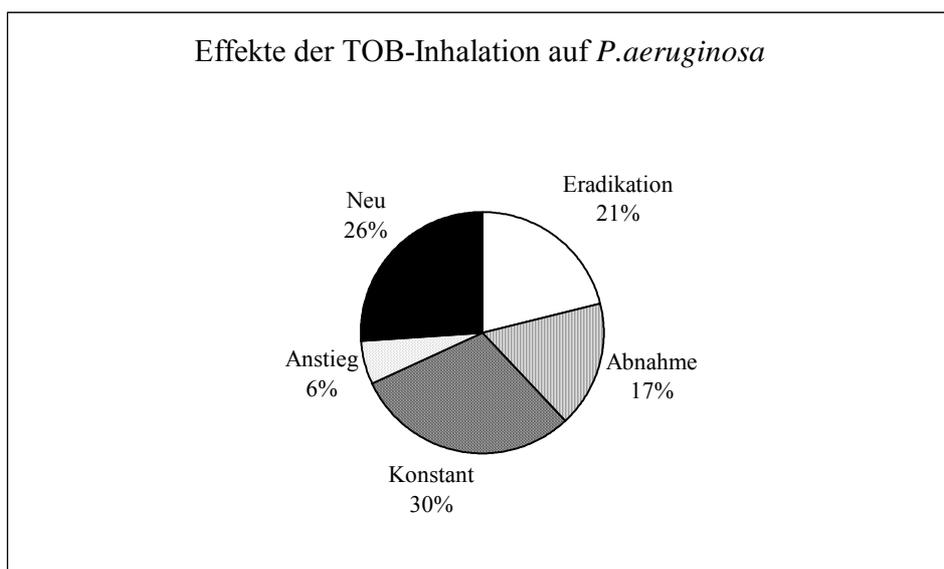


Abbildung 3: Effekte auf *P.aeruginosa* unter TOB

Die Abb. 4 bis 9, S. 24-26 zeigen die Effekte im Bezug auf die MHK. 72,34% der Stämme sind Tobramycin-sensitiv, 4,26 % intermediär empfindlich und 23,40% resistent (NCCLS). Bei den positiven Effekten sind 89% (16) der Keime TOB-sensitiv. 9 (82%) der resistenten Stämme unterliegen negativen Effekten.

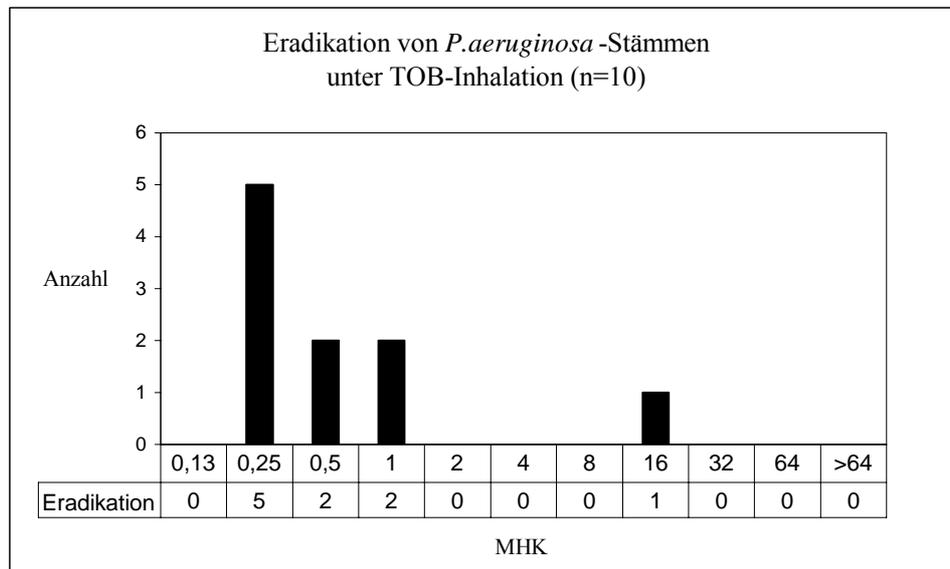


Abbildung 4: MHK der eradizierten *P.aeruginosa*-Stämme

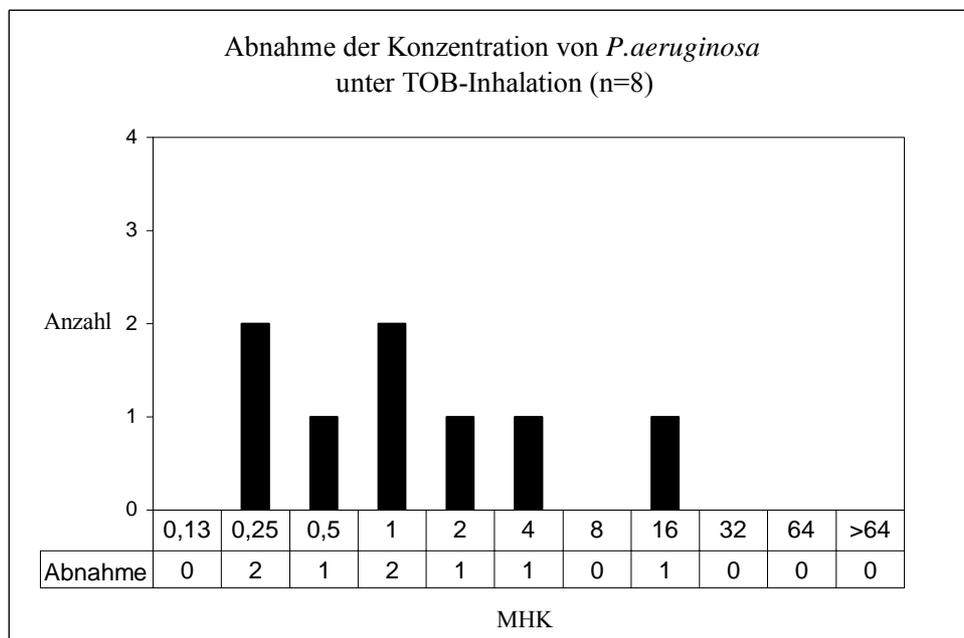


Abbildung 5: MHK der *P.aeruginosa*-Stämme, deren Konzentration unter TOB abnimmt

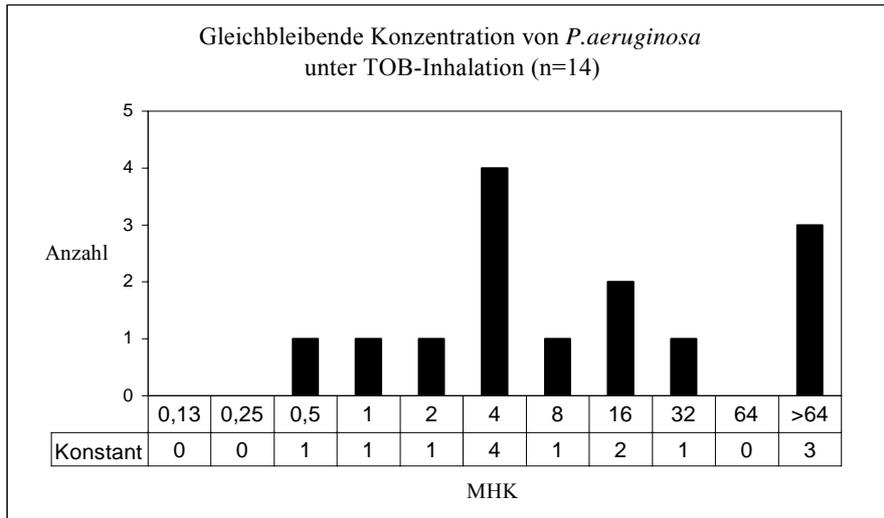


Abbildung 6: MHK der Stämme, deren Konzentration konstant bleibt

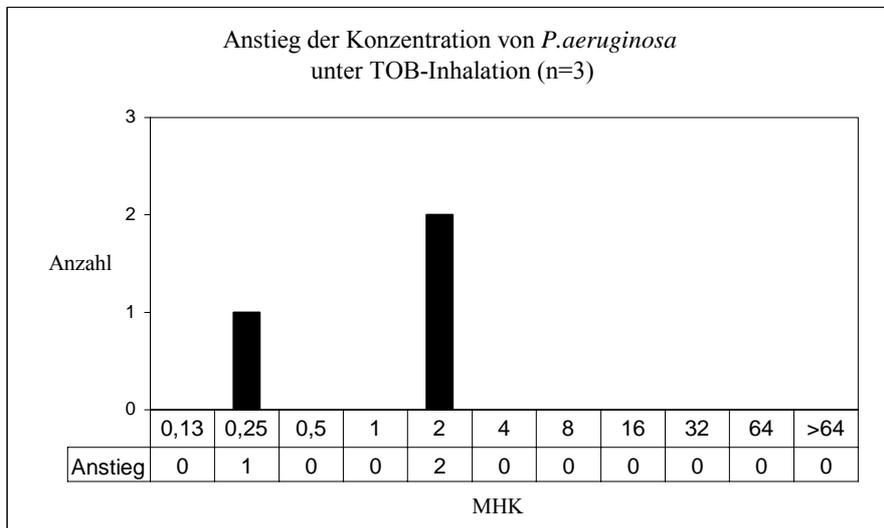


Abbildung 7: MHK der Stämme, deren Konzentration ansteigt

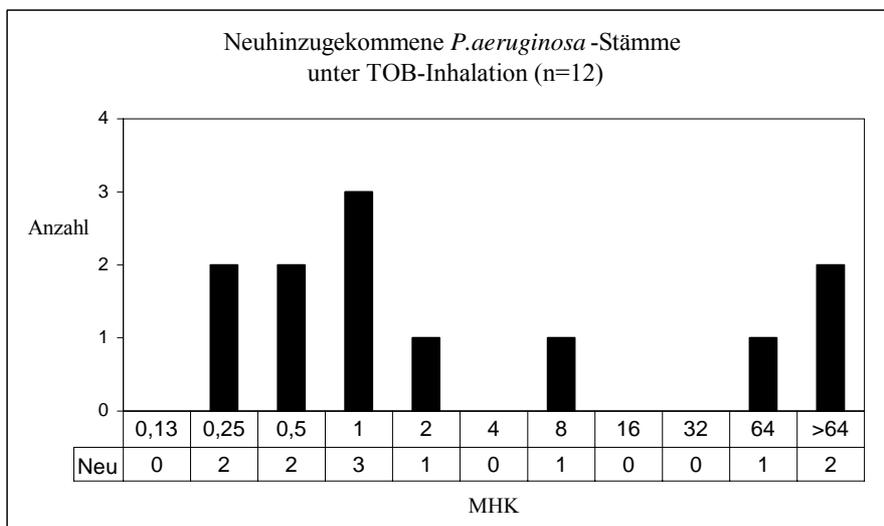


Abbildung 8: MHK der Stämme, die unter TOB neu hinzukommen

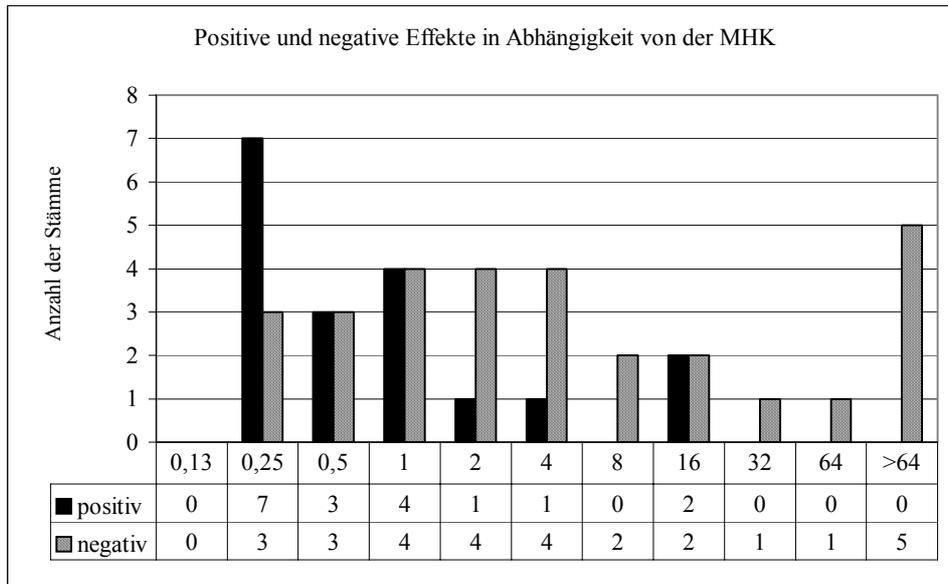


Abbildung 9: Positive und negative Effekte auf *P.aeruginosa* unter TOB in Abhängigkeit von der MHK

4.1.1.2 Mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme

Unter Inhalation von TOB ergeben sich prozentual mehr negative Effekte für mukoide Stämme als für nonmukoide Stämme (Tab. 8 und Tab.9 S. 27), die Unterschiede sind mit $p > 0,05$ nicht signifikant. Unberücksichtigt bleibt hier zunächst, ob es sich um eine isolierte Besiedelung durch nonmukoide bzw. mukoide Stämme oder ein simultanes Auftreten beider Formen handelt.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	7 (24)	$1,5 \times 10^7$	15	Positive Effekte: 14 (48%)
Abnahme	7 (24)	v $3,3 \times 10^8$ n $6,6 \times 10^6$	17	
Konstant	6 (21)	$2,7 \times 10^8$	18	Negative Effekte: 15 (52%)
Anstieg	4 (14)	v $2,6 \times 10^6$ n $1,4 \times 10^8$	16	
Neu	5 (17)	$3,5 \times 10^7$	24	
Gesamt	29 (100)		18	

Tabelle 8: Nonmukoide Stämme unter TOB

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	3 (12,5)	$3,4 \times 10^7$	13	Positive Effekte: 6 (25%)
Abnahme	3 (12,5)	v $9,3 \times 10^7$ n $3,3 \times 10^6$	27	
Konstant	7 (29,2)	$2,2 \times 10^7$	21	Negative Effekte: 18 (75%)
Anstieg	2 (8,3)	v 3×10^6 n $1,2 \times 10^8$	21	
Neu	9 (37,5)	3×10^7	16	
Gesamt	24 (100)		20	

Tabelle 9: Mukoide Stämme unter TOB

Signifikant mehr positive als negative Effekte auf nonmukoide Stämme lassen sich nachweisen im Fall einer isolierten Besiedelung, d.h. wenn nicht auch gleichzeitig mukoide Stämme auftreten (Tab.10). Ein isoliertes Auftreten mukoider Stämme läßt sich nur in drei Fällen nachweisen (einmal „neu“, zweimal „konstant“). In allen anderen Episoden (n=21) besteht gleichzeitig eine Besiedelung mit nonmukoiden Stämmen.

Effekt	nm isoliert*(%)	nm + m**(%)
Eradikation	5 (50)	2 (11)
Abnahme	3 (30)	4 (21)
Konstant	1 (10)	5 (26)
Anstieg	0	4 (21)
Neu	1 (10)	4 (21)
Gesamt	10 (100)	19 (100)

Tabelle 10: Effekte auf isoliert auftretende nonmukoide Stämme

*isoliertes Auftreten nonmukoider Stämme

**Effekte auf nonmukoide Stämme bei simultaner Besiedelung durch mukoide Stämme

In den Abb.10 und 11 S. 28 sind die Effekte auf nonmukoide bzw. mukoide *P.aeruginosa*-Stämme in Abhängigkeit von der MHK dargestellt. Bei den nonmukoiden Stämmen zeigt sich ein deutlicher Trend dahingehend, dass positive Effekte v.a. im TOB-sensitiven Bereich auftreten (NCCLS). Bei den mukoiden Stämmen finden sich insgesamt deutlich weniger positive Effekte. Ein Zusammenhang zwischen Sensitivität und Effekt ist hier nicht erkennbar.

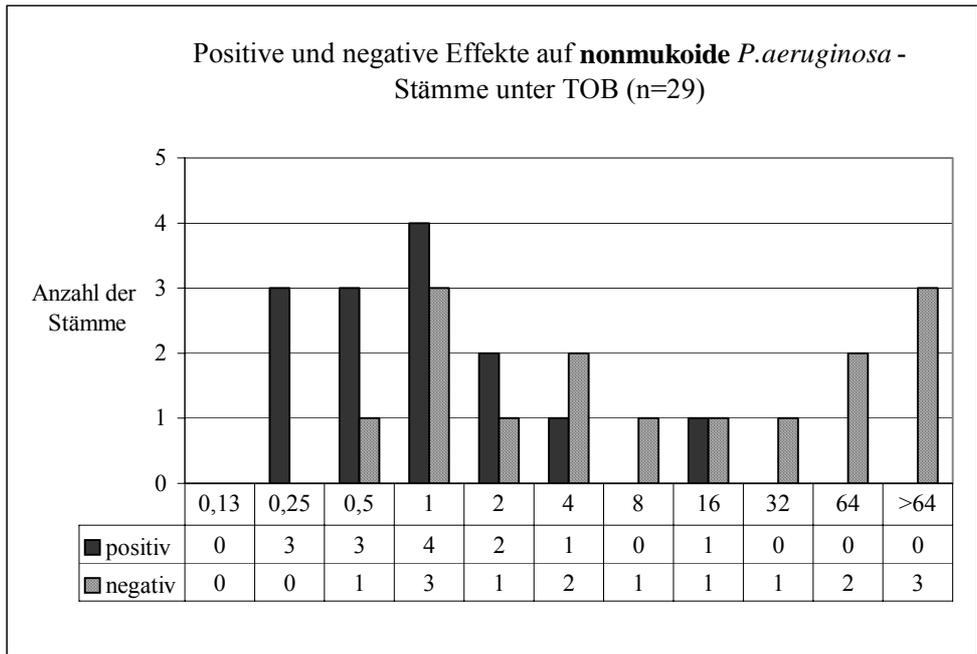


Abbildung 10: nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter TOB

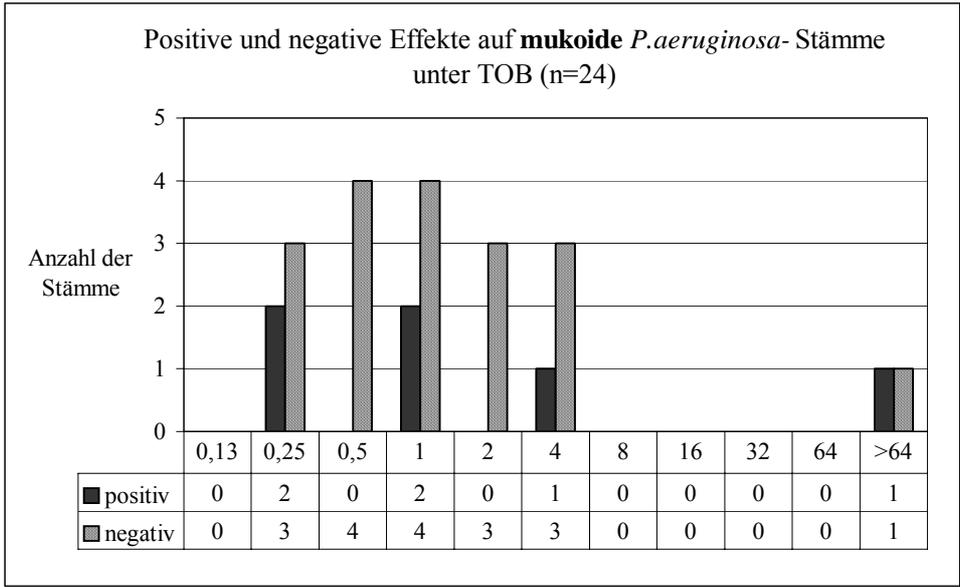


Abbildung 11: mukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter TOB

4.1.2 Inhalation von Colistin

In die Analyse gehen 44 Patienten mit 108 Episoden ausschließlicher COL-Inhalation ein.

4.1.2.1 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme

Im Folgenden ist die Auswertung der mikrobiologischen Effekte der COL-Inhalation auf *P.aeruginosa* dargestellt. In Tab.11 und Abb.12 sind die Ergebnisse zunächst unabhängig von der MHK zusammengefasst. In 19 von 108 Episoden (18%) ist weder vor noch nach Therapie ein *P.aeruginosa*-Stamm nachweisbar.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter (a)	
Eradikation	27 (16)	$6,5 \times 10^7$	22	Positive Effekte 45 (27%)
Abnahme	18 (11)	v $9,6 \times 10^7$ n $8,9 \times 10^6$	28	
Konstant	49 (30)	$2,2 \times 10^8$	24	Negative Effekte 120 (73%)
Anstieg	31 (19)	v $5,6 \times 10^6$ n $9,6 \times 10^7$	27	
Neu	40 (24)	$6,7 \times 10^7$	24	
Gesamt	165 (100)		25	

Tabelle 11: *P.aeruginosa* unter COL

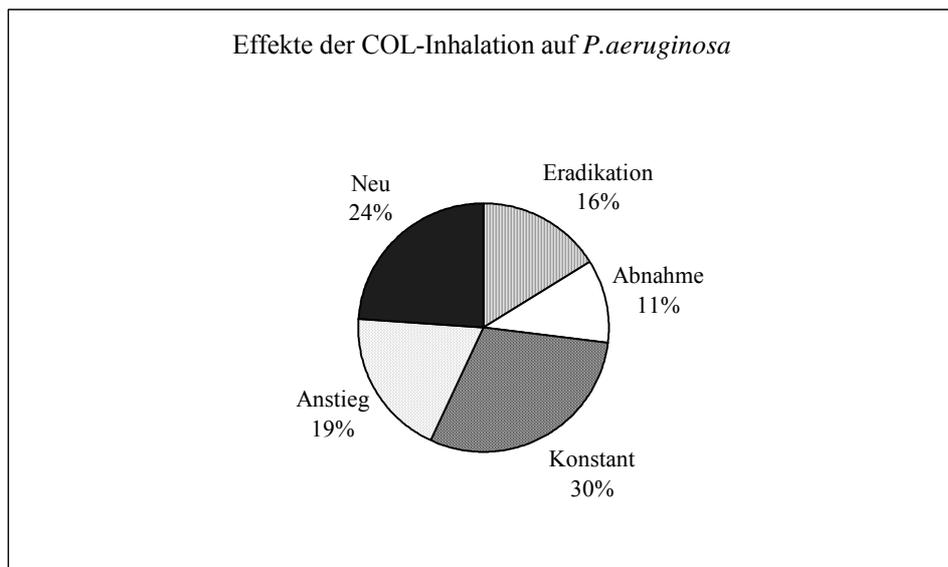


Abbildung 12: Effekte von COL auf *P.aeruginosa*

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen MHK und Therapieeffekt zeigen sich die im Folgenden dargestellten Verteilungen (Abb. 13-18, S. 30-32). Die meisten Stämme zeigen eine MHK zwischen eins und zwei (nach DIN intermediär-empfindlich).

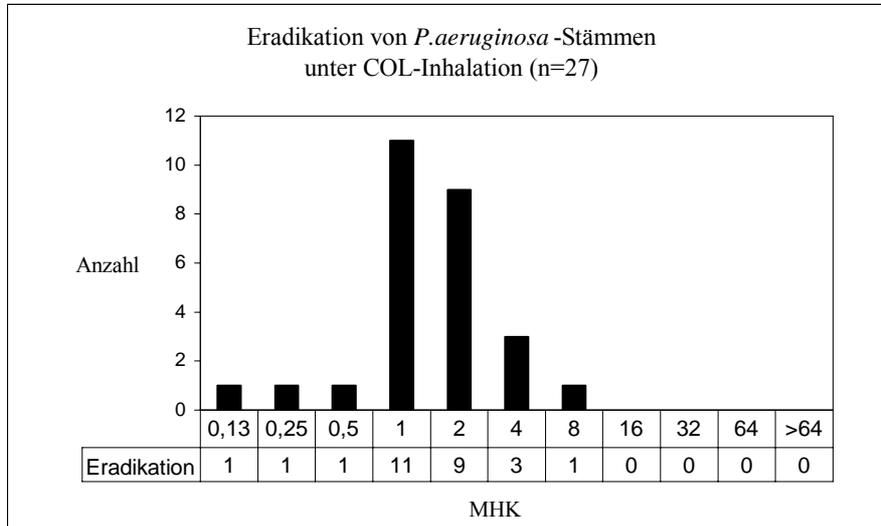


Abbildung 13: MHK der Stämme, die unter COL-Inhalation eradiziert werden

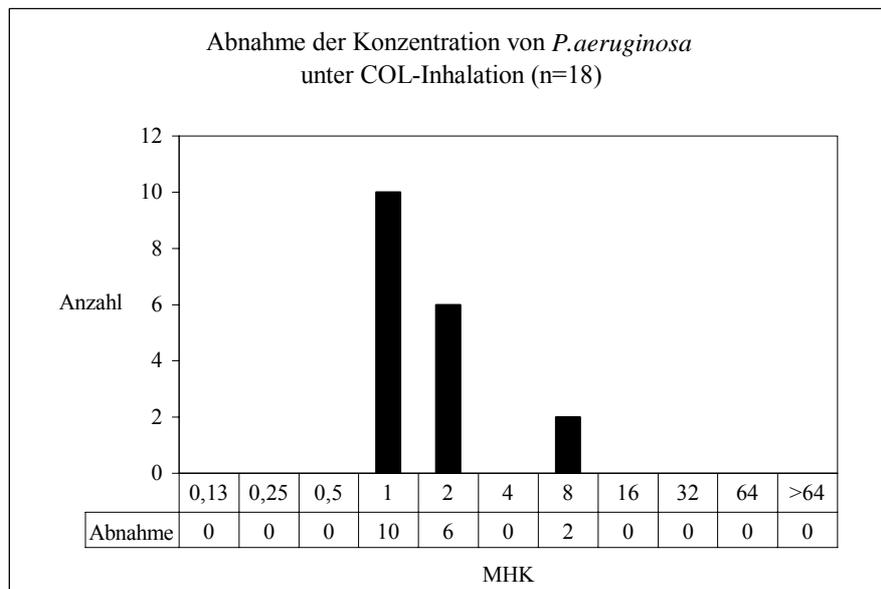


Abbildung 14: MHK der Stämme, deren Konzentration unter COL-Inhalation abnimmt

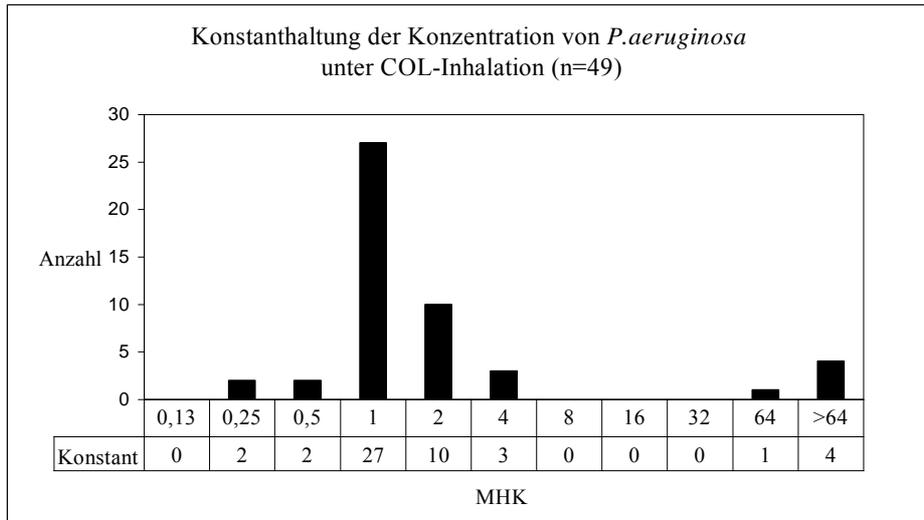


Abbildung 15: MHK der Stämme, deren Konzentration unter COL-Inhalation konstant bleibt

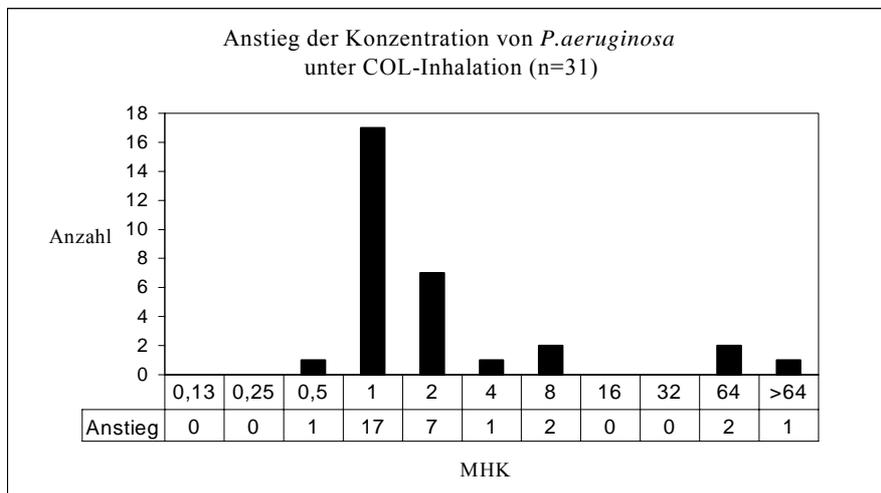


Abbildung 16: MHK der Stämme, deren Konzentration unter COL-Inhalation ansteigt

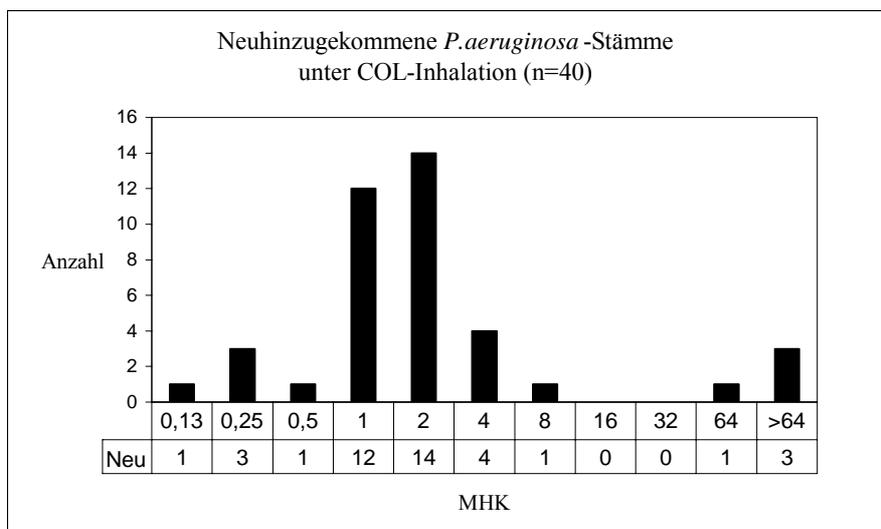


Abbildung 17: MHK der Stämme, die unter COL-Inhalation neu hinzukommen

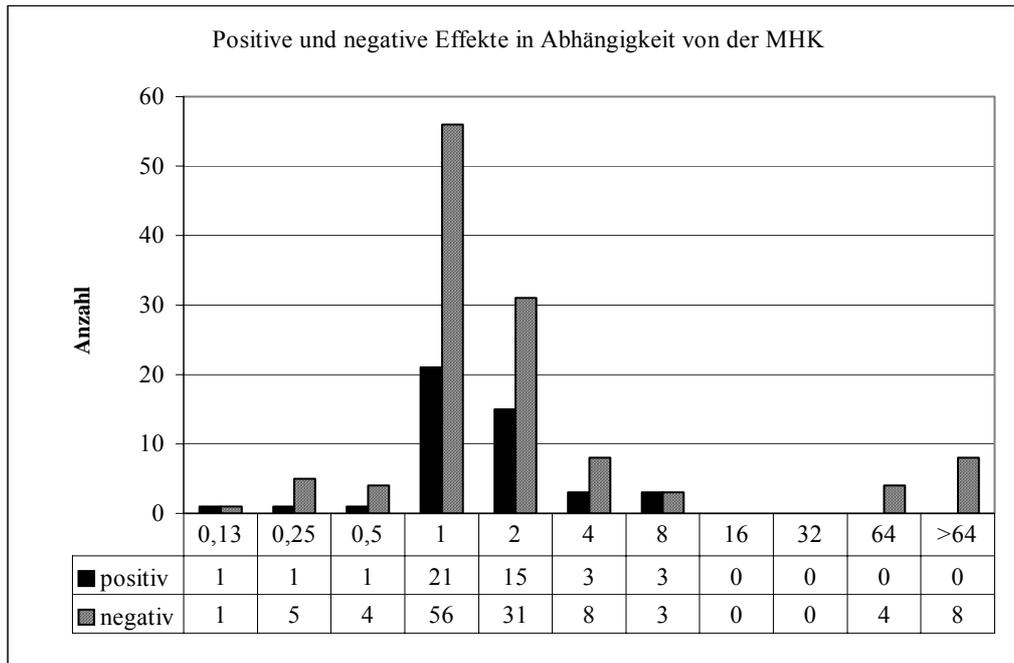


Abbildung 18: Positive und negative Effekte auf *P.aeruginosa*-Stämme in Abhängigkeit von der MHK

In Abb. 18 sind jeweils positive und negative Effekte zusammengefasst. Sowohl bei den positiven als auch bei den negativen Effekten liegen die meisten Stämme im MHK-Bereich 1 bis 2. Die negativen Effekte überwiegen in fast allen MHK-Bereichen.

4.1.2.2 Mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme

Aus den Tab. 12 und 13 geht hervor, dass sowohl bei mukoiden als auch nonmukoiden *P.aeruginosa*-Stämmen unter Inhalation mit Colistin die negativen Effekte überwiegen; in Bezug auf die Effekte besteht mit $p>0,05$ kein signifikanter Unterschied zwischen mukoiden und nonmukoiden Stämmen.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	8 (13)	$1,5 \times 10^6$	24	Positive Effekte 14 (23%)
Abnahme	6 (10)	v $3,4 \times 10^8$ n $3,1 \times 10^7$	22	
Konstant	22 (35)	$2,3 \times 10^8$	23	Negative Effekte 48 (77%)
Anstieg	16 (26)	v $3,3 \times 10^6$ n $1,8 \times 10^8$	26	
Neu	10 (16)	$3,2 \times 10^7$	30	
gesamt	62 (100)		25	

Tabelle 12: Nonmukoide Stämme unter COL

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	3 (5)	$1,6 \times 10^7$	14;11;43	Positive Effekte 12 (21%)
Abnahme	9 (16)	v $1,1 \times 10^8$ n $9,8 \times 10^6$	35	
Konstant	21 (38)	$7,9 \times 10^7$	27	Negative Effekte 44 (79%)
Anstieg	18 (32)	v $1,1 \times 10^6$ n $6,8 \times 10^7$	27	
Neu	5 (9)	$2,3 \times 10^7$	23	
gesamt	56 (100)		27	

Tabelle 13: Mukoide Stämme unter COL

Wie in Abschnitt 4.1.1.2 lassen sich auch hier die Ergebnisse weiter differenzieren, jedoch besteht in keinem Fall ein signifikanter Unterschied zwischen den Effekten bei isolierter oder kombinierter Besiedelung durch mukoide und nonmukoide Stämme.

In den Abb.19 und 20, S.34 sind die Effekte auf nonmukoide bzw. mukoide *P.aeruginosa*-Stämme in Abhängigkeit von der MHK dargestellt.

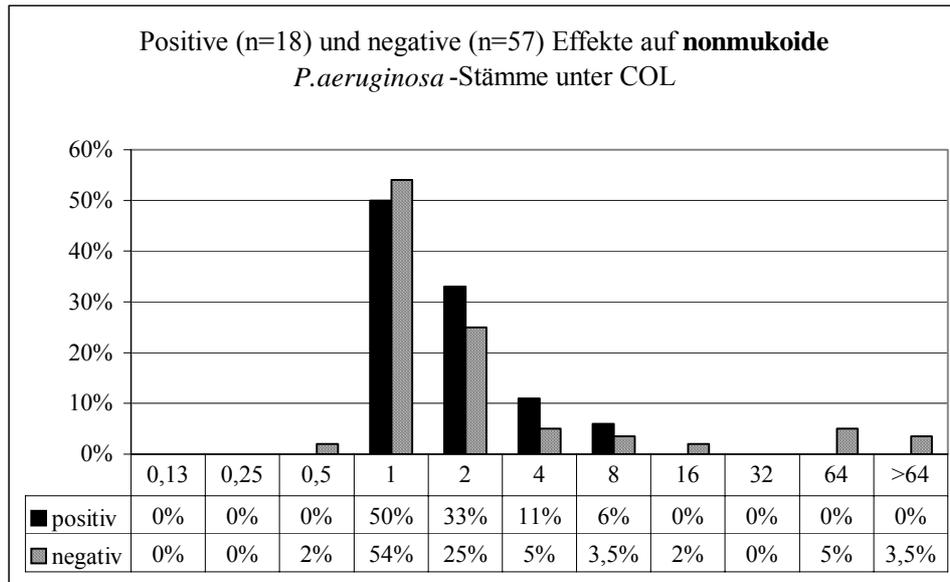


Abbildung 19: Effekte auf **nonmukoide** *P.aeruginosa*-Stämme in Abhängigkeit von der MHK

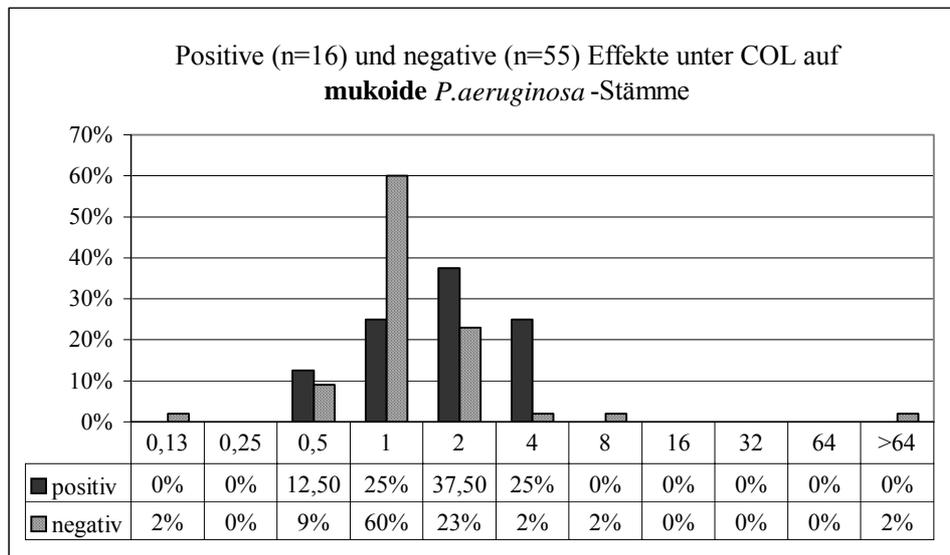


Abbildung 20: Effekte auf **mukoide** *P.aeruginosa*-Stämme in Abhängigkeit von der MHK

In jedem Fall liegen die meisten *P.aeruginosa*-Stämme im MHK-Bereich von eins bis zwei. Ein Zusammenhang zwischen Resistenzverhalten und Effekt ist nicht erkennbar. Legt man die MHK-Bereiche nach DIN zugrunde, entspricht dies dem COL-intermediär sensiblen bzw. -resistenten Bereich.

4.1.3 Ciprofloxacin

4.1.3.1 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme

Bei 17 Patienten wird in 23 Episoden eine Ciprofloxacin-Monotherapie eingesetzt, wobei in fünf Episoden weder vor noch nach Therapie ein *P.aeruginosa*-Stamm nachweisbar ist. Insgesamt können 35 Stämme nachgewiesen werden, wovon 14 (40%) den positiven und 21 (60%) den negativen Effekten zugeordnet werden können (Tab. 14, Abb. 21)

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	7 (20)	$4,6 \times 10^7$	17	Positive Effekte 14 (40%)
Abnahme	7 (20)	v $2,0 \times 10^8$ n $1,7 \times 10^7$	23	
Konstant	11 (31)	$2,8 \times 10^7$	24	Negative Effekte 21 (60%)
Anstieg	8 (23)	v $5,3 \times 10^6$ n $7,8 \times 10^7$	26	
Neu	2 (6)	$1,2 \times 10^7$	25	
gesamt	35		23	

Tabelle 14: *P.aeruginosa* unter CIP

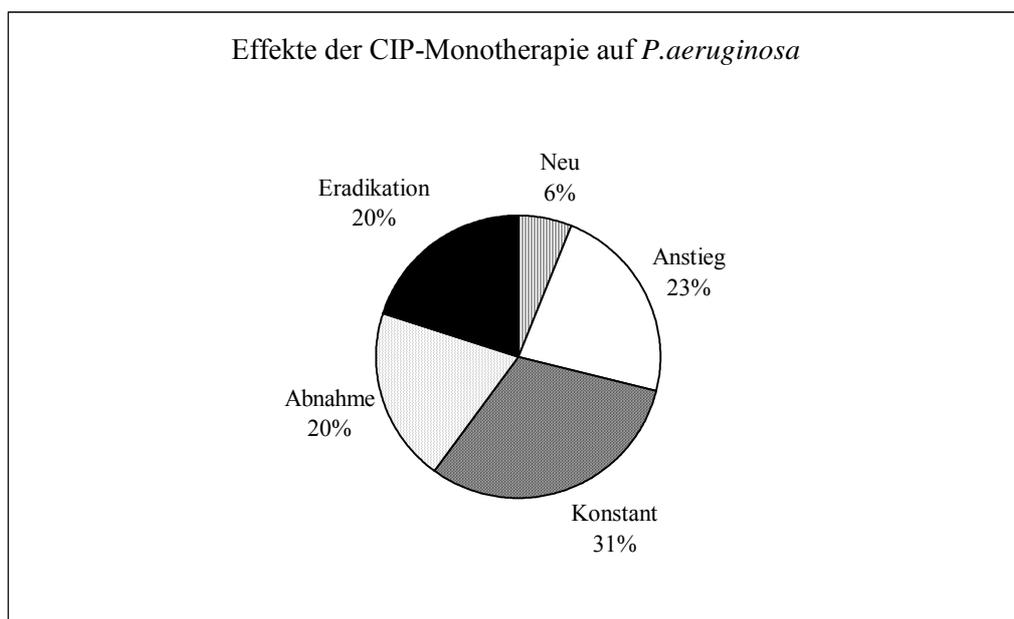


Abbildung 21: Effekte von CIP auf *P.aeruginosa*

Positive Effekte treten überwiegend bei CIP-sensiblen *P.aeruginosa*-Stämmen auf. Die CIP-intermediär empfindlichen und -resistenten Stämme unterliegen vor allem negativen Effekten (Abb.22).

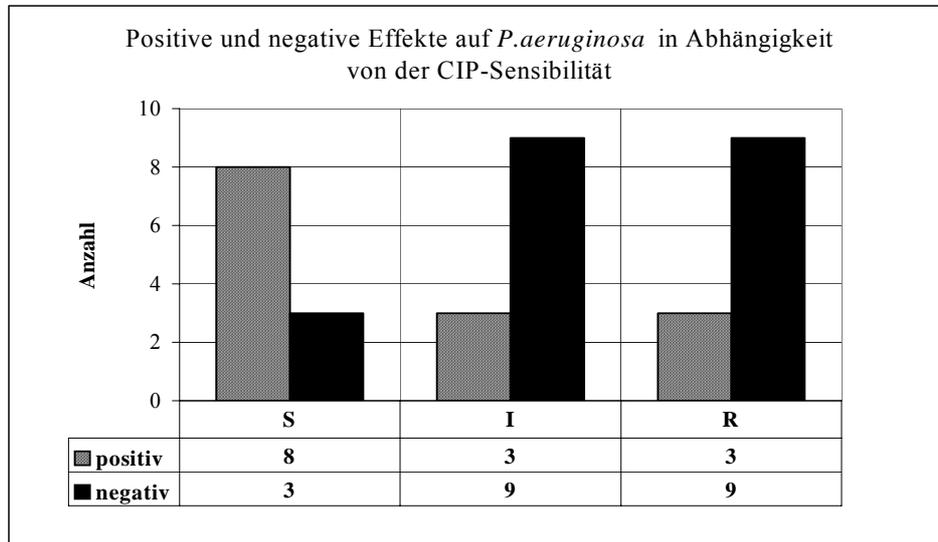


Abbildung 22: Effekte auf *P.aeruginosa*-Stämme in Abhängigkeit von der CIP-Empfindlichkeit

4.1.3.2 Mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme

Aus den Tab. 15 und 16, S.37 ist ersichtlich, dass sich die Verteilung der positiven und negativen Effekte auf nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter CIP-Monotherapie nicht signifikant von der Verteilung der Effekte auf mukoide *P.aeruginosa*-Stämme unterscheidet ($p > 0,05$).

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	2 (11)	$3,0 \times 10^8$	29	Positive Effekte 7 (37%)
Abnahme	5 (26)	v $2,4 \times 10^8$ n $5,2 \times 10^7$	22	
Konstant	9 (47)	$1,6 \times 10^8$	28	Negative Effekte 12 (63%)
Anstieg	3 (16)	v $3,0 \times 10^7$ n $3,7 \times 10^8$	23	
Neu	0			
gesamt	19 (100)		26	

Tabelle 15: Nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter CIP

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	2 (15)	$4,0 \times 10^7$	11;16	Positive Effekte 6 (46%)
Abnahme	4 (31)	v $1,3 \times 10^8$ n $1,5 \times 10^5$	22	
Konstant	3 (24)	$5,3 \times 10^7$	26	Negative Effekte 7 (54%)
Anstieg	2 (15)	v $4,0 \times 10^6$ n $1,4 \times 10^8$	23	
Neu	2 (15)	$3,0 \times 10^7$	21	
gesamt	13		20	

Tabelle 16: Mukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter CIP

In Abb. 23 und 24 sind die positiven und negativen Effekte auf nonmukoide und mukoide *P.aeruginosa*-Stämme dargestellt in Abhängigkeit von der CIP-Empfindlichkeit. Bis auf eine Ausnahme treten positive Effekte nur bei CIP-sensitiven Stämmen auf.

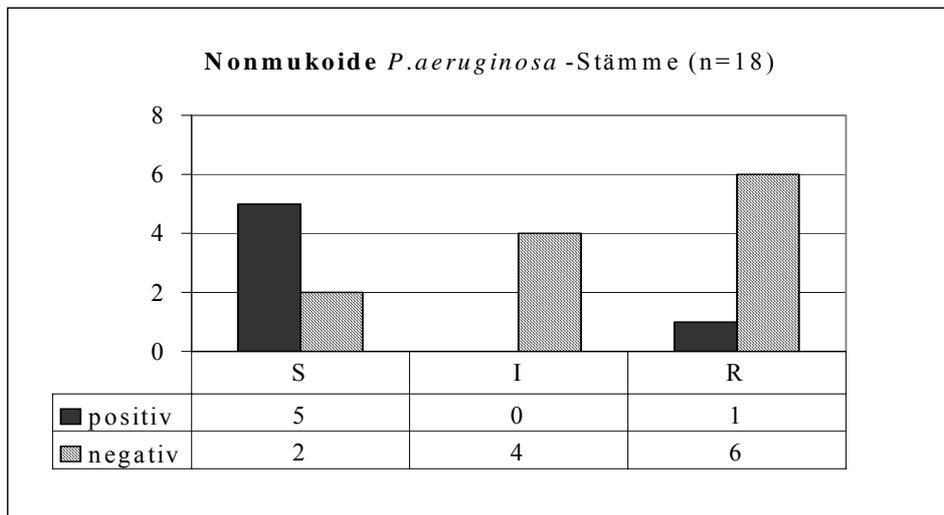


Abbildung 23: CIP-Sensibilität **nonmukoider** Stämme

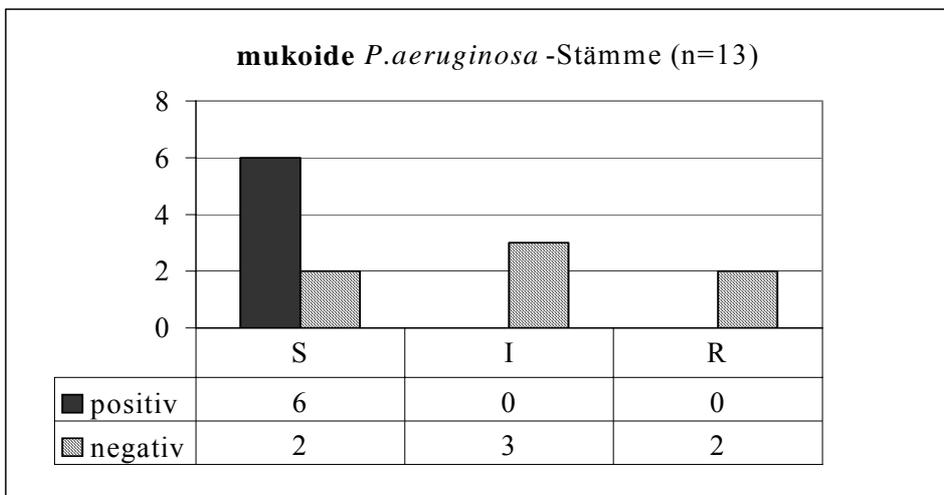


Abbildung 24: CIP-Sensibilität **mukoider** Stämme

4.1.4 Ciprofloxacin-Colistin-Kombinationstherapie

4.1.4.1 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme

Es werden 42 Therapieepisoden bei 27 Patienten untersucht. Insgesamt werden 80 Stämme nachgewiesen; dabei ergeben sich in 47 (59%) Fällen positive und in 33 (41%) Fällen negative Effekte auf die nachgewiesenen Stämme. In drei Episoden ist weder vor noch nach Therapie ein *P.aeruginosa*-Stamm nachweisbar.

Die Verteilung der Effekte ist im Einzelnen aus Tab. 17 und Abb. 25 ersichtlich:

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	19 (24)	$1,6 \times 10^7$	23	Positive Effekte 47 (59%)
Abnahme	28 (35)	v $7,8 \times 10^7$ n $5,3 \times 10^6$	27	
Konstant	12 (15)	$2,8 \times 10^7$	28	Negative Effekte 33 (41%)
Anstieg	5 (6)	v $2,4 \times 10^6$ n $4,2 \times 10^7$	20	
Neu	16 (20)	$1,2 \times 10^7$	26	
gesamt	80 (100)		25	

Tabelle 17: *P.aeruginosa* unter CIP+COL

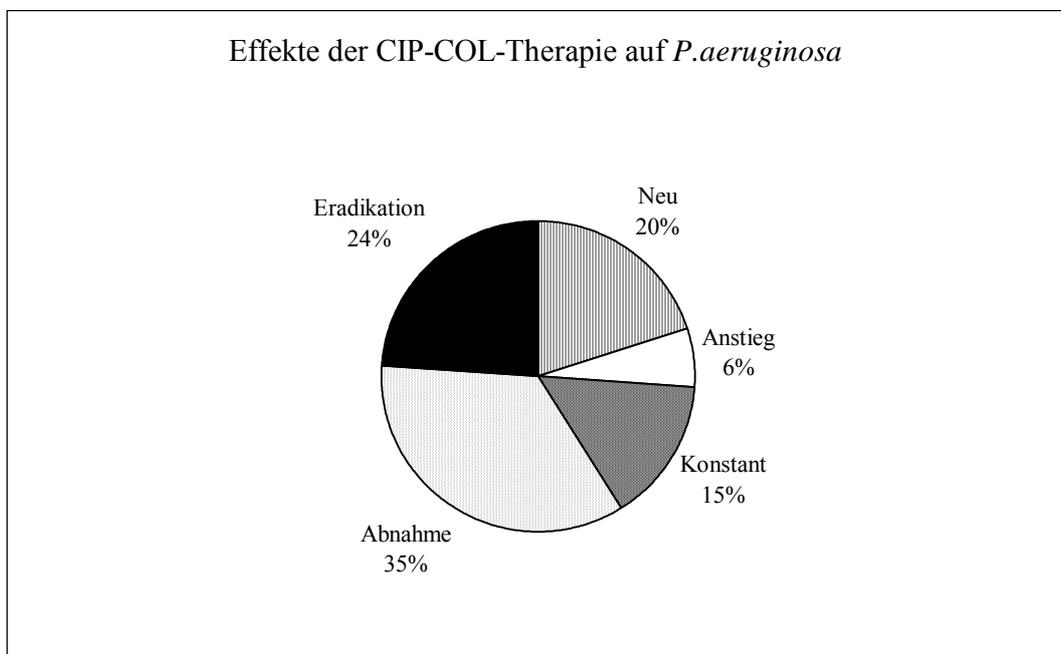


Abbildung 25: Effekte von CIP+COL auf *P.aeruginosa*

4.1.4.2 Mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme

Die Tab. 18 und 19 zeigen die Effekte der CIP-COL-Kombinationstherapie auf mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme. Es bestehen keine signifikanten ($p>0,05$) Unterschiede zwischen den Effekten auf mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter der CIP-COL-Kombinationstherapie.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	2 (8)	$2,0 \times 10^7$	19	Positive Effekte 17 (68%)
Abnahme	15 (60)	v $7,3 \times 10^7$ n $7,5 \times 10^6$	24	
Konstant	3 (12)	$1,0 \times 10^8$	33	Negative Effekte 8 (32%)
Anstieg	3 (12)	v $1,0 \times 10^7$ n $2,0 \times 10^8$	16	
Neu	2 (8)	$2,9 \times 10^8$	26	
gesamt	25 (100)		24	

Tabelle 18: Nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter CIP+COL

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	4 (17)	$6,3 \times 10^7$	24	Positive Effekte 18 (75%)
Abnahme	14 (58)	v $1,0 \times 10^8$ n $6,2 \times 10^6$	27	
Konstant	1 (4)	$2,0 \times 10^8$	18	Negative Effekte 6 (25%)
Anstieg	1 (4)	v $3,0 \times 10^3$ n $8,0 \times 10^6$	31	
Neu	4 (17)	$1,2 \times 10^7$	26	
gesamt	24 (100)		25	

Tabelle 19: Mukoide *P.aeruginosa*-Stämme unter CIP+COL

4.1.5 Episoden ohne antibiotische Therapie

4.1.5.1 *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme

Es werden 63 Episoden bei 35 Patienten untersucht bei denen keine antibiotische Therapie zum Einsatz kommt. Insgesamt können in diesen Episoden 85 *P.aeruginosa*-Stämme nachgewiesen werden; in 16 Episoden (25%) ist kein Stamm nachweisbar. 17 (20%) der Typen können positiven Ereignissen zugeordnet werden, wobei sämtliche Eradikationen immer nur einzelne Typen betreffen, d.h. es kommt in keinem Fall zu einer Gesamteradikation. Entsprechend unterstehen 68 (80%) Stämme negativen Ereignissen (Tab.20, Abb.26).

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	9 (11)	$4,7 \times 10^7$	29	Positive Ereignisse 17 (20%)
Abnahme	8 (9)	v $1,3 \times 10^8$ n $9,9 \times 10^6$	14	
Konstant	24 (28)	$5,8 \times 10^7$	25	Negative Ereignisse 68 (80%)
Anstieg	21 (25)	v $4,6 \times 10^6$ n $5,9 \times 10^7$	23	
Neu	23 (27)	$3,8 \times 10^7$	25	
gesamt	85 (100)		23	

Tabelle 20: *P.aeruginosa* in antibiotikafreien Episoden

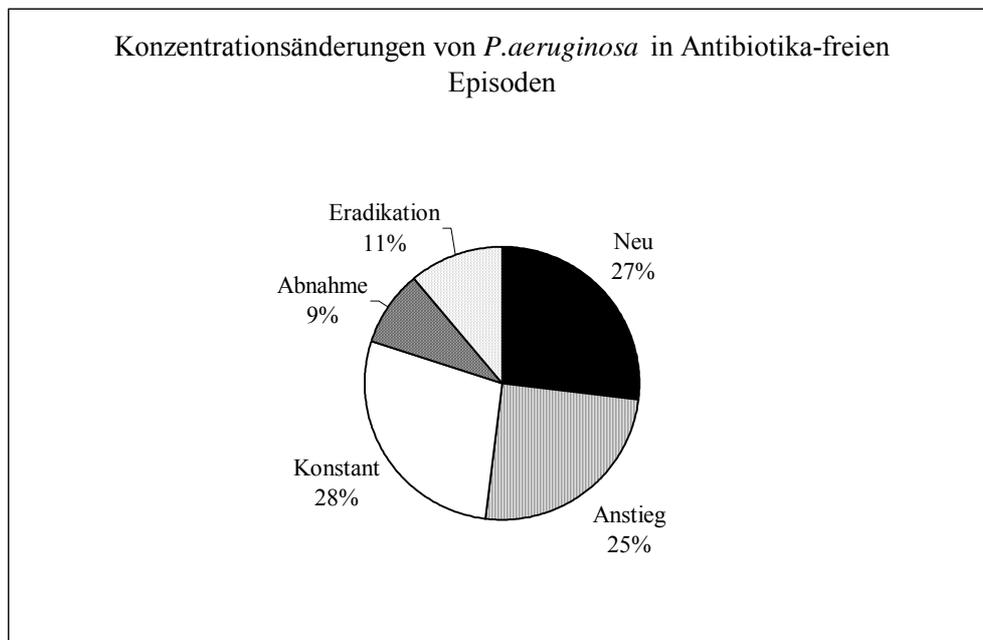


Abbildung 26: Konzentrationsänderungen von *P.aeruginosa* in Episoden ohne Antibiose

4.1.5.2 Mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme

Aus den Tab. 21 und 22 lässt sich ablesen, dass prozentual mehr positive Ereignisse bei einer Besiedelung durch mukoide Stämme zu finden sind. Die Unterschiede sind dabei nicht signifikant ($p > 0,05$).

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen positiven und negativen Ereignissen bei isoliertem bzw. simultanem Auftreten von mukoiden bzw. nonmukoiden Stämmen.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	0			Positive Ereignisse 5 (14%)
Abnahme	5 (14)	v $1,8 \times 10^8$ n $2,8 \times 10^7$	23	
Konstant	16 (43)	$3,1 \times 10^8$	27	Negative Ereignisse 32 (86%)
Anstieg	11 (29)	v $9,7 \times 10^7$ n $6,4 \times 10^8$	19	
Neu	5 (14)	$9,6 \times 10^7$	20	
gesamt	37 (100)		22	

Tabelle 21: Nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme in Episoden ohne Antibiose

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	3 (11)	$5,1 \times 10^7$	23	Positive Ereignisse 9 (33%)
Abnahme	6 (22)	v $2,3 \times 10^8$ n $1,1 \times 10^7$	15	
Konstant	5 (19)	$1,4 \times 10^8$	30	Negative Ereignisse 18 (67%)
Anstieg	7 (26)	v $2,4 \times 10^6$ n $1,0 \times 10^8$	30	
Neu	6 (22)	$6,2 \times 10^7$	23,2	
gesamt	27 (100)		24	

Tabelle 22: Mukoide *P.aeruginosa*-Stämme in Episoden ohne Antibiose

4.2 *Staphylococcus aureus*

4.2.1 Tobramycin-Inhalation

Positive Effekte der TOB-Inhalation auf *S.aureus*-Stämme können in 22 (43%) Fällen nachgewiesen werden, negative in 29 (57%) Fällen (Tab.23, Abb.27). In 19 Episoden ist weder vor noch nach Inhalation *Staphylococcus aureus* nachweisbar.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter (a)	
Eradikation	11 (21,5)	$3,8 \times 10^7$	14	positive Effekte 22 (43%)
Abnahme	11 (21,5)	v $1,2 \times 10^8$ n $5,5 \times 10^6$	15	
Konstant	11 (21,5)	$2,3 \times 10^7$	14	negative Effekte 29 (57%)
Anstieg	7 (14)	v $2,6 \times 10^6$ n $2,6 \times 10^7$	16	
Neu	11 (21,5)	1×10^7	15	
Gesamt	51 (100)		15	

Tabelle 23: *S.aureus* unter TOB

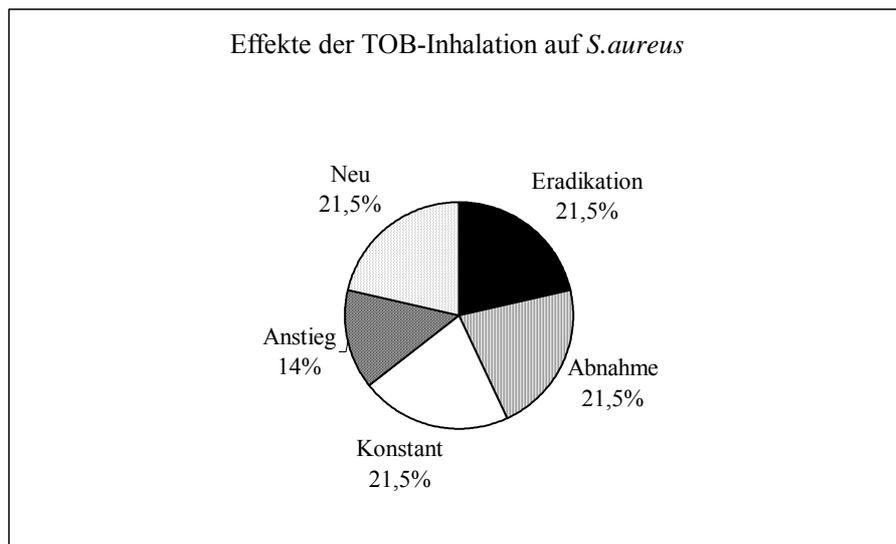


Abbildung 27: Effekte von TOB auf *S.aureus*

Positive Effekte treten vor allem im MHK-Bereich 0,13 bis 0,5 auf (nach NCCLS sensibel). Bei der Konzentrationszunahme verschiebt sich die MHK-Verteilung nach Inhalation im Vergleich zur MHK-Verteilung vor Inhalation in Richtung höherer MHK-Werte. (Abb. 28-32, S. 43-44)

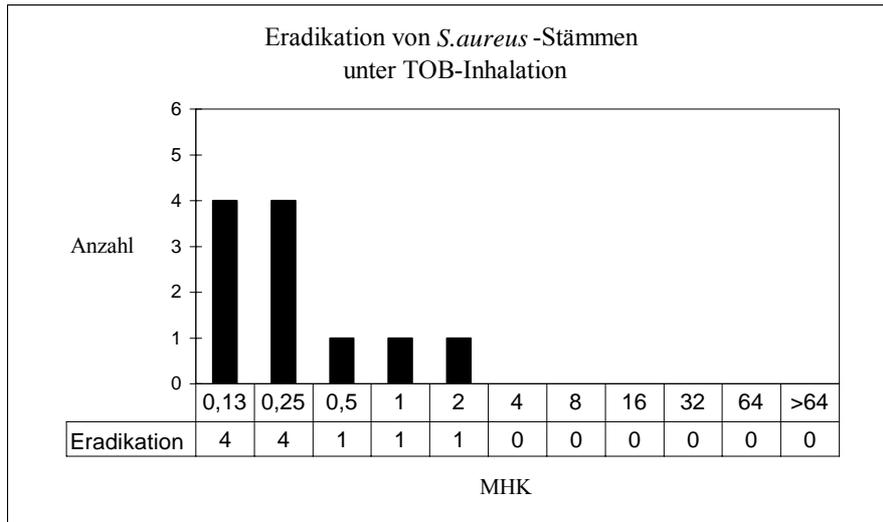


Abbildung 28: MHK der Stämme, die unter TOB-Inhalation eradiziert werden

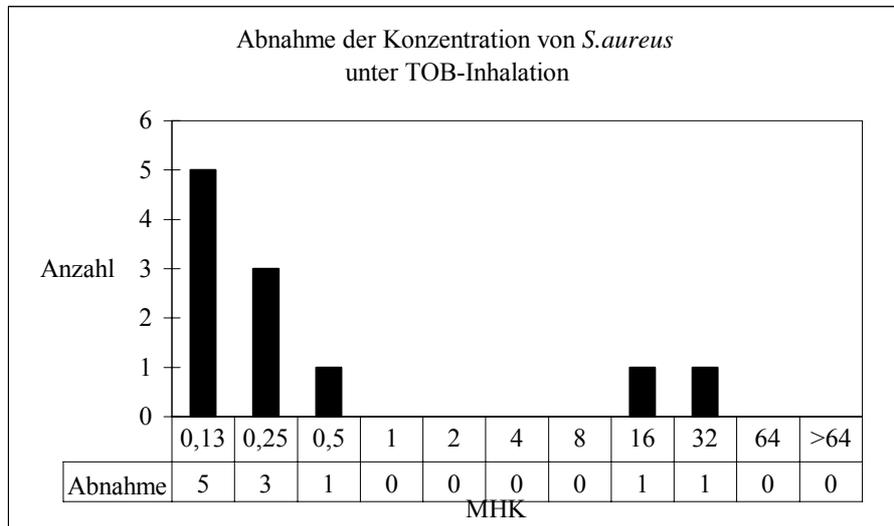


Abbildung 29: MHK der Stämme, deren Konzentration unter TOB-Inhalation abnimmt

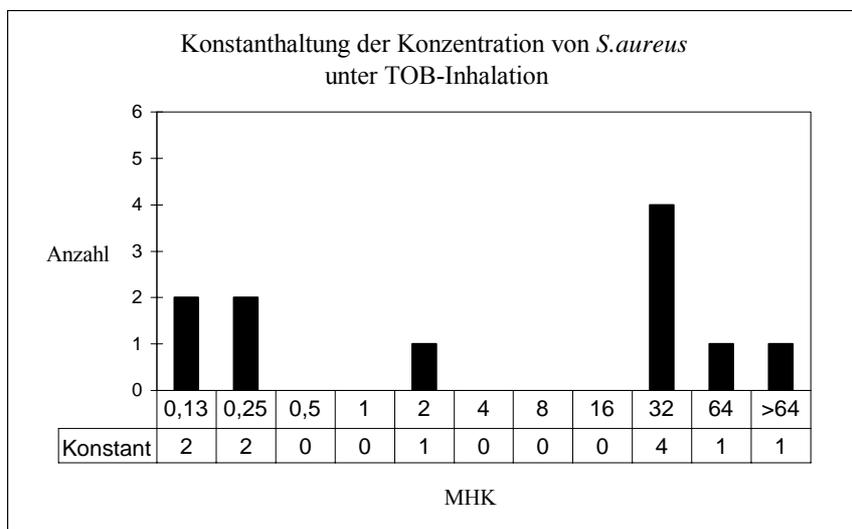


Abbildung 30: MHK der Stämme, deren Konzentration unter TOB-Inhalation konstant bleibt

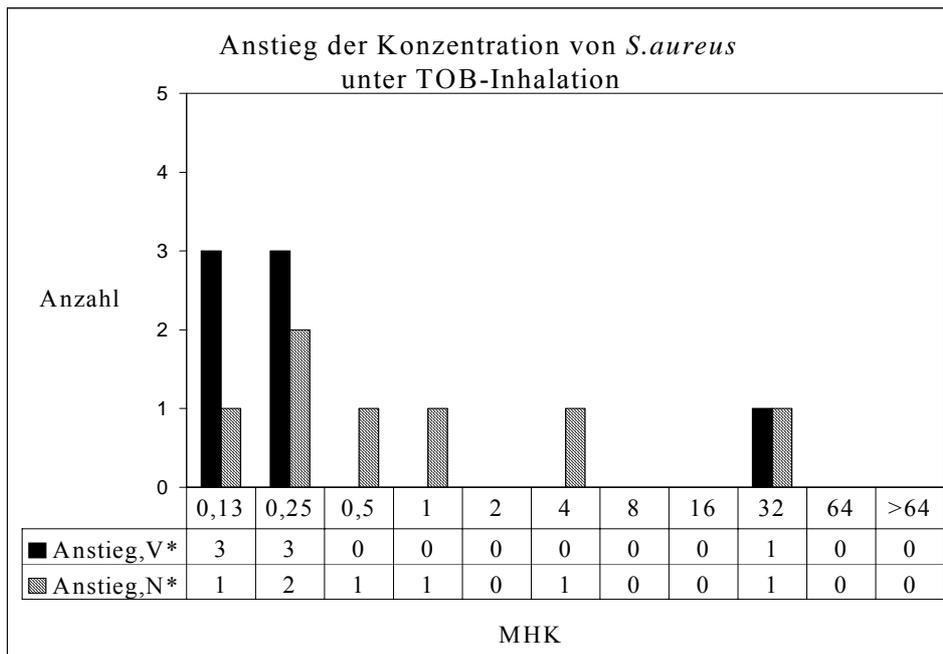


Abbildung 31: MHK der Stämme, deren Konzentration unter TOB-Inhalation ansteigt; (*) V: MHK vor Inhalation, N: nach Inhalation

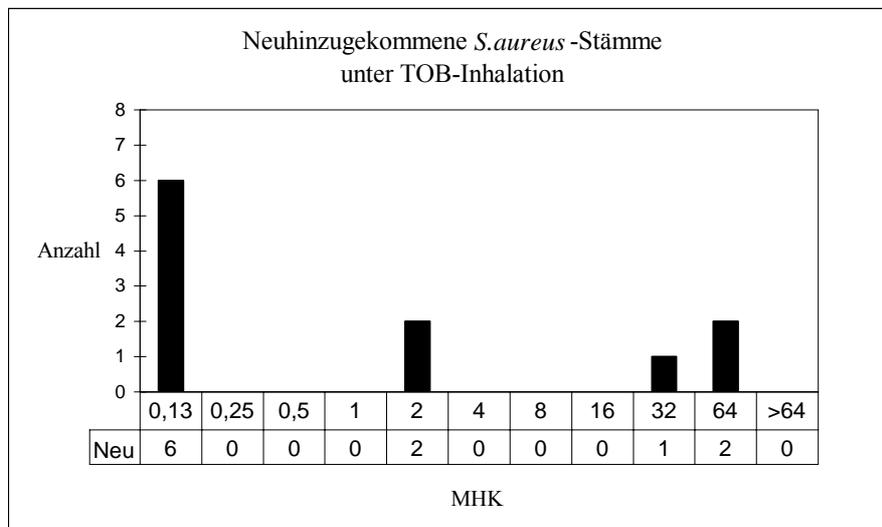


Abbildung 32: TOB-MHK der Stämme, die unter TOB-Inhalation neu hinzukommen

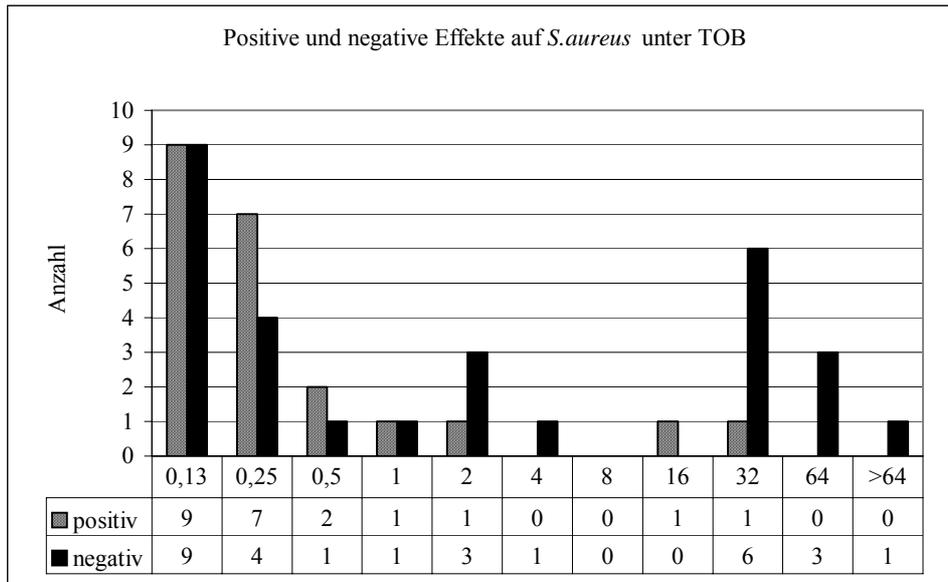


Abbildung 33: Positive und negative Effekte in Abhängigkeit von der MHK

Abb. 33 zeigt einen Trend dahingehend, dass positive Effekte in Bereichen niedriger MHK auftreten. Mit Anstieg der MHK überwiegen die negativen Effekte.

4.2.2 Colistin-Inhalation

Tab. 24 und Abb.34, S. 46 veranschaulichen die Effekte auf *S.aureus* aus 108 Episoden mit COL-Inhalation.

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	11 (14)	3×10^7	30	Positive Effekte 18 (23%)
Abnahme	7 (9)	v $1,4 \times 10^8$ n $1,9 \times 10^5$	16	
Konstant	13 (17)	$2,6 \times 10^7$	22	Negative Effekte 60 (77%)
Anstieg	21 (27)	v $5,4 \times 10^6$ n $1,6 \times 10^8$	23	
Neu	26 (33)	$3,2 \times 10^7$	25	
gesamt	78 (100)		23	

Tabelle 24: *S.aureus* unter COL

In 30 Episoden ist weder vor noch nach COL-Inhalation *S.aureus* nachweisbar. *S.aureus* ist COL-resistent, die MHK-Werte bewegen sich zwischen 16 und >64. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass es sich bei den Eradikationen und der Konzentrationsabnahme um spontane Ereignisse handelt.

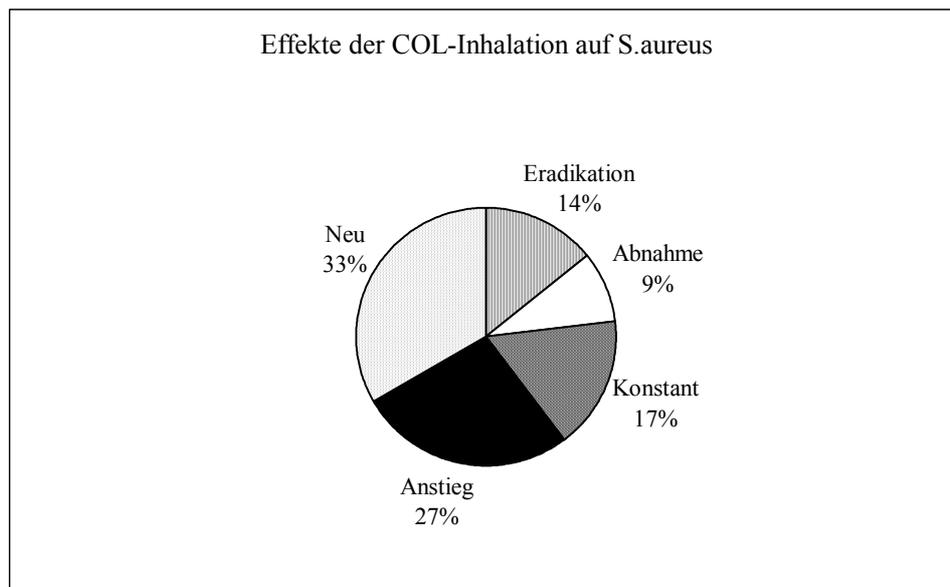


Abbildung 34: Effekte von COL auf *S.aureus*

4.2.3 Ciprofloxacin

Unter CIP-Monotherapie treten nur in sechs Episoden *S.aureus*-Stämme auf. Davon kommen drei unter der Therapie neu hinzu und drei werden eradiziert. In 17 der 23 untersuchten Therapieepisoden tritt kein *S.aureus* auf.

4.2.4 Ciprofloxacin-Colistin-Kombination

S.aureus-Stämme können in 25 Fällen nachgewiesen werden. In 17 Episoden ist weder vor noch nach Therapie *S.aureus* nachweisbar.

Es ergeben sich in Bezug auf die Gesamtzahl der nachgewiesenen Stämme in 9 (36%) Fällen positive und in 16 (64%) Fällen negative Effekte (Tab.25, Abb.35).

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	7 (28)	$1,0 \times 10^7$	25	Positive Effekte 9 (36%)
Abnahme	2 (8)	v $3,0 \times 10^7$ n $1,6 \times 10^5$	39	
Konstant	3 (12)	$4,5 \times 10^7$	20	Negative Effekte 16 (64%)
Anstieg	2 (8)	v $3,0 \times 10^3$ n $4,0 \times 10^6$	19	
Neu	11 (44)	$2,9 \times 10^7$	23	
gesamt	25 (100)		25	

Tabelle 25: *S.aureus* unter COL

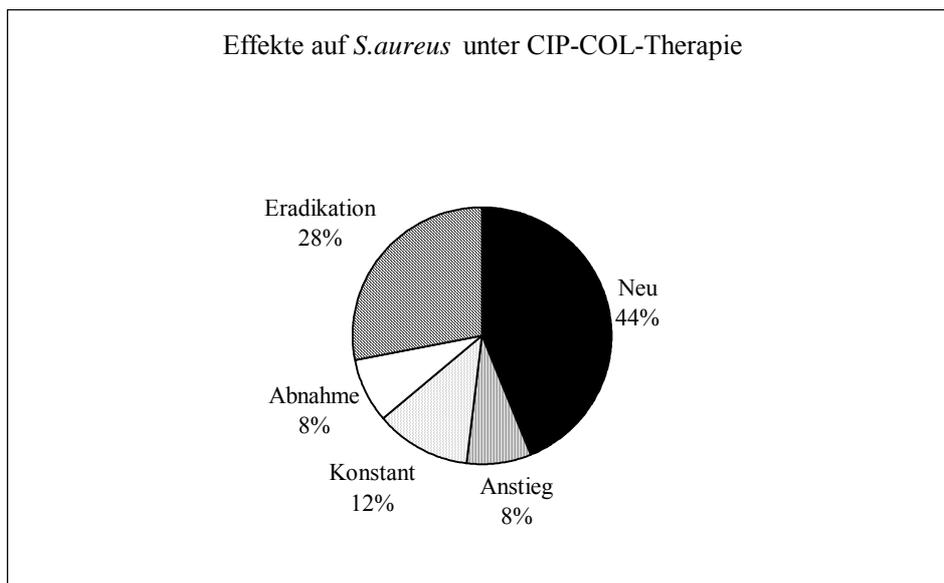


Abbildung 35: Effekte von CIP+COL auf *S.aureus*

4.2.5 Episoden ohne antibiotische Therapie

In den 63 Episoden ohne antibiotische Therapie wird *S.aureus* insgesamt 37 mal nachgewiesen, in 26 Fällen findet sich weder vor noch nach der Episode ein *S.aureus*-Stamm. Acht Stämme (21%) sind positiven Ereignissen zuzuordnen, 29 Stämme (79%) negativen Ereignissen (Tab.26, Abb.36).

Effekt	Anzahl (%)	Ø-Konzentration	Ø-Alter	
Eradikation	3 (8)	$1,0 \times 10^8$	12	Positive Ereignisse 8 (21%)
Abnahme	5 (13)	v $9,8 \times 10^7$ n $2,1 \times 10^6$	19	
Konstant	8 (22)	$1,8 \times 10^8$	25	Negative Ereignisse 29 (79%)
Anstieg	10 (27)	v $5,0 \times 10^6$ n $1,5 \times 10^8$	25	
Neu	11 (30)	$4,0 \times 10^7$	22	
gesamt	37 (100)		21	

Tabelle 26: *S.aureus* in antibiotikafreien Episoden

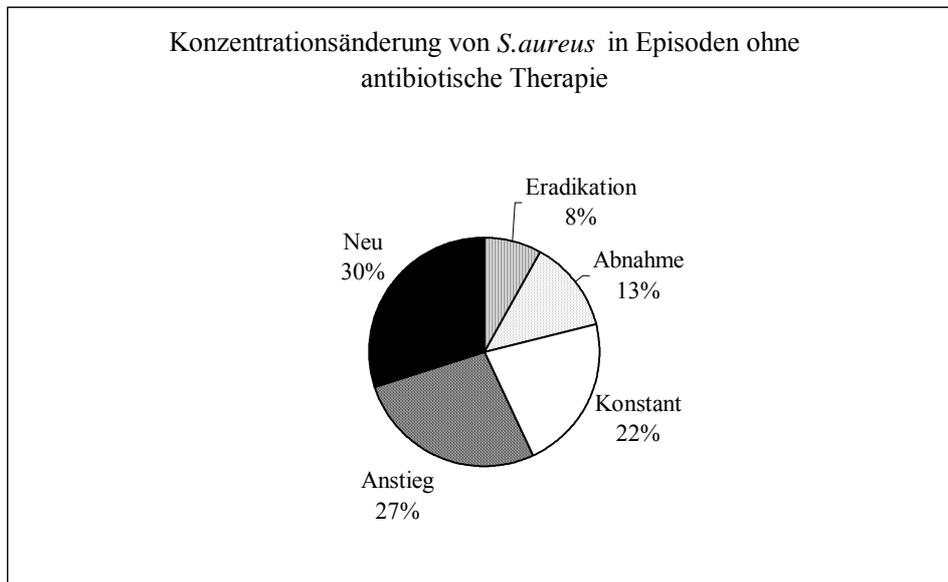


Abbildung 36: Konzentrationsänderung von *S.aureus* in Episoden ohne Antibiose

4.3 Erregerspektrum

4.3.1 Erregerspektrum nach Tobramycin-Inhalation

Das Erregerspektrum in Episoden mit TOB-Inhalation ist aus Tab. 27 ersichtlich. *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* sind hier nicht aufgeführt.

Spezies	Anzahl	%
<i>S. maltophilia</i>	18	30,5
<i>S. epidermidis</i>	6	10,2
<i>A. xylosoxydans</i>	6	10,2
<i>S. haemolyticus</i>	4	6,7
<i>P. fluorescens</i>	4	6,7
<i>E. faecalis</i>	3	5,1
<i>S. agalactiae</i>	3	5,1
<i>B. multivorans</i>	2	3,4
<i>C. testicularis</i>	2	3,4
<i>P. putida</i>	2	3,4
<i>K. oxytoca</i>	2	3,4
<i>S. xylosoxydans</i>	2	3,4
<i>S. marcescens</i>	2	3,4
<i>F. meningosepticum</i>	1	1,7
<i>E. cloaceae</i>	1	1,7
<i>S. hominis</i>	1	1,7

Tabelle 27: Erregerspektrum nach TOB-Inhalation

Im Einzelnen sind die Effekte auf TOB - resistente Spezies von Interesse, d.h. Effekte auf *S.maltophilia*, *A. xylosoxydans*, *S. haemolyticus*, *B. spp.*, *S. epidermidis* (Tab.28):

Spezies \ Effekt	<i>S.maltophilia</i>	<i>A.xylosoxydans</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.haemolyticus</i>	<i>B. multivorans</i>
Eradikation	2 (11%)	1 (17%)	2	2	0
Abnahme	1 (6%)	0	0	0	0
Konstant	6 (33%)	0	0	0	1
Anstieg	5 (28%)	2 (33%)	0	0	0
Neu	4 (22%)	3 (50%)	4	2	1
Gesamt	18	6	6	4	2

Tabelle 28: Effekte auf TOB-resistente Spezies

Außer bei *S.haemolyticus* überwiegen jeweils die negativen Effekte. *B. multivorans* tritt in zwei aufeinanderfolgenden Episoden bei dem gleichen Patienten auf (12 J., Eradikation von *B.multivorans* unter Meropenem und Fosfomycin). Bei *S.maltophilia* und *A.xylosoxydans* überwiegen die negativen Effekte deutlich (jeweils 83%), was, hinsichtlich ihrer Pathogenität von Bedeutung ist. Beide Spezies sind TOB-resistent, was ihr "Neuhinzukommen" unter TOB-Inhalation begünstigt.

4.3.2 Erregerspektrum nach Colistin-Inhalation

In Tab. 29 sind die in Therapieepisoden mit Colistin nachgewiesenen Erreger (ausgenommen *P.aeruginosa* und *S.aureus*) unabhängig von den verschiedenen Effekten aufgeführt.

Spezies	Anzahl	%
<i>S. maltophilia</i>	10	9,3
<i>A. xylosoxydans</i>	8	7,4
<i>P. fluorescens</i>	7	6,5
<i>S. epidermidis</i>	6	5,6
<i>P. mirabilis</i>	5	4,6
<i>B. cepacia</i>	2	1,9
<i>S. marcescens</i>	2	1,9
<i>P. alcaligenes</i>	2	1,9
<i>Comamonas spp.</i>	2	1,9
<i>S. hominis</i>	1	0,9

Tabelle 29: Erregerspektrum nach COL-Inhalation

In Tab. 30 sind die am häufigsten vorkommenden Spezies noch einmal unter Beachtung der einzelnen Effekte dargestellt:

Spezies	<i>S.maltophilia</i>		<i>A.xylosoxydans</i>		<i>P.fluorescens</i>		<i>S.epidermidis</i>		<i>P.mirabilis</i>		<i>B.cepacia</i>	
	MHK	ges.	MHK	ges.	MHK	ges.	MHK	ges.	MHK	ges.	MHK	ges.
Erad.	1 1 2 2 4 4	6	32 64	2	1 1 8	3	8 16 64 >64	4		0		0
↓	4	1	4	1	1	1		0		0		0
=	4 2	2		0		0	16	1	>64 >64	2		0
↑		0	2→8 4→32	2		0		0		0		0
Neu	4	1	4 64 >64	3	8 16 16	3	32	1	>64 >64 128	3	>64 >64	2
ges.		10		8		7		6		5		2

Tabelle 30: Effekte auf Begleiterreger unter COL

↓: Konzentrationsabnahme

=: Konstanthaltung der Konzentration

↑: Konzentrationsanstieg

Nur bei *S.maltophilia* lässt sich eine Korrelation zwischen MHK und Effekt erkennen. In allen anderen Fällen findet sich dieser Zusammenhang nicht, d.h. die positiven Effekte, die zwar oft überwiegen, sind nicht auf die Wirkung von Colistin zurückzuführen.

5. Gegenüberstellung der Effekte der einzelnen Therapieformen

5.1 Effekte auf *Pseudomonas aeruginosa*

5.1.1 Stämme

Der Vergleich der positiven und negativen Effekte der untersuchten Therapien auf *P.aeruginosa*, zeigt, dass nur unter der Kombinationstherapie CIP+COL die positiven Effekte mit $p \leq 0,001$ gegenüber den Episoden ohne Antibiose höchst signifikant überwiegen. Auch unter TOB und CIP treten signifikant mehr positive Effekte als in den Episoden ohne Antibiose auf, wohingegen die Inhalation von COL sich von der Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheidet. (Tab.31)

	TOB	COL	CIP	CIP+COL	ohne Antibiose
positive Effekte	38% (18)	27% (45)	40% (14)	59% (47)	20% (17)
negative Effekte	62% (29)	73% (120)	60% (21)	41% (33)	80% (68)
Signifikanz*	$p \leq 0.05$	n.s.	$p \leq 0.05$	$p \leq 0,001$	

Tabelle 31: Positive und negative Effekte auf *P.aeruginosa* im Vergleich

* Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe

Im Folgenden sollen die untersuchten Effekte im Einzelnen miteinander verglichen werden.

In Tab. 32 sind die Effekte „Eradikation“ und „Neu“ dargestellt:

	TOB	COL	CIP	CIP+COL	ohne Antibiose
Eradikation	21%* (10)**	16% (27)	20% (7)	24% (19)	11% (9)
Neu	26% (12)	24% (40)	6% (2)	20% (16)	27% (23)
Signifikanz^o	n.s.	n.s.	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$	

Tabelle 32: „Eradikation“ und „Neu“ im Vergleich

(*) Anteil an allen Effekten unter der untersuchten Therapie; (**) Anzahl der Stämme

^o Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe

Nur in den Episoden mit CIP tritt der Effekt „Eradikation“ sehr signifikant häufiger auf als der Effekt „Neu“ im Vergleich zu den Episoden ohne Antibiose. Zwischen TOB und CIP+COL sind die Unterschiede mit $p \leq 0,05$ signifikant. Die Inhalation von COL, betrachtet man die beiden hier dargestellten Effekte, unterscheidet sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Unter Inhalation von TOB werden ebensoviele Stämme neu akquiriert wie eradiziert; nur unter COL und in Episoden ohne Antibiose kommen, im Vergleich zur Anzahl der Eradikationen, deutlich mehr Stämme neu hinzu.

Signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zwischen „Eradikation“ und den negativen Effekten ergeben sich für TOB und CIP+COL gegenüber der Kontrollgruppe, und für CIP+COL gegenüber der COL-Monotherapie.(Abb.37, 38, S. 52)

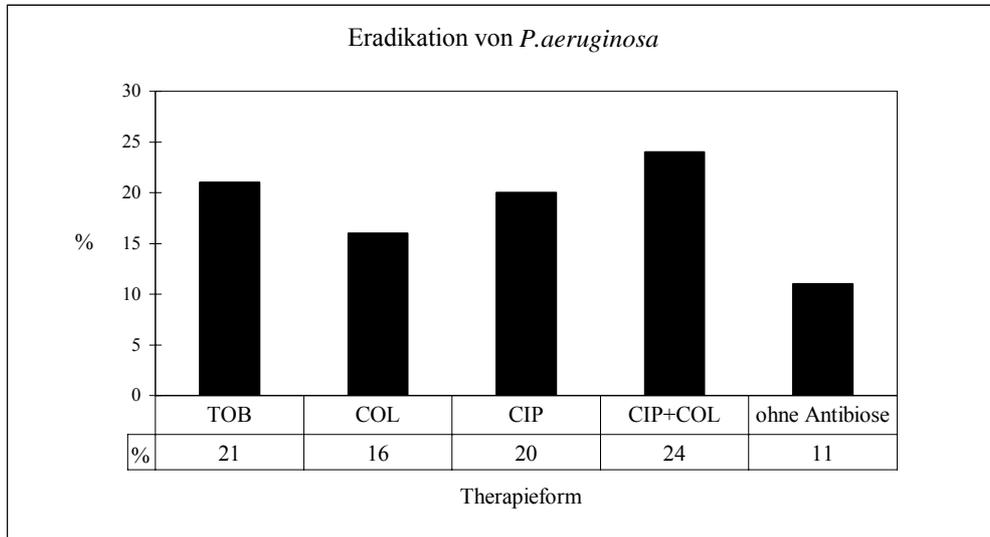


Abbildung 37: Eradikation von *P.aeruginosa* im Vergleich

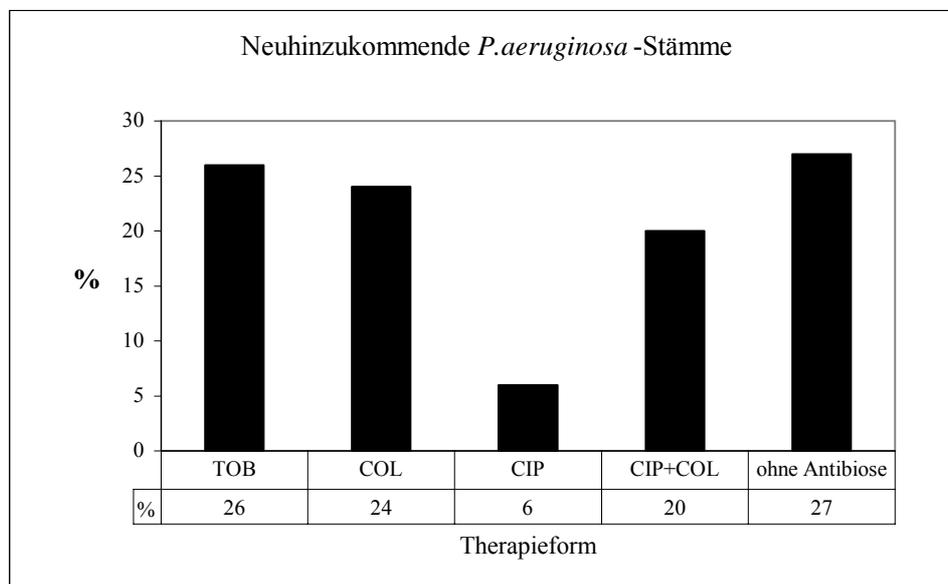


Abbildung 38: Neuhinzukommende *P.aeruginosa*-Stämme im Vergleich

Abb. 39, S. 53 zeigt die Abnahme der Konzentration von *P.aeruginosa* im Vergleich. Die prozentual und, gegenüber allen negativen Effekten im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant ($p \leq 0,001$) häufigsten Konzentrationsabnahmen treten in Episoden mit CIP+COL auf. Keine der ansonsten untersuchten Therapieformen zeigt bei diesem Effekt einen signifikanten Unterschied zu den Kontrollepisoden.

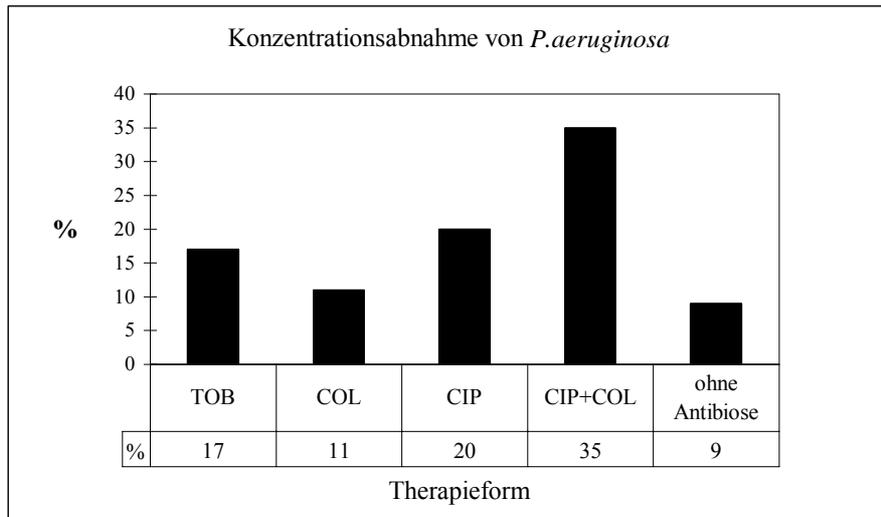


Abbildung 39: Konzentrationsabnahme von *P.aeruginosa* im Vergleich

Abb. 40 zeigt die Konstanthaltung der Konzentration von *P.aeruginosa* im Vergleich. Unter CIP+COL finden sich im Vergleich zu den anderen Therapieformen und den Episoden ohne Antibiose ($p \leq 0,05$) die wenigsten Episoden mit Konstanthaltung der Konzentration. Alle anderen untersuchten Therapieformen unterscheiden sich weder signifikant untereinander noch von der Kontrollgruppe.

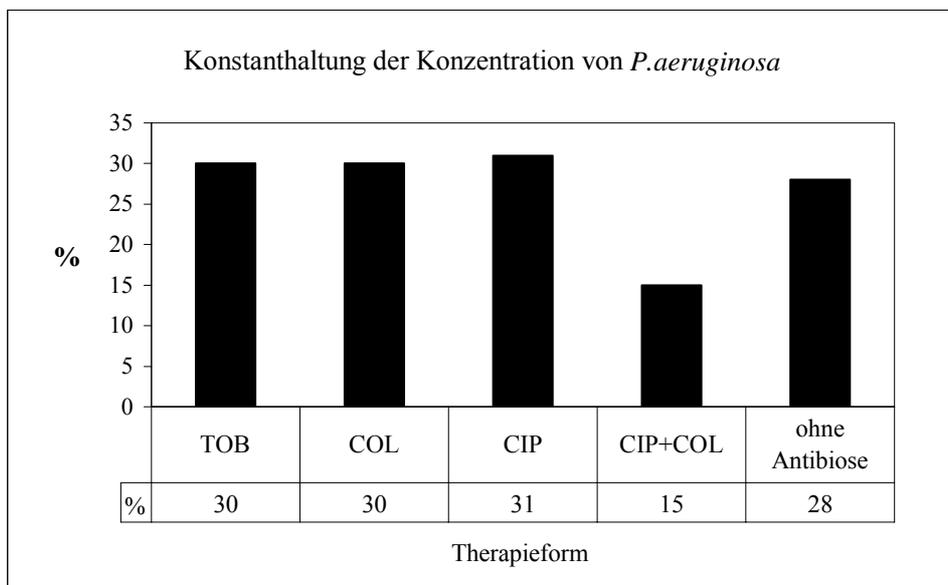


Abbildung 40: Konstanthaltung der Konzentration von *P.aeruginosa* im Vergleich

Abb. 41 zeigt den Anstieg der Konzentration im Vergleich zwischen den Therapieformen. Signifikant weniger Episoden mit einem Anstieg der Konzentration gegenüber den antibiotikafreien Intervallen finden sich unter TOB ($p \leq 0,05$) und unter CIP+COL ($p \leq 0,001$), wohingegen sowohl die Episoden mit CIP als auch mit COL keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufweisen.

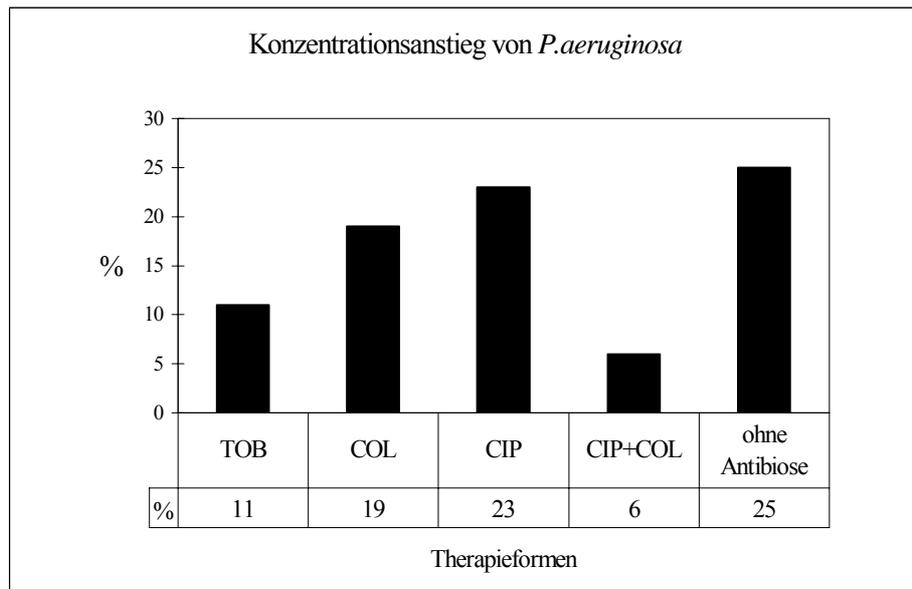


Abbildung 41: Konzentrationsanstieg von *P.aeruginosa* im Vergleich

Weiterhin von Bedeutung, im Hinblick auf einen prophylaktischen Effekt sind Episoden, in denen weder vor noch nach der eingesetzten Therapie *P.aeruginosa*-Stämme nachweisbar sind. Hierzu werden Episoden untersucht, in denen die jeweilige Therapieform angewandt wird, ohne dass vorher ein Stamm nachweisbar ist. Diesen Episoden sind Episoden gegenübergestellt, nach denen ein Nachweis möglich ist (Tab.33). In keinem Fall besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der untersuchten Therapieform und der Kontrollgruppe.

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL (%)	keine Antibiose (%)
v-/n-*	33 (92)	19 (83)	5 (100)	3 (60)	16 (76)
v-/n+**	3 (8)	4 (17)	0	2 (40)	5 (24)
gesamt	36 (100)	23 (100)	5 (100)	5 (100)	21 (100)

Tabelle 33: *P.aeruginosa*-freibleibende Episoden

*vor und nach der Episode kein Nachweis

**vorher kein Nachweis, hinterher Nachweis möglich

5.1.2 Mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme

Im Folgenden sollen die Effekte auf mukoide Stämme den Effekten auf nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme gegenübergestellt werden.

Die Tab. 34 und 35 zeigen die positiven und negativen Effekte auf mukoide bzw. nonmukoide Stämme der untersuchten Therapieformen.

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL (%)	keine Antibiose (%)
positive Effekte	6 (25)	12 (21)	6 (46)	18 (75)	9 (33)
negative Effekte	18 (75)	44 (79)	7 (54)	6 (25)	18 (67)
gesamt	24 (100)	56 (100)	13 (100)	24 (100)	27 (100)

Tabelle 34: Effekte auf **mukoide** *P.aeruginosa*-Stämme

Signifikant mehr positive Effekte auf mukoide Stämme gegenüber der Kontrollgruppe finden sich nur unter CIP+COL ($p \leq 0,001$). Mit $p \leq 0,001$ ist der Anteil positiver Effekte in dieser Gruppe höchst signifikant größer als in Therapieepisodes mit TOB oder COL.

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL (%)	keine Antibiose (%)
positive Effekte	14 (48)	14 (23)	7 (37)	17 (68)	5 (14)
negative Effekte	15 (52)	48 (77)	12 (63)	8 (32)	32 (86)
gesamt	27 (100)	62 (100)	19 (100)	25 (100)	37 (100)

Tabelle 35: Effekte auf **nonmukoide** *P.aeruginosa*-Stämme

Mit $p \leq 0,05$ treten unter TOB und unter CIP signifikant mehr positive Effekte auf als in den Episoden ohne Antibiose. Höchst signifikant mehr positive Effekte ($p \leq 0,001$) als in der Kontrollgruppe und in Episoden mit COL finden sich unter CIP+COL. Obwohl prozentual ein deutlicher Unterschied zwischen den Episoden mit TOB und COL besteht ist dieser Unterschied nicht signifikant. Außer bei TOB lässt sich bei keiner der untersuchten Therapieformen ein signifikanter Unterschied zwischen den Effekten auf mukoide oder nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme feststellen. Die TOB-Inhalation zeigt signifikant mehr positive Effekte auf isoliert auftretende nonmukoide Stämme im Vergleich zu Episoden mit Besiedelung durch beide *P.aeruginosa*-Formen (Tab. 10, S.27).

5.2 Effekte auf *Staphylococcus aureus*

S.aureus ist ein primär Colistin-insensitives Bakterium, weshalb unter dieser Therapie die negativen Effekte auf *S.aureus* deutlich überwiegen und mit $p > 0,05$ kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollepisoden besteht.

In den 23 untersuchten Episoden mit CIP werden insgesamt nur sechs *S.aureus*-Stämme nachgewiesen. Drei der Stämme werden eradiziert, drei kommen neu hinzu. In 17 (74%) Episoden wird weder vor noch nach Therapie ein *S.aureus*-Stamm nachgewiesen. Bei allen anderen Therapieformen überwiegen die negativen Effekte (Tab.36).

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL(%)	ohne Antibiose(%)
positive Effekte	22 (43)	18 (23)	3 (50)	9 (36)	8 (21)
negative Effekte	29 (57)	60 (77)	3 (50)	16 (64)	29 (79)
Signifikanz*	≤ 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	

Tabelle 36: Positive und negative Effekte auf *S.aureus* im Vergleich

* Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe

In Tab. 37 sind die Effekte „Neu“ und „Eradikation“ getrennt aufgeführt. Abgesehen von den CIP-Therapieepisoden weist den prozentual höchsten Anteil, sowohl am Effekt „Neu“ als auch am Effekt „Eradikation“, die Kombinationstherapie CIP+ COL mit 44% bzw. 28% auf. Dabei können die CIP-Therapieepisoden wegen der geringen Zahlen nicht gewertet werden. In keinem Fall besteht ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollepisoden. (Abb. 42 und 43, S. 57)

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL (%)	keine Antibiose (%)
Eradikation	11 (21,5)	11 (14)	3 (50)	7 (28)	3 (8)
Neu	11 (21,5)	26 (33)	3 (50)	11 (44)	11 (30)

Tabelle 37: „Eradikation“ und „Neu“ im Vergleich der Therapieformen

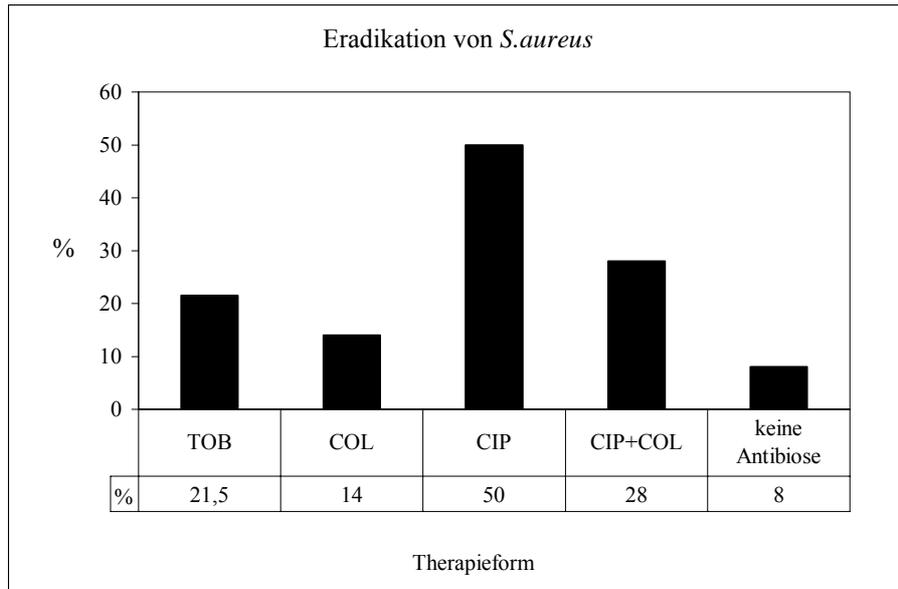


Abbildung 42: Eradikation von *S.aureus* im Vergleich

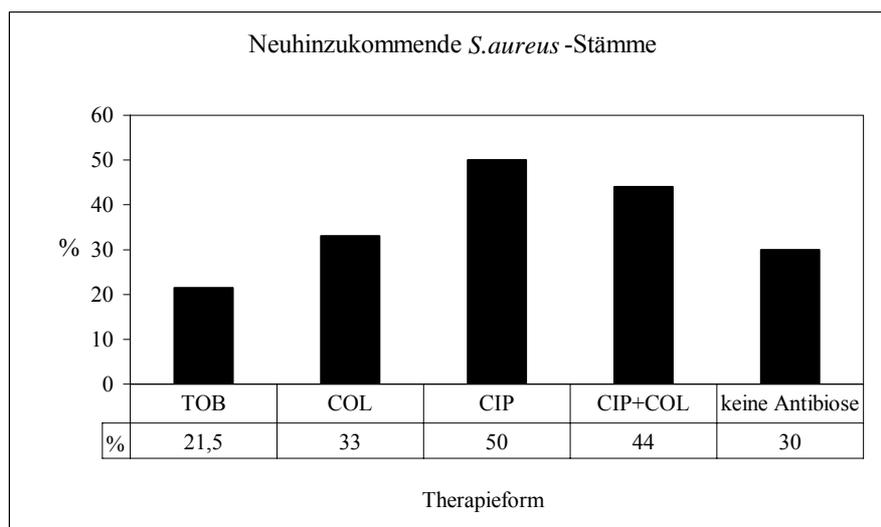


Abbildung 43: Neuhinzukommen von *S.aureus*-Stämmen im Vergleich

Eine Konzentrationsabnahme tritt am häufigsten unter TOB auf (21,5%), am seltensten unter CIP+COL (Abb.44).

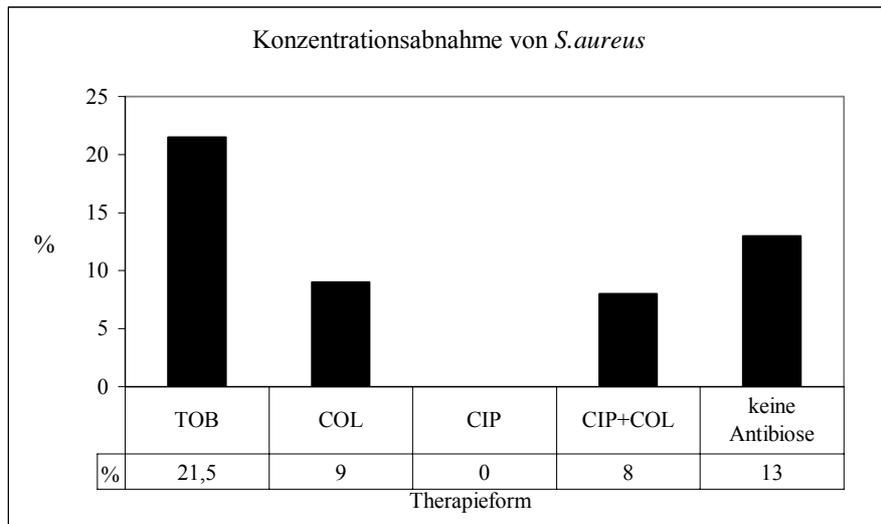


Abbildung 44: Konzentrationsabnahme von *S.aureus* im Vergleich

Mit 21,5% tritt eine Konstanthaltung der Konzentration am häufigsten unter TOB auf (Abb.45).

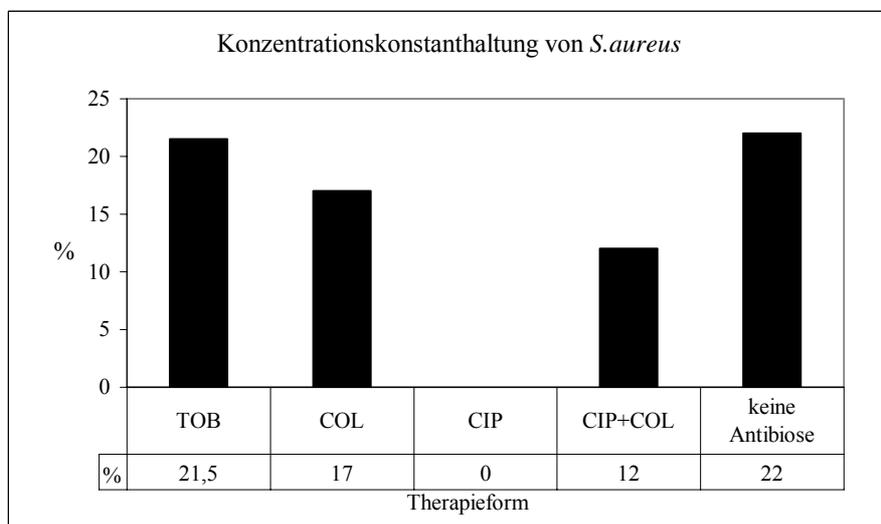


Abbildung 45: Konstanthaltung der Konzentration von *S.aureus* im Vergleich

Unter COL-Inhalation tritt der Effekt „Konzentrationsanstieg“ prozentual gleich häufig auf wie in den Kontrollepisoden (Abb.46).

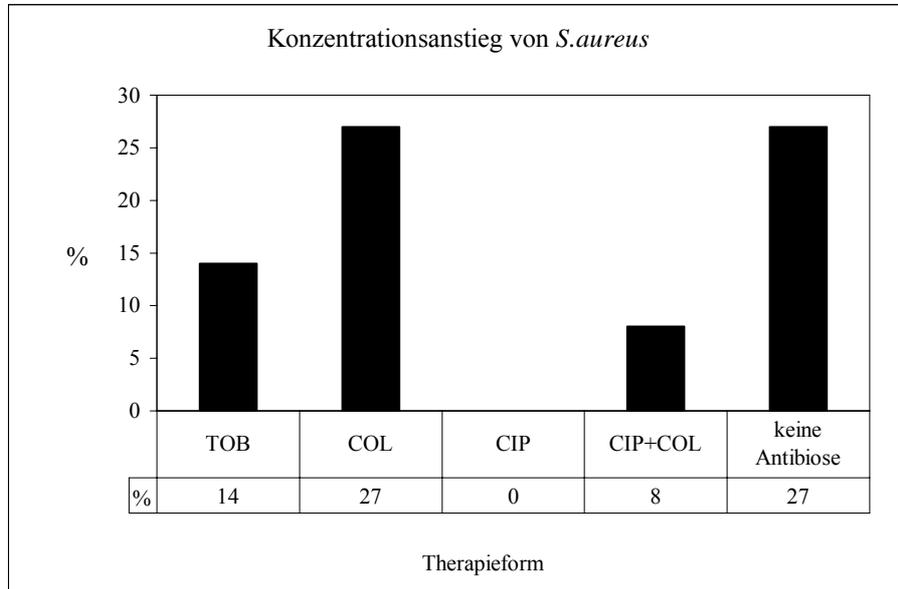


Abbildung 46: Konzentrationsanstieg von *S.aureus* im Vergleich

Die Anzahl der Therapieepisoden, in denen weder vor noch nach der Episode ein *S.aureus*-Stamm nachweisbar ist, ist in Tab. 38 zu sehen.

In keinem der Fälle besteht ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollepisoden. Die Episoden mit CIP-Monotherapie weisen jedoch einen signifikant höheren Anteil freibleibender Episoden auf als die Episoden mit COL.

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL (%)	keine Antibiose (%)
v-/n-*	19 (63)	30 (54)	17 (85)	17 (61)	26 (70)
v-/n+**	11 (37)	26 (46)	3 (15)	11 (39)	11 (30)
gesamt	30 (100)	56 (100)	20 (100)	28 (100)	37 (100)

Tabelle 38: *S.aureus*-freibleibende Episoden

*v-/n-: vor und nach Therapie kein Nachweis möglich

**v-/n+: vor Therapie kein Nachweis, nach Therapie Nachweis möglich

6 Diskussion

6.1 *Pseudomonas aeruginosa*

6.1.1 Tobramycin

Unter Inhalation von Tobramycin finden sich gegenüber den Kontrollepisoden, im Gegensatz zu Colistin, signifikant mehr positive Effekte auf *P.aeruginosa*. Jedoch schneidet die CIP+COL-Kombination gegenüber TOB signifikant besser ab. Der Unterschied zu COL ist prozentual erkennbar, jedoch nicht signifikant (positive Effekte unter TOB: 38%, unter COL: 27%). Der Anteil an Eradikationen ist unter TOB mit 21% wesentlich höher als unter COL (16%) und als in den Episoden ohne Antibiose (11%). Dieser hohe Anteil an Eradikationen wird abgeschwächt durch das häufige Auftreten neu akquirierter Stämme (26%). Ein Zusammenhang zwischen der MHK und dem jeweiligen Effekt auf *P.aeruginosa* ist unter TOB deutlicher erkennbar als unter COL. Positive Effekte treten häufiger im MHK-Bereich 0,13-1 auf, negative häufiger wenn die MHK im Bereich 1-64 liegt (Abb. 9, S.26, Abb. 10, 11, S.28). Die am Ort der Infektion erreichte Konzentration der Wirksubstanz scheint eher ausreichend als im Fall der Colistin-Inhalation (s. 6.1.2). Diese Annahme wird bestätigt durch die prozentual häufiger nachweisbaren positiven Effekte auf nonmukoide als auf mukoide Stämme (48% versus 25%). Signifikant mehr positive Effekte auf nonmukoide Stämme sind nachweisbar, wenn diese isoliert auftreten, d.h. ohne gleichzeitige Besiedelung durch mukoide Stämme. Auch treten signifikant mehr positive Effekte auf nonmukoide Stämme unter TOB-Inhalation auf als in den Kontrollepisoden. Die Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass bei entsprechender Ausgangssituation – Kolonisation durch nonmukoide Stämme, MHK im Bereich 0,13-1 – ein hoher Anteil an positiven Effekten erwartet werden kann. Entscheidend für die Wirksamkeit wird somit auch das Alter der Patienten, wenn man davon ausgeht, dass eine Kolonisation in vielen Fällen zunächst durch nonmukoide und erst später, bzw. nachfolgend durch mukoide *P.aeruginosa*-Stämme erfolgt.

In 36 Therapieepisoden wird TOB eingesetzt, ohne dass vorher ein *P.aeruginosa*-Stamm nachweisbar ist. In 33 Fällen (92%) bleibt eine Kolonisation aus, d.h. auch nach der Episode wird kein Stamm nachgewiesen. Demgegenüber findet sich dieser „prophylaktische Effekt“ in 76% von 21 Kontrollepisoden und in 83% von 23 Episoden mit Colistin (Tab. 33, S. 54). Diese Unterschiede sind nicht signifikant. Es bleibt also fraglich, ob ein prophylaktischer Einsatz von Tobramycin sinnvoll ist. Dabei muss auch beachtet werden, dass immer das Risiko einer Kolonisation durch resistente Keime besteht.

Hinzu kommt ein relativ hoher Prozentsatz an Episoden mit TOB-Inhalation, nach denen der Nachweis neu akquirierter *S.aureus*-Stämme möglich ist (s.u. und Tab. 38, S. 59).

Viel deutlicher als in den Episoden mit Colistin (s.6.1.2) ergibt sich hier die Möglichkeit einer Optimierung der Therapie. Eine exakte Klärung der Ausgangssituation ermöglicht den gezielten Einsatz des Antibiotikums. Auch hier stellt sich die Frage, ob die Wirkung durch Dosiserhöhung bzw. Erhöhung der Konzentration des Wirkstoffes am Infektionsort optimiert werden könnte. In vielen Kliniken wird bereits mit höheren Konzentrationen gearbeitet, viele Studien zeigen dabei auch eine bessere Wirksamkeit. Jedoch wird die Möglichkeit der Dosiserhöhung, ebenso wie bei Colistin, durch Nebenwirkungen eingeschränkt und durch die Applikationsform limitiert [35, 48, 49].

Außer Acht gelassen wurde bisher das Alter der Patienten. Im Durchschnitt wurde Colistin häufiger bei älteren Patienten eingesetzt, Tobramycin bei jüngeren. Dies könnte mit ein Grund für die geringere Wirksamkeit von Colistin sein, wenn man beachtet, dass ältere Patienten häufiger mit mukoiden Stämmen kolonisiert sind. In der Gruppe mit TOB-Inhalation finden sich mit 19% (n=9) häufiger Episoden mit isoliertem Auftreten von nonmukoiden Stämmen als in der Gruppe mit COL-Inhalation (12%, n=14). Die weitere Differenzierung der Ergebnisse zeigt jedoch, dass, im Gegensatz zu den Episoden mit TOB, kein signifikanter Unterschied zwischen den Effekten auf mukoide oder nonmukoide Stämme nachweisbar ist, unabhängig davon, ob diese isoliert oder gleichzeitig auftreten. Abb. 47 zeigt das Auftreten mukoider und nonmukoider *P.aeruginosa*-Stämme bei den hier untersuchten Patienten in Abhängigkeit vom Alter.

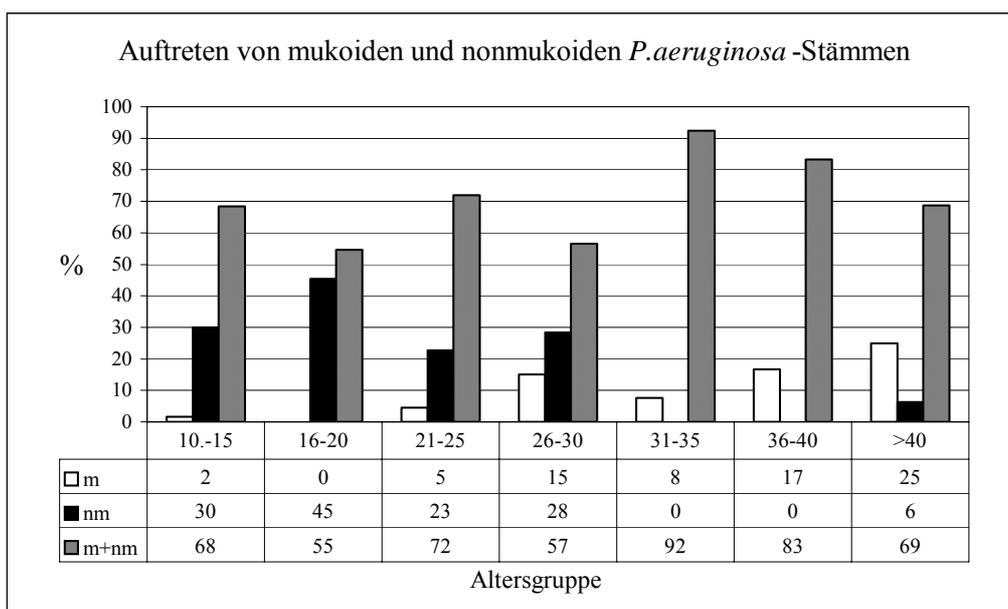


Abbildung 47: Inzidenz mukoider und nonmukoider *P.aeruginosa*-Stämme

Es wird erkennbar, dass ein isoliertes Auftreten von nonmukoiden Stämmen vor allem bei den jüngeren Patienten vorkommt, d.h. eine Therapie, die vor allem auf nonmukoide Stämme wirkt, sollte möglichst früh zum Einsatz kommen. Dies betrifft im wesentlichen Tobramycin. Gleichzeitig wird jedoch auch deutlich, dass in jeder Altersgruppe am häufigsten eine gemischte Kolonisation auftritt. Eine Therapie, die gegen beide Formen ausreichend wirksam ist, ist dann notwendig. Die einzige der hier untersuchten Therapieformen, die diesem Anspruch genügt ist die CIP+COL-Kombination. Sowohl auf mukoide als auch auf nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme überwiegen die positiven Effekte, der Unterschied zu den Kontrollepisoden, den Episoden mit TOB und den Episoden mit COL ist signifikant. Optimal wäre eine Alternative, durch die eine Kolonisation überhaupt verhindert wird. Eine eindeutige Aussage kann hierzu nicht gemacht werden, obwohl Tobramycin noch am ehesten diese Wirkung zu erbringen scheint (Tab.33, S. 54). Hat eine Kolonisation durch nonmukoide Stämme bereits stattgefunden soll einerseits dieser Keim wirksam bekämpft werden, andererseits eine zusätzliche Kolonisation durch einen mukoiden Stamm verhindert werden. Tab. 39 zeigt die Effekte auf mukoide Stämme bei bestehender Kolonisation durch nonmukoide Stämme. Dabei ist zur Klärung der letzten Frage vor allem der Effekt „Neu“ von Interesse:

	TOB (%)	COL (%)	CIP (%)	CIP+COL (%)	keine Antibiose (%)
Eradikation	0	3 (6)	2 (15)	3 (14)	3 (11)
Abnahme	3 (17)	7 (15)	4 (31)	13 (62)	7 (25)
Konstant	7 (39)	20 (42)	3 (23)	1 (5)	4 (14)
Anstieg	3 (17)	15 (31)	2 (15)	1 (5)	10 (36)
Neu	5 (27)	3 (6)	2 (15)	3 (14)	4 (14)
gesamt	18	48	13	21	28

Tabelle 39: Effekte auf mukoide Stämme bei bestehender Kolonisation durch nonmukoide Stämme

Unter TOB kommen prozentual (27%) die meisten mukoiden Stämme neu hinzu. Unter Colistin findet sich dieses Ereignis nur in 6% der Fälle. Insgesamt besteht jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich positiver und negativer Effekte zwischen Colistin und Tobramycin. Trotzdem lässt sich sagen, dass eine zusätzliche Besiedelung mit mukoiden Stämmen durch die Inhalation von Tobramycin nicht, oder wesentlich schlechter als durch Colistin, verhindert werden kann. CIP+COL ist die einzige Therapieform, die in diesem Fall signifikant ($p \leq 0,01$) mehr positive Effekte aufweist als die Kontrollgruppe.

6.1.2 Colistin

Bei der Frage nach der Wirksamkeit der Inhalation von Colistin ist vor allem der Vergleich mit den Ergebnissen aus den Kontrollepisoden von Bedeutung. 27% positive Effekte unter Inhalation von COL stehen 20% positiven Ereignissen in den Kontrollepisoden gegenüber, es besteht kein signifikanter Unterschied. Auch ist der Anteil an Eradikationen unter COL mit 16% nur geringfügig größer als der Anteil an Eradikationen von 11% in den Kontrollepisoden. Das Gleiche gilt für alle anderen Effekte. Allein aus diesen Beobachtungen muss die Wirksamkeit von inhalativ appliziertem Colistin (2 Mio. Einheiten pro Tag) in Frage gestellt werden. Hinzu kommen die Vergleiche mit den anderen untersuchten Therapieformen.

Unter der Kombinationstherapie CIP+COL finden sich höchst signifikant ($p \leq 0,001$) weniger negative Effekte als unter COL. Allerdings wurden unter dieser Therapie auch mit 20% (16 Stämme) fast ebenso viele Stämme neu akquiriert wie in den Episoden mit COL (24%). Denkbar ist aus diesem Grund, dass COL für den hohen Anteil an neuhinzugekommenen Stämmen unter der Kombinationstherapie verantwortlich ist. Dem gegenüber steht jedoch das im Vergleich zu den Episoden mit COL oder auch CIP seltene Vorkommen von Konzentrationszunahmen (6%) und konstant bleibender Konzentration (15%); der Anteil negativer Effekte unter CIP+COL lässt sich somit nicht allein auf das beteiligte Colistin zurückführen.

Im Vergleich mit der Inhalation von Tobramycin besteht prozentual ein erkennbarer Unterschied zu den Episoden mit COL, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Ein weiterer Aspekt in der Diskussion um die Wirksamkeit von Colistin ist der Zusammenhang zwischen der MHK und den Effekten auf *P.aeruginosa*. Bei allen Effekten besteht eine fast gleiche Verteilung der MHK-Werte; die meisten der nachgewiesenen *P.aeruginosa*-Stämme liegen im COL-sensitiven Bereich (DIN : < 4); trotz dieser Tatsache ergibt sich die dargestellte Verteilung mit 27% positiven und 73% negativen Effekten. So ist ein Zusammenhang zwischen MHK und Effekt nicht erkennbar, woraus man schließen könnte, dass die am Infektionsort wirkende oder durch die angewandte Inhalationsform erreichte Dosis zu gering ist. Dabei ist es unzulässig, die MHK-Werte nach DIN bzw. NCCLS bei inhalativen Applikationsformen des Stoffes zu Grunde zu legen. Die meisten der nachgewiesenen *P.aeruginosa*-Stämme liegen im MHK-Bereich zwischen 1 und 4 (Abb. 18, S. 32). Bei jeder MHK überwiegen die negativen Effekte. Eine Verschiebung der Breakpoints würde keine Veränderung der Effektivität bedeuten [54].

Auch die Effekte auf mukoide und nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme sind denjenigen aus der Kontrollgruppe sehr ähnlich. Weder die Effekte auf mukoide noch auf nonmukoide Stämme unterscheiden sich signifikant von den Ereignissen in den Kontrollepisoden. Und auch hier treten höchst signifikant ($p \leq 0,001$) häufiger positive Effekte unter CIP+COL als unter COL auf.

Aus dieser Diskussion muss gefolgert werden, dass Colistin in der in dieser Studie angewandten Form keine ausreichende Wirksamkeit zeigt. Ein Zusammenhang zwischen MHK und Effekt ist nicht erkennbar. Es bleibt offen, ob eine Optimierung der Effektivität durch eine Erhöhung der am Infektionsort erreichten Konzentration an Wirkstoff oder durch eine Erhöhung der eingesetzten Antibiotikadosis im Inhalator, erreicht werden kann. Die Möglichkeit einer Dosiserhöhung ist jedoch im Hinblick auf die Nebenwirkungen von Colistin eingeschränkt. Zwar sind systemische Nebenwirkungen im Allgemeinen unter Inhalation wesentlich geringer als unter systemischer Anwendung eines Arzneistoffes, es zeigen sich jedoch unter Colistin-Inhalation auch „lokale“ Nebenwirkungen, die das Absetzen der Therapie notwendig machen können, bzw. die Patienten-Compliance stark herabsetzen (s. 2.1.4).

6.2 *Staphylococcus aureus*

6.2.1 Tobramycin

Mit 57% überwiegen die negativen Effekte auf *S.aureus* unter Inhalation von TOB. Es besteht jedoch ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollepisoden – negative Effekte in 79% - und auch zu den Episoden mit COL-Inhalation (77% negative Effekte). Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass *S.aureus* resistent gegenüber Colistin ist, im Allgemeinen jedoch Tobramycin-sensitiv. Gleichzeitig ist der Anteil an Episoden, in denen *S.aureus* weder vor noch nach der Therapieepisode nachweisbar ist, unter TOB mit 63% geringer als in den Kontrollepisoden (70%) und auch geringer als in den Episoden mit Ciprofloxacin (85%) (Tab.38, S. 59). Im Vergleich zu den Kontrollepisoden besteht kein signifikanter Unterschied. Weniger deutlich als bei *P.aeruginosa* ist der Zusammenhang zwischen MHK und Effekt auf *S.aureus* obwohl auch hier ein Trend erkennbar ist. Die negativen Effekte überwiegen bei einer Kolonisation durch Stämme im MHK-Bereich zwischen 1 und >64 , die positiven Effekte bei einer Kolonisation durch Stämme im MHK-Bereich zwischen 0,13 und 0,5 (Abb.28-33, S. 43-45).

6.2.2 Colistin

S.aureus ist ein Colistin-resistentes Bakterium. Resistenzen bergen immer die Gefahr einer Selektion. In den hier untersuchten Episoden mit Inhalation von Colistin werden 26 (33%) *S.aureus*-Stämme neu akquiriert. Diese Zahl ließe sich allein auf die Wirkung von COL zurückführen, wären nicht in den Kontrollepisoden prozentual (30%) ebenso viele *S.aureus*-Stämme neuhinzugekommen. Insgesamt besteht kein signifikanter Unterschied zwischen COL und den Episoden ohne Antibiose im Bezug auf positive und negative Effekte. Unter CIP+COL werden prozentual (44%) mehr Stämme akquiriert als unter der COL-Monotherapie, auch hier besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Effekte. Es bleibt die Frage, ob Colistin für den hohen Anteil neuhinzugekommener Stämme unter CIP+COL verantwortlich ist. Ein Hinweis, der diese Annahme bestätigen würde ergibt sich aus der Betrachtung der *S.aureus*-freibleibenden Episoden. Hier ergeben sich nur unter der CIP-Monotherapie signifikant mehr freibleibende Episoden ($p \leq 0,001$) gegenüber Episoden mit neuhinzukommenden Stämmen als in der Kontrollgruppe. Alle anderen Therapieformen weisen keinen Unterschied zu den Kontrollepisoden auf. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob die Schäden an der Bronchialschleimhaut und im Lungengewebe, die durch eine Besiedelung mit *S.aureus* entstehen können, begünstigende Faktoren für eine zusätzliche oder folgende Infektion mit *P.aeruginosa* darstellen (s. 1.2.3). Danach würde die Inhalation von Colistin wie auch die Kombinationstherapie mit CIP+COL das Risiko einer nachfolgenden Kolonisation mit *P.aeruginosa* bergen.

6.3 *S.maltophilia* und *A.xylosoxydans*

Außer *S.aureus* und *P.aeruginosa* existieren andere Spezies, die bei CF-Patienten zwar wesentlich seltener auftreten aber dennoch nicht zu vernachlässigen sind. Dazu zählen unter anderem *Stenotrophomonas maltophilia* und *Achromobacter xylosoxydans*. In den hier untersuchten Episoden mit Inhalation von Colistin und Tobramycin sind diese Keime insgesamt nur selten nachweisbar (Tab.27-30, S. 49-50).

S.maltophilia ist TOB-resistent und das Überwiegen der negativen Effekte im Vergleich zu den Episoden mit COL-Inhalation ist signifikant. *A.xylosoxydans* untersteht in beiden Fällen häufiger negativen Effekten als positiven. Eine abschließende Beurteilung dieser Situation ist angesichts der geringen Zahlen jedoch nicht möglich.

7 Zusammenfassung

Eine wichtige Säule unter den Behandlungsstrategien der CF bildet die Therapie mit Antibiotika. Dabei wird sowohl die inhalative Applikationsform von Tobramycin und Colistin als auch die perorale Gabe von Ciprofloxacin eingesetzt, mit dem Ziel, einer Chronifizierung von Infektionen durch *P.aeruginosa* vorzubeugen, eine Stabilisierung eines Zustandes zu erreichen oder die Zeit zwischen den i.v.-Therapieepisoden zu überbrücken. Vorteile bei dieser Therapieform sieht man in einer Abnahme der Hospitalisation der Patienten und einer Verlängerung der Intervalle zwischen den i.v.-Therapieepisoden. Durch Inhalation wird eine höhere lokale Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes erreicht, die systemischen Nebenwirkungen sind geringer als bei peroraler oder parenteraler Applikation. Probleme stellen sich durch die Variablen, die sich aus Inhaliertechnik, Inhalierzeitpunkt und Inhaliergerät ergeben. Daneben besteht ein hoher Selektionsdruck durch die Monotherapie, der sich bei unzureichender Inhalationstechnik erhöht.

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 308 Therapieepisoden bei 71 Patienten der Universitäts-Kinderklinik und der Ruhrlandklinik, Essen, wird die Frage nach der Wirksamkeit der inhalativen Antibiotikatherapie aus mikrobiologischer Sicht erörtert. Die Gegenüberstellung positiver und negativer Therapieeffekte bildet dabei die Grundlage. Als positiv wird die Eradikation oder Konzentrationsabnahme eines Keims im Sputum gewertet, negativ ist die Konstanzhaltung, die Zunahme der Konzentration und das Neuaufreten von Keimen unter der Therapie. Aus mikrobiologischer Sicht weist nur die Kombination aus Ciprofloxacin und Colistin, die hier als Vergleichsgruppe den Gruppen mit inhalativer Therapie gegenübergestellt sein sollte, in fast allen Bereichen deutlich mehr positive als negative Effekte auf.

Insgesamt stellt sich die Wirkung von Tobramycin günstiger dar als diejenige von Colistin. Hier ist außerdem erkennbar, dass eine Optimierung der Therapie erreicht werden kann, indem ein gezielter Einsatz bei entsprechend definierten und geklärten Ausgangsbedingungen erfolgt:

- Einsatz von Tobramycin in einem frühen Krankheitsstadium
- bei jungen Patienten
- bei isolierter Besiedelung durch nonmukoide *P.aeruginosa*-Stämme
- Antibioogramm-gerechter Einsatz unter engmaschigen Sputumkontrollen
- Die Gabe von Tobramycin in höherer Dosierung (i.d.R. 300mg/d) scheint sich günstig auszuwirken [35, 48, 49].

Der Einsatz von Colistin in inhalativer Form erscheint problematisch. In jedem Fall dominieren die negativen Effekte, in keinem Fall besteht ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollepisoden. Andererseits weist die fehlende Korrelation zwischen MHK und Effekt darauf hin, dass die eingesetzte Dosis oder auch die Form der Applikation nicht zu einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration am Ort der Infektion führt, d.h. die Wirkung von inhalativ verabreichtem Colistin könnte eventuell durch eine Erhöhung der Dosis verbessert werden. Allerdings bleibt auch hier die generelle Resistenz von *S.aureus* gegenüber Colistin und das Risiko der Selektion. Insgesamt kann der Einsatz von Colistin in der hier untersuchten Form nicht befürwortet werden. Wesentlich effektiver, und aus mikrobiologischer Sicht der Monotherapie vorzuziehen, stellt sich, wie bereits erwähnt, die Kombinationstherapie aus Colistin und Ciprofloxacin dar.

Beim prophylaktischen Einsatz von Antibiotika ist das Risiko einer Superinfektion durch resistente Keime und deren Selektion zu beachten. Auf Grund der häufig dramatisch verlaufenden Infektionen durch *P.aeruginosa*, der Langzeitfolgen einer solchen Infektion und der häufigen Chronifizierung wird die CF jedoch als Indikationsbereich für eine Chemoprophylaxe gesehen. Ein „prophylaktischer“ Effekt hinsichtlich einer Kolonisation durch *P.aeruginosa* zeichnet sich weder in den Episoden mit Tobramycin-Inhalation noch mit Colistin-Inhalation ab. Bei beiden Therapieformen besteht kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollepisoden. Hinzu kommt ein hoher Prozentsatz an Episoden, in denen *S.aureus* neu akquiriert wird. Abschließend lässt sich sagen, dass ein prophylaktischer Einsatz von Tobramycin und Colistin nicht sinnvoll erscheint. Ein therapeutischer Einsatz von Tobramycin kann jedoch, unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien, befürwortet werden.

8 Literatur

- [1] **Baker N, C. Svanborg-Edén**, Ohio, USA and Göteborg, Sveden, Role of Alginate in the Adherence of *P.aeruginosa*, In: Høiby N, Pedersen SS, Shand GH, Döring G, Holder IA (eds): *Pseudomonas aeruginosa* Infection, Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1989, vol 42, pp 72-79
- [2] **Baquero F, Alvarez ME, Cantón R**; Bacteriologic diagnosis of respiratory tract infection. Clin Microbiol Infect. 1996 Jun; 1 Suppl.2:S10-S15
- [3] **Bauernfeind A et al.**, Max von Pettenkofer-Institute, Munich, Germany, New and potential pathogens, 6th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy Infectious Diseases, Istanbul, 1999; Abstract No.S21
- [4] **Bauernfeind A, Bertele RM, Harms K, Hörl G, et al**; 1987. Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. Infection 15:270-277
- [5] **Bauernfeind A, Przyklenk B**, Microbiological Background for Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Vaccination in Cystic Fibrosis, Behring Inst. Mitt., No.98,256-261 (1997)
- [6] **Bauernfeind A**, Antimikrobielle Chemotherapie, IN: Medizinische Mikrobiologie, 8.Auflage 2001, Urban und Fischer Verlag, Hrsg.: Köhler W, Eggers H, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G
- [7] **Birnbaum H, Greenburg P, Finkelstein S, et al.** : Analysis of Hospitalization and IV Anti-pseudomonal Antibiotic Use in Cystic Fibrosis Patients on Tobramycin Solution for Inhalation; Presented at the twelfth Annual North America Cystic Fibrosis Conference, Oct. 15-18, 1998, Montreal, Canada
- [8] **Le Brun PP, de Boer AH, Mannes GP, de Fraiture DM, Brimicombe RW, et al.**, Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part2; Eur J Pharm Biopharm 2002 Jul; 54(1):25-32
- [9] **Cunningham S, Prasad A, Collyer L, Carr S, Lynn IB, Wallis C**. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis; Arch Dis Child 2001 May;84(5):432-3
- [10] **Dodd ME., Abott J., Maddison J., et al.**: Effect of tonicity of nebulized colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis, Thorax 1997 Jul;52(7):656-8
- [11] **Döring G**, Hygiene-Institut, Universität Tübingen: Polymorphonuclear Leukocyte Elastase: Ist Effects on the Pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Cystic Fibrosis; IN: Høiby N, Pedersen SS, Shand GH, Döring G, Holder IA (eds): *Pseudomonas aeruginosa* Infection, Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1989, vol 42, pp 169-176
- [12] **Fick RB., Baltimore RS., Squier SU., Reynolds HY.**: IgG proteolytic activity of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. J Infect Dis 151:589-598,1985
- [13] **Fick RB., Naegel GP., Squier SU., Wood RE., Gee JBL., Reynolds HY.**: Proteins in the cystic fibrosis respiratory tract: fragmental immunoglobulin-G opsonic antibody causing defective opsonophagocytosis, J Clin Invest 14:236-248.1994
- [14] **Fick RB., Robbins RA., Squier SV., et al.**: Complement activation in cystic fibrosis respiratory fluids: in vivo and in vitro generation of C5a and chemotactic activity. Pediatr Res, 1986 Dec 20 (12):1258-1268

- [15] **Fung-Tome J et al**; Ciprofloxacin-induced, low-level resistance to structurally unrelated antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Antimicrobiological Agents Chemotherapy, 1993 Jun;37 (6):1289-1296
- [16] **Gagnadoux F, Diot P, et al.**, Pulmonary deposition of colistin aerosols in cystic fibrosis. Comparison of an ultrasonic nebulizer and a pneumatic nebulizer. Rev Mal Respir 1996;13(1):55-60
- [17] **Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW.** Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis; Chest 2002 Jul;122(1):219-26
- [18] **Gilligan PH.** Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 1991 Jan; 4(1):35-51
- [19] **Gottschalk B,** Respiratory Aerosols, 1980, Proceeding of the first Australian Symposium on Aerosols in Medicine, Brisbane Sept. 25-26, 1980
- [20] **Govan JRW, Harris GS:** *Pseudomonas aeruginosa* and cystic fibrosis: unusual bacterial adaptation and pathogenesis. Microbiol Sci 1986; 3: 302-308
- [21] **Greenberg DP, Stutman HR,** (1990) Infection and immunity of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae*. IN: Cystic Fibrosis (Moss RB, Ed.), Humana Press, Totowa, New Jersey, pp 75-86
- [22] **Guggenbichler JP, Ellemunter H:** The role of antistaphylococcal antibiotics in cystic fibrosis. Fourth European Congress of Clinical Microbiology, Acropolis-Nice 1989, Abstract#217/0S11, 10 p.110
- [23] **Høiby N:** *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas cepacia*, and *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Chest 1988 Aug, 94 (2 suppl.), 97S-103S.
- [24] **Høiby N, Schiøtz PO:** Immune complex mediated tissue damage in the lungs of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Acta Paediatr Scand 1982; 301 (suppl): 63-73
- [25] **Høiby N,** MD. Department of Clinical Microbiology and Danish Cystic Fibrosis Centre, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark: Treatment strategies against *Pseudomonas aeruginosa* IN: PathoGenesis Limited Abstract book , Satellite Symposium, 10th June 1999
- [26] **Huang NN, Dogett RG,** Antibiotic Therapy of *Pseudomonas aeruginosa* –Infection in Patients with CF, Jacksonville, Texas, Academic Press, 1979, Chapter 14
- [27] **Huet F, Nivelon JL,** Aérosolthérapie et mucoviscidose: enquête nationale, Rev. Pneumol. Clin., 1997, 53, 91-97
- [28] **Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O:** Inflammatory and immune process in the human lung in health and disease. Evaluation by bronchial lavage. Am J Pathol 1979 Oct; 97 (1): 149-206
- [29] **Imundo L, Barasch J, Prince A, Al-Awquati Q.** Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface Proc Natl Acad Sci USA 1995 Mar28;92 (7):3019-23

- [30] **Jensen T et al.**, Department of Pediatrics, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection, J of Antimicrobial Chemotherapy, 1987, 19, 831-838
- [31] **Kharazmi A**, Dept. of Clinical Microbiol, Statens Seruminstitut, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; In: Høiby N, Pedersen SS, Shand GH, Döring G, Holder IA (eds): *Pseudomonas aeruginosa* Infection, Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1989, vol 42, pp 42-49
- [32] **Kuemmerle**, Klinische Pharmakologie, Ecomed Verlag, 4. Auflage, 1984, S.30ff
- [33] **Kuhn RJ, Wayne Sammelson, Williams DM**, PharmD, Pharmacologic Management of Airway Secretions in CF, UK, University of Kentucky College of Pharmacy, USA, 1995
- [34] **Kwong E, MacNeisch CF, Meisner D, et al.** The use of osmometry as a means of determining changes in drug concentration during jet nebulization. J Aerosol Med 1998;11:89-100
- [35] **Kylstra JW, Bowman CM, Meyer U, et al.**: An Age-stratified Analysis of Lung Function and Weight Gain in CF Patients Using Inhalaed Tobramycin, Presented at the European Cystic Fibrosis Conference, June 9-12, 1999, The Hague, The Netherlands
- [36] **Lam J, Chan R, Lam K, et al**; Production of mucoid microcolonies by *Pseudomonas aeruginosa* within infected lungs in cystic fibrosis. Infect Immun 1980; 28: 546-556
- [37] **Lorian V**, M.D., Editor, Antibiotics in Laboratory and Medicine, 3rd Ed. 1991, Williams & Williams, Baltimor
- [38] **Mandell, Douglas**, Bennett's, Principles and Practice of Infectious disease, 4th Ed., 1995, Churchill Livigstone, New York, USA
- [39] **Marks MI**, M.D., Memorial Children's Hospital, Long Beach, California USA, Staphylococcal Aspects of Cystic Fibrosis, In: Infection 18 (1990) No.1
- [40] **Mastella G, Madesani U, Rainisio M, Harms HK, et al**: Epidemiological survey of bacteria isolated from respiratory tract in european cystic fibrosis patients, on behalf of ERCF, in: XIIIth International Cystic Fibrosis Congress 2000, Stockholm, Sweden
- [41] **Morrison DC, Ulevitch RJ**: The effect of bacterial endotoxins on host mediation systems. Am J Pathol 1978; 93: 525-617
- [42] **Moss RB**: Cystic Fibrosis: Pathogenesis, Pulmonary Infection, and Treatment, State-of-the-art Clinical Article, Stanford University Medical Center, Stanford, California, 1995
- [43] **Niedermann, Sarosi, Glassroth**, Pseudomonal Infections of the Lung IN:Respiratory Infections, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1994
- [44] **Nikolaizik W.H., et al.**, Bronchial constriction after nebulized tobramycin preparations and saline in patients with cystic fibrosis, Eur J Pediatr (1996) 155:608-611
- [45] **Pier GB**, Boston, Mass., USA, Immunologic Properties of *P.aeruginosa* Mucoid Exopolysaccharide (Alginate), In: Høiby N, Pedersen SS, Shand GH, Döring G, Holder IA (eds): *Pseudomonas aeruginosa* Infection, Antibiot Chemother. Basel, Karger, 1989, vol 42, pp 80-87

- [46] **Quinton PM**: Viscosity versus composition in airway pathology [editorial and comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:6-7
- [47] **Ramphal R**, M.D., Associate Professor of Infectious Diseases, University of Florida School of Medicine, Gainesville, Florida, USA; The Role of Bacterial Adhesion in Cystic Fibrosis including the Staphylococcal Aspect, *IN:Infection* 18 (1990)No.1
- [48] **Ramsey BW et al.**, Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Intermittent administration of inhaled Tobramycin in patients with cystic fibrosis, for the cystic fibrosis Inhaled Tobramycin study group, Vol. 340, No. 1
- [49] **Ramsey BW, Schaeffler BL, Montgomery AB, et al.**: Survival and lung function during two years of treatment with Intermittent Tobramycin Solution for Inhalation in CF Patients, Presented at the European Cystic Fibrosis Conference, June 9-12, 1999, The Hague, The Netherlands
- [50] **Ratjen F**, Children's Hospital, University of Essen, Germany, Regimens for Antibiotic Treatment, 6th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy Infectious Diseases, Istanbul, 1999
- [51] **Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL**. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis; *J Clin Pharmacol* 2001 Jun;41(6):645-54
- [52] **Remmele W** (Hrsg.), *Pathologie 3*, Springerverlag, 2. Auflage 1997, S.340-344, 575
- [53] **Saiman L, Prince A**. *Pseudomonas aeruginosa* pili bind to asialo GM1 which is increased on the surface of cystic fibrosis epithelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1875-80
- [54] **Schülin T**, In vitro activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany, *J Antimicrobial Chemotherapy* 2002 Feb, 49 (2), 403-406
- [55] **Schwarzmann S, Boring JR III**: Antiphagocytic effect of slime from a mucoid strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1971; 3: 762-767
- [56] **Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL, Burns JL, Stapp JR, Clausen CR et al.** (1999). Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999 Dec, 43, 2877-80
- [57] **Sherbrock-Cox V, Russel NJ, Gacesa P**: The purification and chemical characterisation of the alginate present in extracellular material produced by mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Carbohydr Res* 1984 Dec, 15;135: 147-154
- [58] **Simon C, Stille W**, *Antibiotikatherapie*, Schattauer Verlag, 7. Auflage, 1989, S.152-170, S.209f
- [59] **Stephan U, Wiesemann HG**, *Pneumologie in Klinik und Praxis*, R. Ferlinz (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart, 1994; S.780-791
- [60] **Suter S, Schaad UB, Roux L, et al**: Granulocyte neutral proteases and *Pseudomonas aeruginosa* elastase as possible causes of airway damage in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1984 Apr; 149 (4): 523-531
- [61] **Tamm M, Eich C, Frei R, Gilgen S, Breitenbucher A, Mordasini C**. Inhaled Colistin in Cystic Fibrosis; *Schweiz Med Wochenschr* 2000 Sep 30;130(39):1366-72

- [62] **Ulrich M et al.**: Localisation of *Staphylococcus aureus* in infected airways of patients with cystic fibrosis and in a cell culture model of *S.aureus* adherence. Am J Respir Cell Mol Biol 1998 Jul; 19(1):83-91
- [63] **Venaille TJ, Ryan G, Robinson BW**, Epithelial cell damage is induced by neutrophil-derived, not pseudomonas-derived, proteases in cystic fibrosis sputum, Respir Med, 1998 Feb.; 92(2): 233-40
- [64] **Weber A, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith AL**. Tobramycin Serum Concentrations After Administration in Cystic Fibrosis, Am J Ther 1995 Feb;2(2):81-87
- [65] **Wellhöner**, Pharmakologie und Toxikologie, Springer-Verlag, 6.Auflage 1997, S.439f
- [66] **Williams RJ, Govan JRW**: Pyocine typing of mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from children with cystic fibrosis. J Med Microbiol 1973; 6: 409-412
- [67] **Woods DE, Iglewsky BH**: Toxins of *Pseudomonas aeruginosa*. New perspectives. Rev Infect Dis 1983 Sep-Oct, 5Suppl.4: S715-S712
- [68] **Yamagouchi H, Shiigai N, Mitsubayashi K, Oosika E, et al.**, Comparative studies of airway deposition of ^{99m}Tc-DTPA aerosol particles among four different nebulizers by pulmonary scintillation method. Aerugi 1997 Oct;46(10):1052-7
- [69] **Zayre Erturan**, Microbial dynamics in individuals and populations, Istanbul University Medical Faculty, Istanbul, Turkey, 6th Scientific Meeting of European Society of Chemotherapy Infectious Diseases, Istanbul, 1999
- [70] **National Committee for Clinical Laboratory Standards**. (2000). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically-Fifth Edition: Approved Standard M7-A5, M100-S8.NCCLS, Wayne, PA.
- [71] **Deutsches Institut für Normierung e.V.** (2000). Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern (außer Mykobakterien) gegen Chemotherapeutika. DIN.58940. Berlin, Beuth-Verlag.

9 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Abbildungen

Abbildung 1: Altersabhängige Prävalenz von Begleiterregern	12
Abbildung 2: Verteilung der Therapieepisoden nach Altersklassen	21
Abbildung 3: Effekte auf <i>P.aeruginosa</i> unter TOB	25
Abbildung 4: MHK der eradizierten <i>P.aeruginosa</i> -Stämme.....	26
Abbildung 5: MHK der <i>P.aeruginosa</i> -Stämme, deren Konzentration unter TOB abnimmt.....	26
Abbildung 6: MHK der Stämme, deren Konzentration konstant bleibt.....	27
Abbildung 7: MHK der Stämme, deren Konzentration ansteigt.....	27
Abbildung 8: MHK der Stämme, die unter TOB neu hinzukommen.....	27
Abbildung 9: Positive und negative Effekte auf <i>P.aeruginosa</i> unter TOB in Abhängigkeit von der MHK.....	28
Abbildung 10: nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme unter TOB.....	30
Abbildung 11: mukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme unter TOB.....	30
Abbildung 12: Effekte von COL auf <i>P.aeruginosa</i>	31
Abbildung 13: MHK der Stämme, die unter COL-Inhalation eradiziert werden.....	32
Abbildung 14: MHK der Stämme, deren Konzentration unter COL-Inhalation abnimmt.....	32
Abbildung 15: MHK der Stämme, deren Konzentration unter COL-Inhalation konstant bleibt	33
Abbildung 16: MHK der Stämme, deren Konzentration unter COL-Inhalation ansteigt.....	33
Abbildung 17: MHK der Stämme, die unter COL-Inhalation neu hinzukommen	33
Abbildung 18: Positive und negative Effekte auf <i>P.aeruginosa</i> -Stämme in Abhängigkeit von der MHK	34
Abbildung 19: Effekte auf nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme in Abhängigkeit von der MHK	36
Abbildung 20: Effekte auf mukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme in Abhängigkeit von der MHK	36
Abbildung 21: Effekte von CIP auf <i>P.aeruginosa</i>	37
Abbildung 22: Effekte auf <i>P.aeruginosa</i> -Stämme in Abhängigkeit von der CIP-Empfindlichkeit.....	38
Abbildung 23: CIP-Sensibilität nonmukoider Stämme.....	39
Abbildung 24: CIP-Sensibilität mukoider Stämme.....	39
Abbildung 25: Effekte von CIP+COL auf <i>P.aeruginosa</i>	40
Abbildung 26: Konzentrationsänderungen von <i>P.aeruginosa</i> in Episoden ohne Antibiose	42
Abbildung 27: Effekte von TOB auf <i>S.aureus</i>	44
Abbildung 28: MHK der Stämme, die unter TOB-Inhalation eradiziert werden.....	45
Abbildung 29: MHK der Stämme, deren Konzentration unter TOB-Inhalation abnimmt.....	45
Abbildung 30: MHK der Stämme, deren Konzentration unter TOB-Inhalation konstant bleibt	45
Abbildung 31: MHK der Stämme, deren Konzentration unter TOB-Inhalation ansteigt.....	46
Abbildung 32: TOB-MHK der Stämme, die unter TOB-Inhalation neu hinzukommen.....	46
Abbildung 33: Positive und negative Effekte in Abhängigkeit von der MHK.....	47
Abbildung 34: Effekte von COL auf <i>S.aureus</i>	48
Abbildung 35: Effekte von CIP+COL auf <i>S.aureus</i>	49
Abbildung 36: Konzentrationsänderung von <i>S.aureus</i> in Episoden ohne Antibiose.....	50
Abbildung 37: Eradikation von <i>P.aeruginosa</i> im Vergleich.....	54
Abbildung 38: Neuhinzukommende <i>P.aeruginosa</i> -Stämme im Vergleich.....	54
Abbildung 39: Konzentrationsabnahme von <i>P.aeruginosa</i> im Vergleich.....	55
Abbildung 40: Konstanthaltung der Konzentration von <i>P.aeruginosa</i> im Vergleich	55
Abbildung 41: Konzentrationsanstieg von <i>P.aeruginosa</i> im Vergleich.....	56
Abbildung 42: Eradikation von <i>S.aureus</i> im Vergleich	59
Abbildung 43: Neuhinzukommen von <i>S.aureus</i> -Stämmen im Vergleich	59
Abbildung 44: Konzentrationsabnahme von <i>S.aureus</i> im Vergleich	60
Abbildung 45: Konstanthaltung der Konzentration von <i>S.aureus</i> im Vergleich.....	60
Abbildung 46: Konzentrationsanstieg von <i>S.aureus</i> im Vergleich	61
Abbildung 47: Inzidenz mukoider und nonmukoider <i>P.aeruginosa</i> -Stämme.....	63

Tabellen

Tabelle 1: Nachweishäufigkeiten verschiedener Erreger bei CF-Patienten	10
Tabelle 2: Erregerspektrum, Essen.....	11
Tabelle 3: Indikationsbereiche der Applikationsformen	15
Tabelle 4: Patientengut der Studie.....	21
Tabelle 5: prozentuale Verteilung der untersuchten Therapieepisoden nach Altersklassen	21
Tabelle 6: MHK-Grenzwerte DIN 58940 [71]/ NCCLS M100-S7 [70]	24
Tabelle 7: <i>P.aeruginosa</i> unter TOB.....	25
Tabelle 8: Nonmukoide Stämme unter TOB.....	28
Tabelle 9: Mukoide Stämme unter TOB	29
Tabelle 10: Effekte auf isoliert auftretende nonmukoide Stämme.....	29
Tabelle 11: <i>P.aeruginosa</i> unter COL	31
Tabelle 12: Nonmukoide Stämme unter COL.....	35
Tabelle 13: Mukoide Stämme unter COL	35
Tabelle 14: <i>P.aeruginosa</i> unter CIP	37
Tabelle 15: Nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme unter CIP.....	38
Tabelle 16: Mukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme unter CIP	39
Tabelle 17: <i>P.aeruginosa</i> unter CIP+COL.....	40
Tabelle 18: Nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme unter CIP+COL.....	41
Tabelle 19: Mukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme unter CIP+COL	41
Tabelle 20: <i>P.aeruginosa</i> in antibiotikafreien Episoden	42
Tabelle 21: Nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme in Episoden ohne Antibiose.....	43
Tabelle 22: Mukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme in Episoden ohne Antibiose	43
Tabelle 23: <i>S.aureus</i> unter TOB.....	44
Tabelle 24: <i>S.aureus</i> unter COL.....	47
Tabelle 25: <i>S.aureus</i> unter COL.....	49
Tabelle 26: <i>S.aureus</i> in antibiotikafreien Episoden.....	50
Tabelle 27: Erregerspektrum nach TOB-Inhalation	51
Tabelle 28: Effekte auf TOB-resistente Spezies	51
Tabelle 29: Erregerspektrum nach COL-Inhalation	52
Tabelle 30: Effekte auf Begleiterreger unter COL.....	52
Tabelle 31: Positive und negative Effekte auf <i>P.aeruginosa</i> im Vergleich.....	53
Tabelle 32: „Eradikation“ und „Neu“ im Vergleich	53
Tabelle 33: <i>P.aeruginosa</i> -freibleibende Episoden.....	56
Tabelle 34: Effekte auf mukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	57
Tabelle 35: Effekte auf nonmukoide <i>P.aeruginosa</i> -Stämme	57
Tabelle 36: Positive und negative Effekte auf <i>S.aureus</i> im Vergleich.....	58
Tabelle 37: „Eradikation“ und „Neu“ im Vergleich der Therapieformen.....	58
Tabelle 38: <i>S.aureus</i> -freibleibende Episoden.....	61
Tabelle 39: Effekte auf mukoide Stämme bei bestehender Kolonisation durch nonmukoide Stämme	64

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Stefanie Huber
Geburtsdatum: 7.10.1975
Geburtsort: München
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1982-1986 Grundschole an der Schwindstraße, München
1986-1988 Luisengymnasium, München
1988-1995 Bodenseegymnasium, Lindau
1995 Abitur

Studium

1995-1997 Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
1997-2002 Humanmedizin an der Ludwig Maximilians Universität, München
06/2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07/2004 Approbation

Praktisches Jahr

1. Tertial Innere Medizin, Endokrinologie, akad.
Lehrkrankenhaus München Schwabing
Chefarzt: Prof. Dr. E. Standl

2. Tertial Chirurgie, Centre Hospitalier Universitaire Dijon,
Hôpital du Bocage
Chefarzt: Prof. J.-P. Favre

3. Tertial Gynäkologie und Geburtshilfe, LMU München,
Klinikum Innenstadt, I. Frauenklinik
Chefarzt: Prof. Dr. G. Kindermann

AiP

01/2003-06/2004 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum
Starnberg bei Prof. Dr. med. Ch. Anthuber