

Abschlussbericht

1 Titel der Studie	Nasale Inhalation von Colistin mit dem Pari Sinus-Vernebler bei Patienten mit Mukoviszidose und Pseudomonasnachweis im Nasen-Nasennebenhöhlenbereich Offene, bizenrtische, prospektive klinische Pilotstudie (Vergleich mit historischer Kontrollgruppe)
Prüfpräparat:	Colistimethat-Natrium, 80 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler (Colistin CF, Zul.-Nr.: 6728664.00.00)
Indikation:	Mukoviszidose
Name des Sponsors:	Universitätsklinikum Jena
Kurztitel der klinischen Studie:	colistin nasal CF pilot
Phase der Studie:	II
Prüfärzte:	PD Dr. Jochen Mainz, Dr. Christian Dopfer PD Dr. J. Riethmüller, Dr. V. Icheva Dr. Heuer, Dr. Runge, Dr. Sextro
Studienzentren:	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena Universitäts-Kinderklinik Tübingen Kinder- und Jugendärztliche Gemeinschaftspraxis CF-Zentrum Altona
Studienbeginn (First Patient in):	21.01.2010
Studienende (Last Patient out):	19.04.2012
Leiter der Studie:	PD Dr. Jochen G. Mainz
Verantwortlich für Bericht	PD Dr. Jochen G. Mainz Telefon: 03641-938425 Fax: 03641-938314
Datum des Studienberichts:	18.04.2013
Dieser Studienbericht wurde nach GCP abgefasst	

2 Synopsis

Studiencode	colistin nasal CF pilot
EudraCT-Nummer	2008-007877-19
Titel der Studie	Nasale Inhalation von Colistin mit dem Pari Sinus-Vernebler bei Patienten mit Mukoviszidose und Pseudomonasnachweis im Nasen-Nasennebenhöhlenbereich
Studiendesign	Pilotstudie: offene, bizenrische, prospektive klinische Studie der Phase II
Geplante Patientenzahl	Pilotstudie: 10 bis 14 Patienten mit Mukoviszidose und Pseudomonasnachweis in der Nase / Nasennebenhöhlen
Fallzahlberechnung	Die Pilotstudie liefert Schätzungen für die Verteilung des primären Zielparameters und zur Auswahl des primären Zielparameters. <i>Diese Schätzungen dienen als Basis der Fallzahlberechnung einer möglichen Hauptstudie</i>
Studiendauer	Geplanter Studienbeginn: 03.2009 Geplante Studiengesamtdauer: 18 Monate Studiendauer (klinischer Teil) / Patient: 60 Tage
Fragestellung	1. Eradikation / Keimzahlreduktion <i>P. aeruginosa</i> aus Material, das gewonnen wurde mittels: 1.a nasaler Lavage 1.b endoskopisch gewonnenem Abstrich am Ostium des Sin. max. 2. Arzneimittelsicherheit / Verträglichkeit 3. Fallzahlberechnung für eine mögliche anschließende Hauptstudie 4. Beeinflussung der HNO-Symptomatik durch nasale Antibiotika-Inhalation 5. Machbarkeit (feasibility) der nasalen Inhalation von Colistin im Patientenkollektiv.
Primäres Zielkriterium	Senkung der <i>P. aeruginosa</i> - Keimzahl- Klassifizierung in nasaler Lavage und im endoskopisch gesteuerten Abstrich am Ostium des Sinus maxillaris
Sekundäre Zielkriterien	1. Arzneimittelsicherheit Colistin nasal 2. Schleimhautverträglichkeit 3. Verbesserung des subjektiven Symptomenscores SNOT-20 GAV adapt CF / Patiententagebuch 4. Nachweis von <i>P. aeruginosa</i> im Sputum / Rachenabstrich 5. Genotypisierung von <i>P. aeruginosa</i> 6. Rhinoskopie-Befund (Polypengröße, Schleimhaut, Sekret) 7. Rhinomanometrie (nur bei Pilotstudie) 8. Zytologie, Zytokine in der nasalen Lavage 9. Inzidenz rhinosinusitischer und pulmonaler Exazerbationen
Einschlusskriterien	1. Gesicherte Mukoviszidose (3 positive Schweißtests und / oder genetische Diagnosesicherung)

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Nachweis von <i>P. aeruginosa</i> in nasaler Lavage (Kultur) bei chronischer <i>P. aeruginosa</i> Besiedlung der Lunge (ab Tag – 28) 3. Es liegt eine vom Patienten und/ oder von den Eltern unterschriebene Einverständniserklärung vor. 4. Patientenalter ab 6 Jahre. 5. Mitarbeitsfähigkeit für die nasale Inhalation mit dem Pari Sinus und die Durchführung nasaler Lavagen muss gegeben werden. 6. bei gebärfähigen Frauen: effektive Methode der Kontrazeption während der gesamten Studiendauer (Methoden mit einer Ausfallsrate von unter 1 % (z.B. Spirale, Monatsspritzen, kombinierte orale Kontrazeptiva, bestimmte Diaphragmen, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners.)
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kritischer Allgemeinzustand FEV1 < 30%, SaO2 < 93 % ohne O2-Substitution 2. HNO-Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss 3. Nasale Blutungszeichen 4. Trommelfellperforation 5. Exazerbation bei Einschluss, die eine neue pseudomonaswirksame systemische Antibiose notwendig macht 6. Fehlende Mitarbeitsfähigkeit (Nasale Lavage/ Rhinoskopie/ Inhalation) 7. Kontraindikationen und anamnestisch bekannte klinisch relevante Nebenwirkungen/Wechselwirkungen von Colistin oder des verwendeten Placebos 8. Patientin ist schwanger oder stillt 9. Der Patient nimmt an einer weiteren Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und 30 Tagen nach Studienende teil 10. Systemisch (oral oder intravenös) pseudomonaswirksame Antibiotikatherapie 14 Tage vor Einschluss oder im Verlauf der Studie
Prüfpräparat	Colistin (Colistin CF 1 x 1 Mio IE/d auf 3 ml), Applikation als nasale Inhalation vernebelt mit dem Pari-Sinus; Inhalationszeit: 4-5 Minuten in jeden Nasengang. Resultierende Dosierung ca. 1 ml in jeden Nasengang, 1 x /Tag. Bei nasaler Obstruktion vor Inhalation nasale Lavage mit 2 x 125 ml NaCl 0,9% und ggf. Alpha-Sympathomimetika. Dauer der Gabe: 28 Tage
Vergleichstherapie	<p>Keine Gabe einer Vergleichssubstanz. (Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe aus der Studie „Nasale Inhalation von Tobramycin mit dem Pari Sinus-Vernebler bei Patienten mit Mukoviszidose und Pseudomonasnachweis im Nasen- Nasennebenhöhlenbereich“, EudraCT-Nummer: 2008-000164-17.</p> <p>In dieser historischen Gruppe: Nasale Inhalation mit Placebo (3 ml physiologische Kochsalzlösung), Applikationsart und -volumen wie Prüfpräparat, Dauer der Gabe 28 Tage)</p>

3 Inhaltsverzeichnis

1	Titel der Studie.....	1
2	Synopsis	2
3	Inhaltsverzeichnis	4
4	Abkürzungsverzeichnis	6
5	Ethik.....	7
6	Prüfer	8
7	Zusammenfassung des Berichtes.....	11
8	Hintergrund/Einleitung	12
8.1	Antibiotika.....	13
8.2	Bisherige Publikationen zu inhaliertem Colistin bei CF-Rhinosinusitis.....	15
8.3	Deposition von Aerosol in den Nasennebenhöhlen	16
9	Studienziele	18
9.1	Hypothese.....	18
9.2	Primäres Ziel	18
9.3	Sekundäre Zielkriterien	18
10	Studie.....	19
10.1	Design.....	19
10.2	Diskussion zum Stellenwert der Studie.....	20
10.3	Studienpopulation.....	20
10.3.1	Einschlusskriterien	20
10.3.2	Ausschlusskriterien	21
10.4	Behandlung.....	22
10.4.1	Prüfmedikament	22
10.4.2	Vergleichsgruppe	22
10.4.3	Wahl der Dosierung in der Studie	23
10.4.4	Wahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden einzelnen Patienten	23

10.4.5	zulässige und nicht zulässige Begleitmedikation	23
10.4.6	Mitarbeit der Patienten (treatment compliance)	24
10.5	Untersuchungen und Zeitplan der Studie	24
10.5.1	Flowchart.....	24
10.5.2	Untersuchungen und Anwendungen	26
10.6	Qualität der Daten	30
10.7	Statistische Analyse.....	30
11	Studienpatienten	32
11.1	Patientenanzahl.....	32
11.2	Protokollverletzungen und -abweichungen	33
11.3	Beurteilung der Wirksamkeit	33
11.3.1	Einfluss von Colistin auf den Sino-Nasal-Outcome-Test (SNOT)	37
12	Safety.....	38
13	Diskussion und Schlussfolgerungen	39
14	Anhänge	40
14.1	Protokoll	40
14.2	Statistischer Bericht (englisch).....	40
14.3	Case report form und Patienten-/Elterninformation	40
14.4	Liste der verantwortlichen Ärzte inkl. kurzer Lebenslauf.....	40
14.5	Liste der Unerwarteten Ereignisse	40
15	Erklärung	41

4 Abkürzungsverzeichnis

AE/UE	Adverse event = unerwünschtes Ereignis
CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
CRF	Case Report Form (Datenerhebungsbogen)
DBPC	Double blind placebo controlled
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESS	Endoscopic sinus surgery
FEF	Forced Expiratory Flow
FEV1	Einsekunden-Kapazität
ITT	Intent-to-Treat, Auswertepopulation
MEF 25	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der forcierten VC
MW	Mittelwert
NL	Nasale Lavage
NNH	Nasennebenhöhlen
Pa	Pascal
<i>P. aeruginosa</i> / <i>P. a.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PC	Placebo-kontrolliert (controlled)
PPS	Per-Protocol Set, Auswertepopulation
OAW	Obere Atemwege
<i>S. aureus</i> / <i>S. a.</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>
SD	Standardabweichung
SNOT	Sino-nasal-outcome-Test
SAE/SUE	Serious adverse event = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UAW	Untere Atemwege
UE	siehe AE/UE
V	Visite
VC	Vitalkapazität

5 Ethik

- 5.1. Der Prüfplan der Pilotstudie wurde den Ethikkommissionen der Friedrich-Schiller-Universität Jena, der Universität Tübingen und der Ärztekammer Hamburg vorgelegt und von ihnen genehmigt.
- 5.2. Die Deklaration von Helsinki wurde auf die klinische Prüfung angewandt, ebenso die gute klinische Praxis (GCP) für die klinische Prüfung von Arzneimitteln der Europäischen Gemeinschaft in der aktuellen Version. Es handelte sich um eine wissenschaftliche klinische Studie, das Arzneimittelgesetz (AMG) § 40 fand unter Berücksichtigung von § 42 uneingeschränkte Anwendung.
- 5.3. Die Mukoviszidosepatienten unserer Klinik wurden auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht. Soweit alle Kriterien zutrafen, wurden sie über die Studie informiert und spätestens vor Beginn der Untersuchungen zum Tag 1 in die Studie eingeschlossen.

6 Prüfer

Leiter der klinischen Prüfung (LKP) laut § 40 AMG der Studie

PD Dr. Jochen Mainz
Leiter des Mukoviszidosezentrums des Universitätsklinikums Jena
Kochstraße 2, 07740 Jena
Tel.: 03641 - 938 425
Fax: 03641 - 938 314
Email: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

Sponsor der klinischen Prüfung

Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße 18, 07743 Jena
Tel.: 03641 - 938 425
Fax: 03641 - 938 314
Email: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

Autoren der klinischen Prüfung

1. PD Dr. Jochen Mainz

Leiter des Mukoviszidosezentrums des Universitätsklinikums Jena,
Kochstraße 2, 07740 Jena

Tel.: 03641 - 938 425

Fax: 03641 - 938 314

Email: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

2. PD Dr. med. Joachim Riethmüller

Leiter des Studiensekretariates der Universitäts-Kinderklinik Tübingen,
Hoppe-Seyler-Str. 1, 72076 Tübingen

Tel.: 07071 - 298 1391

Fax: 07071 – 29 5804

Email: joachim.riethmueller@med.uni-tuebingen.de

3. PD Dr. med. Assen Koitschev

HNO-Klinik der Universität Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 5, 72076 Tübingen

Tel.: 07071 - 29 88 08 8

Fax: 07071 - 29 33 11

Email: assen.koitschev@med.uni-tuebingen.de

Studienkoordinatoren

Isabella Schiller

Universitätsklinikum Jena

Zentrum für klinische Studien

Salvador-Allende-Platz 29, 07747 Jena

Tel: 03641 – 93 96 654

Fax: 03641 – 93 99 969

Email: Isabella.Schiller@med.uni-jena.de

Claudia Schien, Katja Schädlich, Anika Nader

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena

Mukoviszidose-Zentrum

Kochstr. 2

Tel.: 03641-938334

Verantwortliche Biometriker

Dr. Ulrike Schumacher

Universitätsklinikum Jena

Zentrum für klinische Studien

Salvador-Allende-Platz 29, 07747 Jena

Tel: 03641 – 93 96 654

Fax: 03641 – 93 99 969

Email: Ulrike.Schumacher@med.uni-jena.de

Dr. Bärbel Wiedemann

TU Dresden, Medizinische Fakultät "Carl Gustav Carus"

Institut für Medizinische Informatik und Biometrie,

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Tel.: 0351 – 31 77 21 3

Fax: 0351 – 31 77 333 07

E-mail: wiedemann@imib.med.tu-dresden.de

7 Zusammenfassung des Berichtes

Die vorliegende offene, bizertrische, prospektive klinische Pilot-Studie mit historischer Kontrollgruppe bei Patienten mit Mukoviszidose und *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a.*) - Nachweis in der Nasalen Lavage (NL) diente der Evaluation der Prüfparameter und der Fallzahlberechnung für eine im Anschluss mögliche Haupt-Studie mit einer statistisch aussagekräftigen Patientenzahl sowie zur Erfassung der Verträglichkeit und Sicherheit des neuen Therapiekonzeptes.

Die möglicherweise folgende Haupt-Studie soll den Effekt einer nasalen Inhalationstherapie mit Colistin (Verum) zur Minderung der *Pseudomonas* (*P.*) *aeruginosa* Keimzahl in den oberen Atemwegen (OAW) beurteilen.

Über 28 Tage inhalierten die Patienten Colistin 1 x 1 Mio IE über den neuen Pari-Sinus-Vernebler. Nach Ende des Zyklus folgten eine Nachbeobachtungszeit ohne sinunasale Antibiotikainhalation über 28 Tage und eine Nachkontrolle am Tag 60 (+4).

Nach Auswertung der Daten von 10 Patienten, die Colistin sinunasal inhalierten, und einer historischen Kontrollgruppe von 3 Patienten, die in einer früheren Studie unseres Zentrums 28 Tage über den Pari-Sinus Placebo inhalierten, sind folgende Schlussfolgerungen zu ziehen:

1. Die nasale Inhalation von Colistin über den Pari-Sinus wird in der Regel sehr gut toleriert. Ein Kreatininanstieg als Zeichen einer renalen Schädigung wurde nicht beobachtet.
2. In der nasalen Lavage 3 Tage nach letzter sinunasaler Inhalation mit Colistin fanden wir bei 4/10 Patienten (40 %) eine Abnahme der *Pseudomonas*-Keimzahl in der nasalen Lavage, bei fünf Patienten (50 %) stieg sie an und bei einem (10 %) persistierte sie im gleichen Bereich. Eine Placebo-Inhalation bewirkte in der historischen Kontrollgruppe bei keinem Patienten eine Abnahme der *Pseudomonas*-Keimzahl 0/3 (0 %), während auch hier 1 Patient keine Veränderung zeigte und 2 der 3 Patienten (66,7 %) einen Anstieg aufwiesen. Eine statistische Signifikanz dieser Unterschiede wurde bei der kleinen Population der Pilotstudie nicht erreicht ($p=0,363$ für die Placebo-Gruppe bzw. $0,340$ für die Verum-Gruppe).

3. Im Vergleich zur placebobehandelten historischen Kontrollgruppe hat die sinunasale Inhalation von Colistin tendenziell einen positiven Effekt auf die allgemeine HNO-bezogene Lebensqualität im gesamt-SNOT-20 GAV adapt CF mit Abnahme um 6,2 Punkte (Placebo +7,4) sowie in den primären rhinologischen Symptomen mit Abnahme um 7,6 Punkte (Placebo -2,7). In der kleinen Pilotgruppe erreichten diese Änderungen jedoch keine statistische Signifikanz.

8 Hintergrund/Einleitung

Mukoviszidose (CF) ist die häufigste lebensbegrenzende Stoffwechselerkrankung in der kaukasischstämmigen Bevölkerung. Während die Grunderkrankung noch vor 50 Jahren in der Regel zum vorzeitigen Versterben im Vorschulalter führte, erreichen unsere Patienten durch die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten in Deutschland im Mittel 40,4 Lebensjahre¹. Durch eine autosomal rezessiv vererbte Störung von Chloridkanälen wird in allen exokrinen Drüsen zähes Sekret gebildet. Es resultiert eine Störung der Selbstreinigung, die auch zur Verlegung der Nasen- und Nasennebenhöhlengänge führt^{2,3,4}. Die Sekretretention ermöglicht eine bakterielle Besiedlung mit dem vordergründig für die progrediente lebensbegrenzende Lungenzerstörung verantwortlichen Problemkeim *P.aeruginosa*, einem wesentlichen Trigger der chronischen Inflammation⁵, mit dem schließlich etwa 80% der erwachsenen CF-Patienten dauerbesiedelt sind.

Nach Ergebnissen des renommierten CF-Zentrums in Kopenhagen und Studienergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe impliziert die Beteiligung der oberen Atemwege bei Mukoviszidose das Risiko einer primären Akquisition und einer Persistenz von Problemkeimen wie *P.aeruginosa* in diesem Atemwegssegment^{6,7,8}.

Babinski et al.⁹ zeigten anhand von zytologischen Markern der Nasenschleimhaut bei 126 CF Patienten im Alter von 4 Monaten bis 26 Jahren, dass nur 7,1% dieser Patienten keine klinischen oder zytologischen Zeichen einer Rhinosinusitis aufwiesen. Diese fast regelhafte Beteiligung der oberen Atemwege bei CF führt bei fast 100% der Patienten zur einer pathologischen Konfiguration der Nasen und Nasennebenhöhlen, wie Eggesbo

et al.^{10,11,12} in CT- und MRT-Untersuchungen von 180 CF Patienten und 79 Kontrollen zeigten.

CF-Patienten leiden an einer verlegten Nasenatmung, verstärkter Sekretbildung (u.a. postnasal drip), Riechstörungen (Oligo-Anosmie) und chronischen Schmerzen, die zu Schlafstörungen und erheblichen Einschränkung des Allgemeinbefindens und der Lebensqualität führen. Eine Reduktion des Geschmacksempfindens kann Ernährungsprobleme im Rahmen der meist vorherrschenden exokrinen Pankreasinsuffizienz verstärken.

Sinunasale Operationen erfolgen nach eigenen noch unveröffentlichten Daten bei 20-60% der CF-Patienten^{13,14}; mit zunehmendem Alter sind diese immer häufiger erforderlich. Aufgrund der fortbestehenden Grundproblematik kommt es zu einer erheblichen Rezidiv- und Re-Operationsrate mit bis zu 50 % nach 1,5 – 2 Jahren¹⁵. Zu beachten sind zusätzliche OP-Risiken durch die vorliegende Multiorgankrankheit. Insbesondere sind dies ein instabiler Allgemeinzustand durch fortgeschrittene Lungenschädigung und ein schlechter Ernährungszustand. Auch Gerinnungsstörungen im Rahmen der CF-assoziierten Leberschädigung sowie eine veränderte Anatomie im Rahmen der Grundkrankheit oder durch vorausgehende Operationen können bestehen. Vor diesem Hintergrund ist die bisher kaum erfolgte Evaluation konservativer Therapieoptionen für die CF-assoziierte Rhinosinusitis von besonderem Interesse.

8.1 Antibiotika

Die intensive Nutzung pseudomonaswirksamer Antibiotika ist eine zentrale Ursache für die dramatische Verbesserung der Lebenserwartung mit Mukoviszidose. Die Inhalationsbehandlung ermöglicht die direkte Applikation von Antibiotika in den Atemwegen mit geringer systemischer Toxizität. Colistin ist neben dem Aminoglykosid Tobramycin ein seit Jahrzehnten etabliertes Standard-Antibiotikum zur gezielten lokalen Therapie der *P. aeruginosa*-Besiedlung der Atemwege^{16,17}. Bei der Inhalation kommt es einerseits zu hohen Medikamentenkonzentrationen am Wirkort, im Gegensatz zur systemischen Gabe jedoch kaum zur Ausbildung relevanter Blutspiegel. Somit treten die

von einer systemischen Colistin-Gabe bekannten Nebenwirkungen, die vordergründig die Niere betreffen, bei bronchialer Inhalation in aller Regel nicht auf^{18,19,20}.

Colistin zur Inhalation ist für die Dauerbehandlung im Kindes- und Erwachsenenalter zugelassen. Weil gerade auch kleinere Kinder nicht zur gezielten Inhalation über den Mund fähig sind, erfolgt die Therapie in diesen Altersgruppen standardgemäß über eine den Mund und die Nase überschließende Gesichtsmaske (gerade sehr kleine Kinder atmen hiermit i.d.R. über die Nase). Umfangreiche Studienergebnisse belegen mit Evidenzklasse A, dass die inhalative antibiotische Dauerbehandlung der chronischen *P.aeruginosa*-Besiedlung der unteren Atemwege zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeitverlaufes und somit der Lebenserwartung führt. Auf dieser Grundlage ist die Antibiotikainhalation Standard in Konsens-Empfehlungen für die Dauerbehandlung von Mukoviszidosepatienten²¹.

Auch in der Therapie einer Keimbesiedlung der oberen Atemwege mit *P.aeruginosa* finden Tobramycin und Colistin Anwendung. Die von vielen als Standard übernommene aggressive Therapie der *P.aeruginosa*-Besiedlung der oberen Atemwege von CF-Patienten durch Davidson et al.²² (1995) sieht folgende Behandlung vor:

Die Engstellen im osteomeatalen Bereich der Nasengänge werden operativ erweitert. Im Anschluss an diese operative Behandlung erfolgen pulsatile Nasenspülungen mit hypotoner Saline über einen eingelegten Katheter. Der letzten Lavage-Fraktion werden zweimal täglich jeweils 20mg Tobramycin beigelegt, um das Wachstum von *P.aeruginosa* zu unterbinden.

Weitere Veröffentlichungen zu ähnlicher Behandlung liegen z.B. von Moss und King²³ vor, die zwei Gruppen von CF-Patienten verglichen, die mittels funktioneller endoskopischer Sinus-Chirurgie (functional endoscopic sinus surgery = FESS) mit und ohne anschließende antibiotische nasale Lavage behandelt wurden. Wie auch in einer Studie von Lewiston et al.²⁴ erfolgte nach Katheterisierung in Lokalanästhesie die Instillation von Tobramycin in der Kieferhöhle mit einem Spülkatheter über zehn Tage, dann folgten wöchentliche Spülungen über einen Zeitraum von ca. drei Wochen. Während 72% der Patienten ohne Antibiotika-Spülungen in den ersten 2 Jahren nach OP eine erneute Operation benötigten, war dies nur bei 22% der mit Antibiotika

behandelten Patienten notwendig. Allerdings wurden keine signifikanten Unterschiede in der Kolonisation durch *P. aeruginosa* gefunden.

Aktuell hat das CF Zentrum in Kopenhagen ein großes Projekt abgeschlossen, in dem über 100 CF Patienten an den Nasennebenhöhlen operiert wurden und im Anschluss an die operative Eröffnung der Nebenhöhlenostien über 6 Monate sinonasale Spülungen mit Colistin durchführten. Bemerkenswerterweise wird in dem Kopenhagener Protokoll täglich mit 3 Mio IE Colistin nasal gespült, das in 250 ml isotoner Saline gelöst wird. Daten zur Sicherheit dieser hochdosierten topischen Therapie beschränken sich auf die Erfahrungen dieses Zentrums.²⁵²⁶

8.2 Bisherige Publikationen zu inhaliertem Colistin bei CF-Rhinosinusitis

Für die inhalative Antibiotika-Therapie bei CF-Patienten mit Rhinosinusitis und *P. aeruginosa*-Besiedlung gibt es dagegen kaum randomisierte kontrollierte Studien²⁷. Einzelne Berichte zur nasalen Inhalation von Colistin^{28,29} [jml] erfolgten mit Systemen, die keine relevante Aerosol-Deposition in den Nasennebenhöhlen erzielen (s.u.).

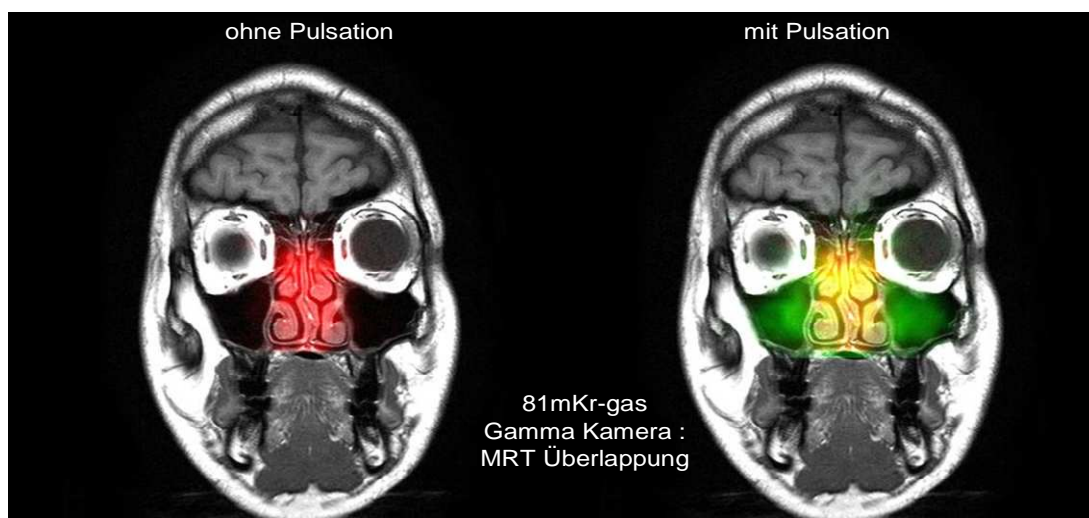
Kürzlich publizierten wir einen Case Report einer CF Patientin, die seit ihrer Lungentransplantation weiter in den Nasennebenhöhlen mit *P. aeruginosa* besiedelt ist, aber durch tägliche Inhalation von Colistin 1 x 1 MioIE seit inzwischen bald 5 Jahren pseudomonasfrei in der Transplantatlunge ist. Diese Therapie hat vermutlich zu ihrer stabilen Lungenfunktion beigetragen, ihr FEV1 liegt über die ganze Zeit konsistent um 100%. Es traten über den langen Zeitraum keine Unverträglichkeitsreaktionen auf.³⁰

Wie auch unser Fallbericht zur isolierten und persistenten Erstbesiedlung der oberen Atemwege mit *P. aeruginosa*, die nicht durch eine i.v.-Therapie, dann aber durch sinonasale Antibiotikainhalation langfristig eradiziert werden konnte³¹ unterstreichen diese Berichte die Notwendigkeit prospektiver kontrollierter Studien zur Sicherheit und Effektivität der inonasalen Antibiotikainhalation über den Pari Sinus.

8.3 Deposition von Aerosol in den Nasennebenhöhlen

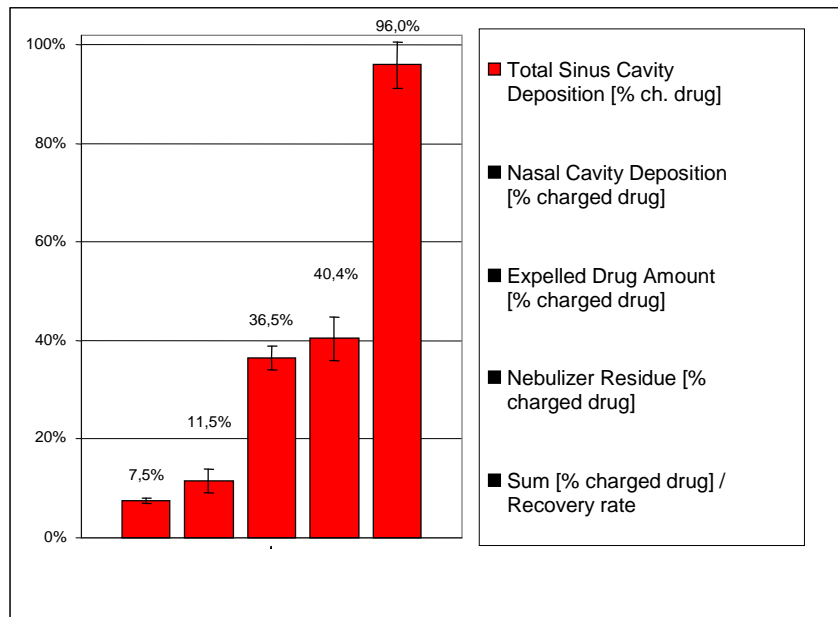
Insgesamt war die Deposition von inhalativen Medikamenten in verlegten Nasengängen und Nasennebenhöhlen (NNH) mit den verfügbaren Inhalationssystemen bisher kaum möglich. In diesem Sinne zeigten StMartin et al.³² an Kadaver-Studien, dass herkömmliche Aerosole in der Regel erst nach operativer Erweiterung der Nebenhöhlenostien in die NNH gelangen.

Der neue Pari-Sinus-Vernebler ermöglicht durch Überlagerung der Druckverneblung mit einer 44Hz-Frequenz die Deposition von Medikamenten in den Nasennebenhöhlen und macht eine effektive Inhalationstherapie zugänglich. Zur Verneblung des Medikamentes Pulmozyme (rekombinante DNase) in den Nasennebenhöhlen erfolgte eine in Vitro-Depositions-Analyse durch die Fa. Pari, Starnberg. Es wurde eine Deposition von 7,5% der vernebelten Dosis in den 6 untersuchten Nasennebenhöhlen nachgewiesen (siehe Grafik 1). Auch Sinus mit engen Zuführungsgängen und geringen Volumina wurden erreicht.



Grafik 1 In vitro Depositionsstudie in den oberen Atemwegen und Nasennebenhöhlen mit Pulmozyme (Fa. Pari, Starnberg)(1)

Inzwischen wurde die Deposition von vibrierenden Aerosolen in den Nasennebenhöhlen auch in vivo nachgewiesen(1, 2)^{33,34}.



Grafik 2 In vivo Depositionsstudie mit 81mKrypton Gas. (Überlagerung von Szintigraphie und MRT, adaptiert nach Möller et al.^{29,30})

Während die Sinus maxillaris ohne Vibration kaum erreicht wurden (links) gelingt die Deposition von 81mKrypton Gas in den Nasennebenhöhlen bei Überlagerung der Inhalation mit einer 44Hz-Frequenz (rechts).

2010 publizierten wir die Ergebnisse der Pulmozyme-Nasal-CF-Pilotstudie³⁵, bei der mit dem Pari-Sinus-Vernebler bei Mukoviszidosepatienten mit den klinischen Zeichen einer chronischen Rhinosinusitis im 'cross over design' über jeweils 4 Wochen Dornase alfa (Pulmozyme) und isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9%ig) sinunasal inhaliert wurde. Bereits im kleinen Kollektiv von nur 5 Patienten kam es zur signifikanten Minderung der sinunasalen Beschwerden im Sinonasal-outcome-Test 20 (SNOT-20) für Verum, aber nicht für Placebo (3). Diese Ergebnisse wurden inzwischen in die europäischen Consensusleitlinien für chronische Rhinosinusitis aufgenommen (EPOS 2012³⁶)³⁷ Die Ergebnisse der konsekutiven Hauptstudie mit 23 CF-Patienten, die deutlich höhere Signifikanzniveaus für Verum für den SNOT-20 erbrachten, aber auch einen signifikant positiven Effekt von Verum auf die Lungenfunktion zeigten, befinden sich derzeit im Publikationsprozess³⁸.

9 Studienziele

9.1 Hypothese

Das mit dem neuen Pari Sinus in den Nasengängen und den NNH deponierte Colistin führt zu einer Minderung der *P. aeruginosa*-Keimzahl in den oberen Atemwegen. Hiermit wird die chronische Inflammation der oberen Atemwege reduziert. Die Schleimhautschwellung und die Trigger zur Bildung nasaler Polypen werden gemindert, es kommt zu einer Verbesserung der Nasen- und Nasennebenhöhlenbelüftung und zu einer Verbesserung der Rheologie des Atemwegssekrets, welches effektiver mobilisiert werden kann. Eine Verminderung der sinunasalen Symptome im SNOT-20 GAV adapt CF mit Verbesserung der Lebensqualität ist zu erwarten.

9.2 Primäres Ziel

Die Pilotstudie liefert Schätzungen für die Verteilung des primären Zielparameters. Diese Schätzungen dienen als Basis der Fallzahlberechnung für eine mögliche Hauptstudie an einem größeren Kollektiv zur Klärung, ob die nasale Inhalation von Colistin mit dem Pari-Sinus-Vernebler eine signifikante Keimreduktion bzw. eine Eradikation von rhino-sinusoidalen *Pseudomonaden* bei Mukoviszidose ermöglicht.

Definition des primären Zielkriteriums der Pilotstudie:

Das primäre Zielkriterium der Pilotstudie ist die Senkung der *P. aeruginosa*-Keimzahl Klasse in der nasalen Lavage sowie im endoskopisch gesteuerten Abstrich am Ostium des Sinus maxillaris nach 28tägiger Therapiephase.

9.3 Sekundäre Zielkriterien

Als sekundäre Zielkriterien wurde die Arzneimittelsicherheit erfasst.

1. Arzneimittelsicherheit Colistin nasal
 - Kreatininspiegel im Serum
2. Schleimhautverträglichkeit (anamnestisch und endoskopisch)
3. Änderung des subjektiven Symptomenscores im SNOT-20³⁹ GAV adapt CF unter sinunasaler Inhalation von Colistin (oder Placebo)

4. Nachweis von *P. aeruginosa* im Sputum/Rachenabstrich
5. ein rhinoskopischer HNO-Befund wurde zur Beurteilung der Polypengröße und Schleimhautbeschaffenheit erhoben
6. Inzidenz rhinosinusitischer und pulmonaler Exazerbationen wurde im Rahmen des Adverse Event (AE) - Managements erfasst

10 Studie

10.1 Design

Es handelt sich um eine offene, bizenrische, prospektive klinische Pilot-Studie mit historischer Kontrollgruppe bei Patienten mit Mukoviszidose und Nachweis von *P. aeruginosa* in den oberen Atemwegen und chronischer *P. aeruginosa*-Besiedlung der unteren Atemwege.

10 CF Patienten mit bronchialer und sinonasaler Pseudomonasbesiedlung wurden in Jena und Hamburg in die Studie aufgenommen.

9 Patienten inhalierten über 28 Tage Colistin 1 x 1 Mio IE über den Pari Sinus.

Eine historische Kontrollgruppe von 3 Patienten inhalierte im Rahmen einer früheren Studie 28 Tage ein Placebo (Trägerlösung von Colistin ohne Wirkstoff).

Die Patienten wurden 2-3 Tage nach Ende der Inhalationsphasen im Prüfzentrum vorstellig, weil nasale Lavagen zur *P.a.*-Quantifizierung ohne keimhemmende Antibiotika erfolgen sollten.

Nach Ende des Zyklus folgten eine Nachbeobachtungszeit über 28 Tage und eine Nachkontrolle am Tag 60 (+4).

Die Studiendauer für einen Studien-Patienten betrug somit ca. 60 Tage (Details s. Prüfplan). Insgesamt fanden innerhalb der Studie 3 Visiten an den Untersuchungstagen Tag 1 (t1), Tag 30 (t2) und Tag 60 (t3) im Prüfzentrum statt.

10.2 Diskussion zum Stellenwert der Studie

Etwa 80% der erwachsenen Mukoviszidosepatienten sind dauerhaft pulmonal mit *P. aeruginosa* besiedelt. Dabei ist die chronische Infektion mit *P. aeruginosa* ein prognostisch sehr ungünstiger Faktor für den Langzeitverlauf mit Mukoviszidose. Nur durch sehr konsequente keimreduzierende Therapie kann die chronisch progrediente Destruktion im Rahmen der Pseudomonasbesiedlung gemindert werden. Diese erfolgte bisher im Sinne einer zielorientierten Behandlung nur für die unteren Atemwege. Die Keimbesiedlung der oAW wurde nur als Nebeneffekt einer systemischen Antibiotikatherapie behandelt. Die bei chronischer Pseudomonasbesiedlung der unteren Atemwege weithin als Standard akzeptierte inhalative Antibiotika-Dauertherapie erreicht bei allen Patienten, die standardgemäß über den Mund inhalieren die oAW nicht. Zusätzlich standen bisher keine Inhalationssysteme zur Verfügung, die eine Deposition von Aerosol in den Nasennebenhöhlen ermöglichen, einem speziellen Reservoir für die genannten Problemkeime. Unsere Pilotstudie zur nasalen Inhalation von Colistin® über den neuen, speziell zur Deposition von Aerosol in den Nasennebenhöhlen entwickelten Pari Sinus konnte diese Lücke schließen.

Bisher liegen nur Einzelfallberichte der sinonasalen Antibiotikainhalation bei Mukoviszidosepatienten mit nasaler Pseudomonasbesiedlung mit dem Pari Sinus vor⁴⁰⁴¹. Diese ersten Publikationen mit erfolgreicher out of label Behandlung der sinonasalen Problemkeimbesiedlung durch Antibiotikainhalation über den Pari Sinus unterstreichen die Notwendigkeit kontrollierter prospektiver Studien zur neuen Therapieoption. Die vorliegende Studie stellt eine erste Evaluation von Zielparametern und Untersuchungsmethoden dar, auf deren Basis Folgestudien aufgebaut werden können.

10.3 Studienpopulation

10.3.1 Einschlusskriterien

1. Gesicherte Mukoviszidose (3 positive Schweißtests und / oder genetische Diagnosesicherung)

2. Nachweis von *P. aeruginosa* in nasaler Lavage (Kultur) bei chronischer *P. aeruginosa* Besiedlung der Lunge (ab Tag – 28)
3. Es liegt eine vom Patienten und/ oder von den Eltern unterschriebene Einverständniserklärung vor.
4. Patientenalter ab 6 Jahre.
5. Mitarbeitsfähigkeit für die nasale Inhalation mit dem Pari Sinus und die Durchführung nasaler Lavagen muss gegeben werden.
6. bei gebärfähigen Frauen: effektive Methode der Kontrazeption während der gesamten Studiendauer (Methoden mit einer Ausfallsrate von unter 1 % (z.B. Spirale, Monatsspritzen, kombinierte orale Kontrazeptiva, bestimmte Diaphragmen, sexuelle Abstinenz oder Vasektomie des Partners.)

10.3.2 Ausschlusskriterien

1. Kritischer Allgemeinzustand
FEV₁ < 30%, SaO₂ < 93 % ohne O₂-Substitution
2. HNO-Operation innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss
3. Nasale Blutungszeichen
4. Trommelfellperforation
5. Exazerbation bei Einschluss, die eine neue pseudomonaswirksame systemische Antibiose notwendig macht
6. Fehlende Mitarbeitsfähigkeit (Nasale Lavage/ Rhinoskopie/ Inhalation)
7. Kontraindikationen und anamnestisch bekannte klinisch relevante Nebenwirkungen/Wechselwirkungen von Colistin oder des verwendeten Placebos
8. Patientin ist schwanger oder stillt
9. Der Patient nimmt an einer weiteren Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und 30 Tagen nach Studienende teil
10. Systemisch (oral oder intravenös) pseudomonaswirksame Antibiotikatherapie 14 Tage vor Einschluss oder im Verlauf der Studie

10.4 Behandlung

10.4.1 Prüfmedikament

Die Herstellung und der Versand der etikettierten Studienmedikation (gem. §5 der GCP-Verordnung) an die beteiligten Studienzentren erfolgte durch die Firma Forest (ehem. Gruenenthal). Jeder Patient erhielt für die 28-tägige nasale Inhalation 2 Kits à 14 Prüfpullen des Prüfmedikaments Colistin CF. Das Prüfmedikament wird mit 3 ml Flaschen mit Natriumchloridlösung geliefert, in der das Pulver aufgelöst wird vor Inhalation.

Die einzelnen Prüfpullen wurden mit Patientennummer und Chargennummer eindeutig etikettiert. Die etikettierten Prüfpullen wurden von Forest blockweise an die Prüfzentren in Jena, Tübingen und Hamburg versendet.

Die Lagerung in den einzelnen Zentren und der Versand zu den einzelnen Zentren konnten bei Raumtemperatur erfolgen.

Die nicht gebrauchte Prüfmedikation wurde durch die Apotheke des Universitätsklinikums Jena vernichtet. Die Rückgabe der verbrauchten Prüfmedikation wurde auf einem Rückgabeprotokoll dokumentiert.

10.4.2 Vergleichsgruppe

Eine direkte doppelblind-placebokontrollierte Vergleichstherapie war wegen dem Mangel eines verblindbaren Placebos für Colistin nicht möglich.

Als placebokontrollierte Vergleichsgruppe diente eine historische Kontrollgruppe aus unserer Studie „Nasale Inhalation von Tobramycin mit dem Pari Sinus-Vernebler bei Patienten mit Mukoviszidose und Pseudomonasnachweis im Nasen-Nasennebenhöhlenbereich“, EudraCT-Nummer: 2008-000164-17.

In dieser historischen Gruppe: Nasale Inhalation mit Placebo (3 ml physiologische Kochsalzlösung), Applikationsart und -volumen wie Prüfpräparat, Dauer der Gabe 28 Tage.

10.4.3 Wahl der Dosierung in der Studie

Für die bronchiale Inhalation mit Colistin bei CF Patienten mit Pseudomonasbesiedlung der Lunge ist die Inhalation von 2 x 1 bis 2 MioIE Colistin pro Tag etablierter Standard, seit inzwischen über zwei Jahrzehnten.

Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wählten wir die 1 x tägliche sinonasale Inhalation von 1 Mio Colistin über den Pari Sinus.

Gründe für diese Dosierung in der Pilotstudie waren folgende:

- Nach Studienergebnissen von Möller et al.⁴² werden Medikamente, die mit vibrierenden Aerosolen in die Nebenhöhlen vernebelt werden mit einer erheblichen Verzögerung eliminiert, v.a. auch gegenüber appliziertem Nasenspray, dass nur die unteren und mittleren Nasengänge erreicht.
- Die sinonasale Inhalation stellt eine zusätzliche Therapiemaßnahme dar, deren Aufwand wir limitieren wollten.

10.4.4 Wahl und Zeitpunkt der Dosierung für jeden einzelnen Patienten

Wie bei der bronchialen Inhalation bestand kein verbindlicher Zeitpunkt der Inhalation des Präparates. Die teilnehmenden Patienten sollten ihre sinonasalen Inhalationen während des Therapiezeitraumes zur gleichen Tageszeit durchführen.

10.4.5 zulässige und nicht zulässige Begleitmedikation

Alle für den Patienten medizinisch indizierten dauerhaft geführten Begleitmedikationen sind im Sinne der Studie zulässig und müssen im Abschnitt „Begleitmedikation“ aufgeführt werden. Wichtig ist, dass die Patienten im Studienzeitraum die Begleit-Dauermedikation konstant beibehalten. Das bedeutet, dass die eingeschlossenen Patienten keine on – off – Phasen der inhalativen Antibiotikainhalation erhalten sollen, wie teils mit 28 Tagen TOBI (Tobramycin 2 x 300 mg) verbreitet, alternierend mit 28 Tagen ohne inhalative Antibiose. Außerdem muss die pseudomonaswirksame Antibiotikainhalation über den Mund zumindest seit 28 Tagen vor Einschluss in die Studie als Dauertherapie erfolgen. Das gleiche Vorgehen betrifft eine Dauerbehandlung mit Zithromax, das hier nicht als pseudomonaswirksames Antibiotikum gewertet wird.

Bei der Auswahl der Begleitmedikation sollte auf Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fach-Information Colistin CF („besondere Warn-Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die

Anwendungen“ und „Wechselwirkungen“) geachtet werden. Ebenso ist beim Einschluss des Patienten in die Studie die wegen einer pulmonalen Exazerbation oder sonstigen bakteriellen Infektion neu angesetzte systemische Antibiotikatherapie Grund zum Ausschluss aus der Studienpopulation. Ausdrücklich muss betont werden, dass diese Einschränkung nicht zum Vorenthalten wichtiger Therapiemaßnahmen führen darf. Der Gebrauch von nasalen Alpha-Sympathomimetika wird vom Patienten täglich im Patiententagebuch notiert. Die diagnostische nasale Lavage und die Rhinomanometrie müssen immer ohne vorherige Alpha-Sympathomimetika-Therapie erfolgen. Wenn statt Tobramycin eine dauerhafte pseudomonaswirksame Inhalationstherapie mit Colistin über den Mund erfolgt, soll die Tagesdosis 2 x 1 Mio IE Colistin nicht überschreiten (maximal sind 6 Mio IE als tägliche Inhalationsdosis bei CF zugelassen).

10.4.6 Mitarbeit der Patienten (treatment compliance)

Die regelmäßige Einnahme der Studienmedikation wurde im Patiententagebuch geprüft und die leeren sowie vollen Medikamentenampullen wurden zurückgenommen, um die Einnahme zu objektivieren. „Medication event monitoring“ erfolgte nach GCP und ICH, unerwünschte Ereignisse (UE) wurden erfasst.

10.5 Untersuchungen und Zeitplan der Studie

10.5.1 Flowchart

Maßnahmen	Zeitpunkte Screening (max. -28d) vor Studien- beginn	t 1 Tag 1**	t 2 Nachbeo- achtung Tag 30 (+2)	t 3 Tag 60 (+4)
Screening	■			
Einschlusskriterien	■			
Ausschlusskriterien	■			
Demographische Daten	■			
Anamnesebogen	■			
OP-Anamnese	■			

Lebensqualitätsbogen (SNOT20 adapt CF)		■	■	■
Beobachtungsbeginn		■		
Untersuchungen				
Nasale Lavage Mikrobiologie (Kultur) Asservieren für Zytokinbestimmung	■	■	■	■
Rhinoskopie + Fotodokumentation		■	■	■
Rhinoskopisch gesteuerte MiBi-Aspirate am maxillären Ostium		■	■	■
Rhinomanometrie		■	■	■
Kreatinin-Serum		■	■	■
Studienmedikation		d1 – d28 Colistin	d30 – d58	
Dokumentation zusätzlicher Therapie		■		■
Alpha-Sympathomimetika-Bedarf		■		■
Sonstige Medikation		■		■
Unerwünschte Ereignisse		■		■
Schwere unerw. Ereignisse		■		■
Studienende				■
Vollständigkeitserklärung				■

- t1 nasale Inhalation mit Colistin (Rhinomanometrie vorher + nachher)
Tage 1 – 28: nasale Inhalation mit Colistin über 28 d
- t2 (Tag 30 +2): Vorstellungstermin im Zentrum
Tage 30-58: Nachbeobachtung
- t3 (Tag 60+4): Vorstellungstermin im Zentrum

10.5.2 Untersuchungen und Anwendungen

PARI-Sinus

Für die Therapie mit dem PARI SINUS gab es einige Einschränkungen, auf die in der Bedienungsanleitung des Gerätes hingewiesen wurde:

- Patienten, die auf die Therapie mit Unverträglichkeit oder Ablehnung reagieren, sollten die Therapie nicht durchführen
- Nach OP-Eingriffen und bei Mittelohrentzündungen ist vor Therapiebeginn ein Nutzen-Risiko-Abwägung für vibrierende Aerosole durch den Arzt erforderlich
- Die Therapie darf nicht bei verstopfter Nase durchgeführt werden. Vor Therapiebeginn sollte die Nase durchgängig gemacht werden (Nasendusche, abschwellende Mittel).

Eine formale altersbedingte Einschränkung der Anwendung gab es nicht. Die Anwendung war dort nicht möglich, wo der Patient aufgrund kognitiver, motorischer und/oder medizinischer Disposition nicht in der Lage ist, das Gaumensegel zu schließen, die Luft für den notwendigen Zeitraum (Intervalle von 6-10 Sekunden) anzuhalten und/oder die Inhalationstherapie über den notwendigen Zeitraum durchzuführen.

Des Weiteren waren die Hinweise in der Bedienungsanleitung zur sicheren Anwendung des Gerätes und zur hygienischen Wiederaufbereitung des Verneblers zu beachten.

Nasale Lavage

Bei der Durchführung der Nasalen Lavage verwendet man zwei Spritzen mit jeweils 10 ml handwarmer isotoner Kochsalzlösung (0,9 %). Es ist darauf zu achten, dass das Material durch Tröpfchen beim Sprechen, Niesen oder Husten nicht verunreinigt wird. Das Gaumensegel wird wie bei einer Nasenspülung durch Sprechen des Buchstaben „K“, bzw. weites Mund-Öffnen verschlossen. Der Kopf wird nach hinten und dabei zur spülenden Seite geneigt und der Inhalt einer Spritze (10 ml) langsam in den jeweiligen Nasengang gespritzt. Die Eingabe der Kochsalzlösung sollte nach Möglichkeit direkt hintereinander erfolgen, dabei muss das Gaumensegel weiterhin geschlossen bleiben, damit keine Flüssigkeit in den Rachen hinab läuft. Die Flüssigkeit soll ca. 10 Sekunden

lang in der Nase gehalten werden. Danach wird diese in den sauberen Becher oder sterile Nierenschale überführt, indem man den Kopf nach vorne neigt.

Nasale Lavagen wurden an allen Vorvisiten- und Visitentagen sowie vor Studienbeginn, um das Einschlusskriterium „positiver *Pseudomonas aeruginosa*-Befund“ zu bestätigen, gewonnen.

Das Nasalsekret (mind. 1,5 ml) wurde sofort ungekühlt ins zuständige Labor versendet.

Die Patienten wurden mit folgenden Hilfsmitteln zur Gewinnung der Nasalen Lavagen für Tag 1, 29 und 59 versorgt: Spritzen à 10 ml, Ampullen mit Kochsalzlösung 0,9 % (à 20 ml), Kanülen, Auffangbecher und Mikrobiologie-Probengefäße. Die Proben sollten ungekühlt und raumtemperiert am Visitentag ans Prüfbzentrum mitgebracht werden.

Sputum

Die Gewinnung des Sputums erfolgt entsprechend den allgemeinen CF-Standards an den Untersuchungstagen t1, t2 und t3 ohne vorhergehende Inhalation. Bei fehlender oder unzureichender Sputumproduktion wird als Methode 2. Wahl ein tiefer Rachenabstrich (gemäß den allgemeinen Standards) gewonnen.

Mikrobiologische Untersuchung

Nasale Lavage und Sputum bzw. Rachenabstrich jedes Patienten wurden im mikrobiologischen Labor auf den in der klinischen Bakteriologie üblichen Nährmedien für grampositive und gramnegative bakterielle Erreger sowie für Pilze aufgebracht. Dabei wurde für Sputum bzw. Rachenabstrich eine qualitative Untersuchung (Angabe der nachgewiesenen Spezies ohne Keimzahlbestimmung) durchgeführt, während die nasale Lavage einer qualitativen und im Hinblick auf *P. aeruginosa* einer quantitativen Untersuchung zugeführt wurde. Das bedeutet, dass 0,01 ml der Lavageflüssigkeit auf die verschiedenen Medien ausplattiert werden. Nach entsprechender Inkubation erfolgte die Ermittlung der Keimzahlen je ml von *P. aeruginosa* durch Zählung der

koloniebildenden Einheiten dieser beiden Spezies und Multiplikation mit dem Faktor 100.
Die Angabe der Keimzahlen je ml erfolgte in folgenden Bereichen:

- < 10^2 CFU / ml
- 10^3 CFU / ml
- 10^4 CFU / ml
- > 10^5 CFU / ml

Blutentnahme

Blutentnahmen erfolgten zur Bestimmung des Kreatinins im Serum am ersten Tag und am Ende jedes Behandlungszyklus' zu den Untersuchungsterminen t1 und t2. Hierzu wurde, entsprechend den allgemeinen Standards, 1 Li-Hep.-Gel-Monovette Blut (ca. 5 ml) entnommen.

Für die direkte Bestimmung von Colistin Serumspiegeln steht derzeit leider keine Methode zur Verfügung.

Rhinoskopie

Der klinische Befund der inneren Nase wurde mittels flexibler oder starrer Endoskopie , ggf. durch Applikation eines Lokalanästhetikums, erfasst. Eine "hohe Einlage" (Einlage von mit den genannten Nasentropfen getränkter Watte in den mittleren Nasengang) war ausdrücklich nicht vorgesehen. Die Beurteilung setzte die Identifikation der anatomischen Landmarken der mittleren und der unteren Nasenmuscheln voraus. Der mittlere Nasengang stellt den Raum zwischen Nasenseptum und mittlerer Nasenmuschel bis zum Ansatz der unteren Muschel dar. Der untere Nasengang ist der Raum zwischen der unteren Nasenmuschel und Nasenseptum bis zum Nasenboden. Für die seitengetrennte Beurteilung des Vorhandenseins und der Ausprägung einer möglichen Polyposis nasi wurde folgendes Staging definiert:

Stadium 0 – keine polypöse Schleimhaut um die mittlere Nasenmuschel vorhanden.

Stadium 1 – polypöse Schleimhaut auf den mittleren Nasengang begrenzt.

Stadium 2 – polypöse Schleimhaut in den unteren Nasengang vor gewachsen.

Stadium 3 – komplette Obturation der Nase durch Polypen.

Spirometrie

Die Lungenfunktion wurde mit dem Gerät Master Screen Body/Spirometrie der Fa. Viasys (Jaeger/Toennis) gemäß des gängigen wissenschaftlichen Standards (American Thoracic Society) durchgeführt.

Rhinomanometrie

Um die Durchgängigkeit der nasalen Atemwege sowohl objektiv als auch quantitativ zu erfassen, sollte bei jedem Patienten ohne Septumperforation oder Septumflattern eine aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR) durchgeführt werden. Dabei wurde der Differenzdruck Δp (Pascal) zwischen Naseneingang und Choane sowie der Flow (Fluss in ml/s, Volumenstrom, der in einer Sekunde durch den Querschnitt der Nase fließt) gemessen. Die Messung sollte am sitzenden Patienten nach Adaptierung an das Raumklima (nach 10 bis 15 Minuten) stattfinden. Nach Überprüfung auf luftdichten Verschluss der nicht zu messenden Nasenseite durch die Druckmesssonde und korrekten und festen Sitz der Gesichtsmaske wurden je Nasenseite fünf Mittelwertkurven (je Kurve etwa fünf gleichmäßige, ruhige Atemzüge) registriert, die möglichst deckungsgleich sein sollten. Ausreißer oder fehlerhafte Kurven (offener Mund, undichte Maske) wurden anschließend eliminiert und die verbleibenden Werte wiederum gemittelt. Erhoben wurden, bei einem Referenzdruck von 150 Pascal, entsprechend gültiger Bedienungsanleitung der jeweiligen Geräte vor Abschwellung der Schleimhaut mittels Alpha-mimetika, folgende Werte:

- inspiratorischer Flow seitengetreunt (in ml/s)
- inspiratorischer Widerstand seitengetreunt (in Pa/ml/s)
- inspiratorischer Gesamtflow (in ml/s)
- Seitenquotient (Flow der besseren durch Flow der schlechteren Nasenseite).

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden im Datenerfassungsbogen dokumentiert.

Für alle unerwünschten Ereignisse beurteilte der Prüfarzt den Schweregrad, die Intensität und den Zusammenhang mit der Prüfmedikation, dokumentierte den Beginn und das Ende sowie die getroffenen Gegenmaßnahmen und den Verlauf.

Die Prüfarzte meldeten alle SAEs (SUEs) und Schwangerschaften auf dem dafür vorgesehenen SAE Meldebogen innerhalb von 24 h an die Abteilung für Pharmacovigilance der InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH. InfectoPharm übernahm die Dokumentations- und Mitteilungspflichten gemäß § 13 Abs. 2 bis 4 GCP-V. InfectoPharm unterrichtete in Erfüllung dieser Aufgabe jeden bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR) innerhalb von 15 Tagen (bei tödlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen) die zuständigen Ethik-Kommissionen, die zuständige Bundesoberbehörde sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Haupt-Prüfer. IP stellte dem LKP auf Anforderung eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen und bei InfectoPharm eingegangenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen zur Verfügung, um diesem die Erstellung des Annual Safety Reports zu ermöglichen.

10.6 Qualität der Daten

- Datenüberprüfung durch einen zweiten und dritten Mitarbeiter
- Orientierung an geltenden Manuals / Standards
- automatische Plausibilitätsprüfung bei der Dateneingabe
- regelmäßiges Monitoring durch einen klinischen Monitor

10.7 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde die Software SAS 9.2 für Windows genutzt.

Für die Keimzahlen (*P. aeruginosa*) wurde ein Vergleich Baseline – Therapieende mittels Häufigkeitsübersicht erstellt. Für alle Keime wurde ein Übersichtslisting erstellt und eine zusammenfassende Häufigkeitsanalyse durchgeführt. Die Analyse wurde für die ITT Population durchgeführt.

Die Einzelergebnisse der SNOTs wurden nach Fragen gegliedert mit einer Häufigkeitstabelle analysiert. Die Summen-Scores wurden wie folgt berechnet:

Total Score: Summe der Fragen 1 - 20

Total Score mit Zusatzfragen: Summe der Fragen 1 – 20 und der Zusatzfragen 1+2

Primäre Nasale Symptome: Summe der Fragen 1 – 3, 5, 10; normiert auf 100

Sekundäre Rhinogene Symptome: Summe der Fragen 4, 6 – 9, 12; normiert auf 100

Generelle Lebensqualität: Summe der Fragen 11, 13 – 20; normiert auf 100

Die individuelle Änderung der Summenscores wurde als Differenz Visite 2 – Visite 1 berechnet. Die Summenscores sowie ihre individuelle Änderung wurden deskriptiv analysiert. Für die individuelle Änderung der einzelnen Summenscores wurden folgende Tests durchgeführt:

Zwei-Stichproben t-Test (Vergleich mit historischer Kontrolle)

Zwei-Stichproben t-Test (gepaarte Stichproben Visite 1 versus Visite 2)

Die Wahl des t-Tests erfolgte gemäß der Validierung des SNOT in Analogie zu Pynnonen et al⁴³. Diese Analyse wurde für die ITT sowie für die PP Population durchgeführt.

Bei der Interpretation der Tests ist zu berücksichtigen, dass insgesamt 20 Tests durchgeführt wurden. Die p-Werte sind mit entsprechender Vorsicht nur explorativ zu interpretieren. Ein p-Wert kleiner als $\alpha = 0.05$ wurde als Zeichen einer Tendenz gewertet.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse wurden in Übersichtslistings präsentiert.

Kreatinin wurde deskriptiv ausgewertet. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit von Abweichungen vom Normbereich analysiert.

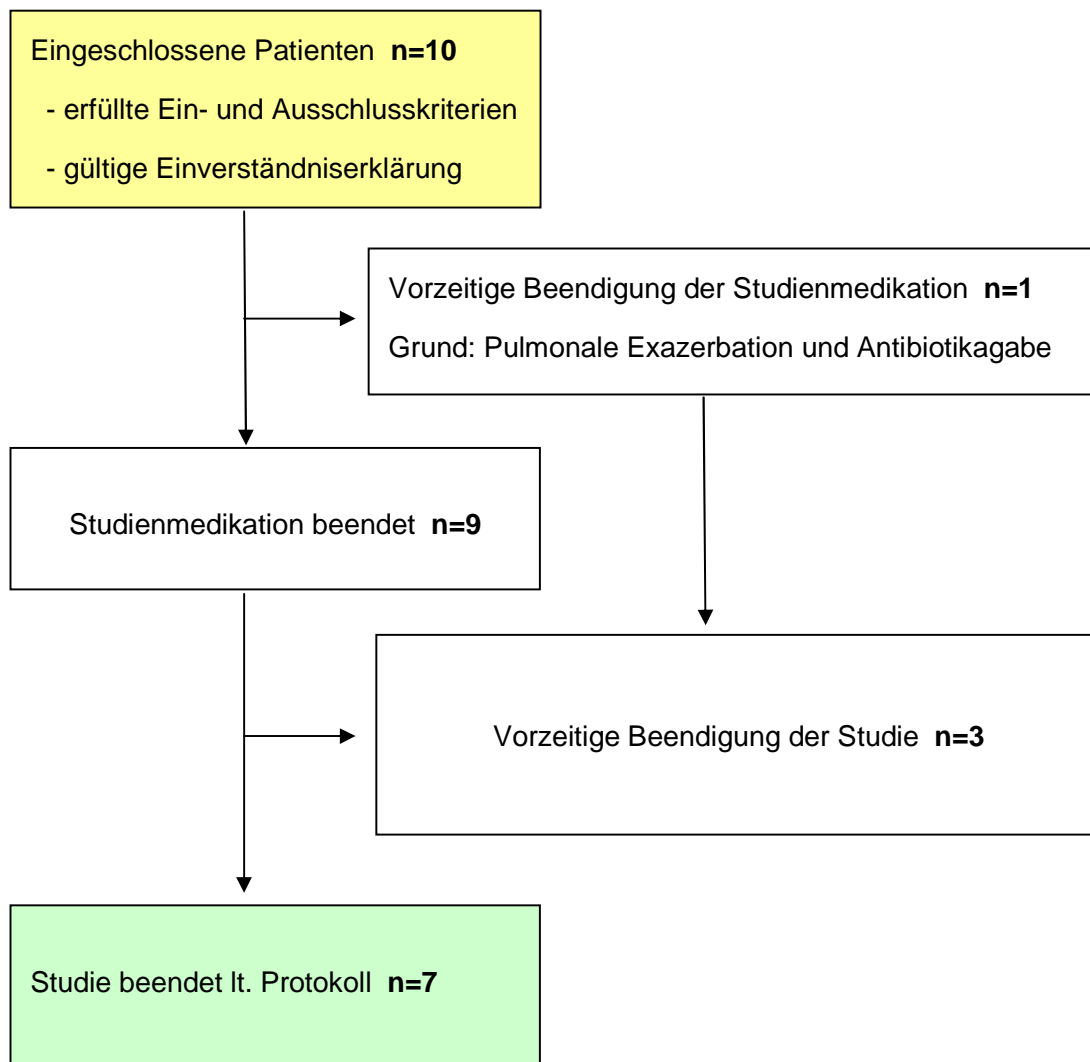
Das Intention-to-treat Kollektiv (ITT) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Colistin inhaliert haben. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird in der ITT Population vorgenommen.

Das Per-Protocol Kollektiv (PPS) umfasst alle Patienten, die die Studie ohne schwerwiegende Protokollverletzungen absolviert haben. Für ausgewählte Wirksamkeitsparameter erfolgt zusätzlich zur ITT Analyse eine Analyse über das PP-Kollektiv.

11 Studienpatienten

11.1 Patientenanzahl

Flowchart:



Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 10 Patienten (7 Patienten aus Jena und 3 Patienten aus Hamburg) mit chronischer *P.aeruginosa*-Besiedlung der Lunge und Nachweis des Problemkeims in der nasalen Lavage eingeschlossen. Die Patienten (8 m/ 2 w) waren zwischen 13 und 41 Jahren alt (MW 25,3 Jahre, SD 8,7 Jahre).

Ein Patient wurde durch das Auftreten von Ausschlusskriterium 5 (Exazerbation, die eine neue pseudomonaswirksame systemische Antibiose notwendig macht) aus der Studie

ausgeschlossen. 2 Patienten brachen die Studie nach der zweiten Visite aufgrund von geplanten systemischen Antibiotika-Therapien ab.

Gemäß den Bedingungen zum Studieneinschluss wiesen alle Patienten eine chronische Besiedlung der Lunge mit *P. aeruginosa* auf.

11.2 Protokollverletzungen und -abweichungen

Voraussehbare schwerwiegende Protokollverletzungen waren ein vorzeitiger Abbruch der Therapie und intravenöse Antibiotikatherapien im Behandlungszeitraum.

Bei einem Patienten hat das Auftreten von Ausschlusskriterium 5 (Exazerbation, die eine neue pseudomonaswirksame systemische Antibiose notwendig macht) nach Einschluss im Verlauf der Studie zum Ausschluss aus der Per-Protokoll Analyse geführt. Die Protokollverletzung wurde als major eingestuft.

Weitere Protokollabweichungen sind nicht aufgetreten.

11.3 Beurteilung der Wirksamkeit

Im Rahmen der Pilotstudie an 10 CF Patienten, die unverblindetes Colistin über 4 Wochen mit dem Pari Sinus inhalierten konnte kein Beweis der Wirksamkeit der Therapie über die 3 Tage nach Ende der Therapie bestimmte *P. aeruginosa* Keimzahl in der nasalen Lavage geführt werden. Die Keimzahl in der NL wies keine Erniedrigung auf.

	Keimzahl <i>P.a.</i> Visite 1				
Keimzahl <i>P.a.</i> Visite 2	-	0	10	100	1000
			1		
0					2
10		1		1	
100		1			
1000					1
10000				1	1
100000			1		

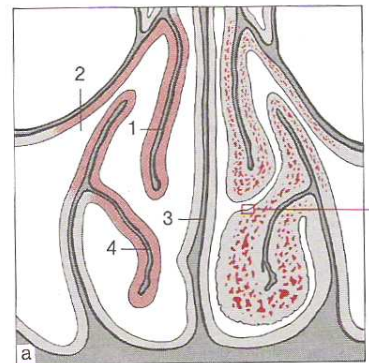
Tabelle: primäres Zielkriterium Keimzahl *P. aeruginosa* in nasaler Lavage: Anzahl der Patienten mit Keimzahlen an Visite 1 und Visite 2 nach 28-tägiger Inhalation

Mögliche Gründe des fehlenden Wirksamkeitsbeweises in der vorliegenden Pilotstudie:
Limitationen:

Grundlegend ist die Wirksamkeit von Colistin auf *Pseudomonas aeruginosa* evident. Als Ursachen für den nicht erfolgten Nachweis einer Keimreduktion in der Nasalen Lavage nach sinonasaler Antibiotikainhalation sind folgende Fragen zu diskutieren:

a. Keine Deposition des Antibiotikums in den Nasennebenhöhlen

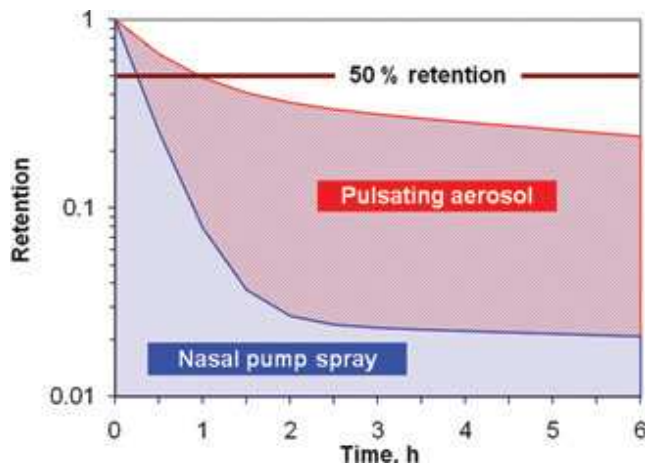
anhand der in vitro und in vivo Untersuchungen zur Deposition vibrierender Aerosole in Nasennebenhöhlen (Möller et al.) ist dieser Aspekt weniger wahrscheinlich. Trotzdem ist bei Verlegung der Sinus Ostien durch Polypen oder Schleimhautschwellung eine Einschränkung oder vollständig fehlende Deposition des vibrierenden Aerosols in der jeweiligen Nasennebenhöhle möglich. Weil – auch in der vorliegenden Studie die Therapiezyklen über 28 Tage erfolgten ist ein zumindest temporäres Erreichen der einzelnen Nebenhöhlenabschnitte zu erwarten: die Durchblutung der Nasenschleimhaut unterliegt dem sogenannten nasalen Zyklus, d.h. dass in zeitlichen Intervallen von 2-6 Stunden ein Wechsel der Schwellungszustände beider Nasenseiten vorliegt. Physiologisch hat dieser Prozess die Funktion, auf der einen Seite die Luftpassage zu ermöglichen, während auf der anderen Nasenseite die Mehrdurchblutung der sinusiodalen Schwellkörper einer Schleimhautregeneration im Sinne von Nutrition und Abschwemmen metabolischer Abfallprodukte dient.



Becker et al. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Thieme

b. Keine ausreichende Colistin-Wirkung bei 1 x täglicher Inhalation

Wegen der beschriebenen verzögerten Elimination von Substanzen, die mit vibrierenden Aerosolen in die Nasennebenhöhlen vernebelt wurden, erwarten wir nicht, dass eine solche Limitation Ursache des nicht in unserer Pilotstudie nachgewiesenen Therapieeffektes ist.



99mTc-DTPA nasale Retention über sechs Stunden bei einem Freiwilligen nach Deposition mit einem Nasen-Pumpspray oder pulsierendem Aerosol-Vernebler⁴⁴⁴⁵.

Wir können diesen Aspekt jedoch nicht abschließend ausschließen. Zusätzlich könnte eine Kombination der Limitation a und der Limitation b vorliegen.

c. Keine Persistenz des Wirkeffektes über den zeitlichen Abstand von 3 Tagen, nach letzter sinonasaler Antibiotikainhalation bei den Patienten mit chronischer *P.aeruginosa* Besiedlung

d. Eingeschränkte Eignung der *P.aeruginosa* Quantifizierung in der NL als Zielparameter für die gegebenen Fragenstellung

Die nasale Lavage mit 2 x 10 ml isotoner Kochsalzlösung, wie in unserem Protokoll durchgeführt, sollte viele Bereiche der Nasenschleimhaut lavagieren. Die bei CF bei fast 100% affizierten Nasennebenhöhlen, die mit Mukozelen, Polypen, Schleimhautschwellung und keimbesiedelten Sekreten gefüllt sind, werden vermutlich

nur direkt lavagiert, wenn die NNH-Ostien durch sinonasale Operation erweitert sind. Nichtsdestotrotz werden sekretgefüllte NNH von Zeit zu Zeit Sekrete in die Nasenhaupthöhle drainieren oder durch Überlauf hierhin abgeben. Wenn eine NNH im Moment der diagnostischen NL Sekret in die Haupthöhle drainiert, kann dieser Prozess Effekte einer längerfristigen Antibiotikatherapie soweit überlagern, dass der in unserer Pilotstudie gewählte primäre Prüfparameter in seiner Aussagekraft relevant limitiert ist. Anhand der vorliegenden Ergebnisse können wir den Anteil eines solchen Effektes nicht abschätzen.

e. Limitationen in der Materialgewinnung und Laboranalyse

In unserer multizentrischen Studie zur Relevanz der chronischen Rhinosinusitis und zur Keimbeseidlung beider Atemwegsetagen 46 stellten wir fest, dass in verschiedenen Zentren verschiedene Häufigkeiten des Pseudomonasnachweises in der diagnostischen NL resultierten. Wir nahmen dies zum Anlass, SOP zur Durchführung der NL zu erstellen, mit denen wir die weitere Querschnittstudie und die Folgeprojekte wie diese Pilotstudie absolvierten. In der Querschnittsstudie detektierten wir im Jenaer Zentrum in der Folge deutlich häufiger *P. aeruginosa* in der NL, als in anderen Zentren.

In der multizentrischen Versuchsdurchführung der vorliegenden Pilotstudie kann das vorliegende SOP inkonstant genutzt worden sein.

Als Konsequenz für Folgestudien mit ähnlichen Fragestellungen ist daher eine noch konsequentere Schulung und Supervision dieses zentralen methodologischen Aspektes zu fordern.

Für die Aufarbeitung und Quantifizierung der gewonnenen NL im jeweiligen mikrobiologischen Labor sehen wir Limitationen in der vorliegenden Pilotstudie.

Obwohl wir im Prüfprotokoll für die beteiligten Zentren für den primären Prüfparameter eine klare Richtlinie schriftlich übermittelt haben, die auch im Rahmen der Zentrumsinitiation mit den Studienbetreuern im Zentrum durchgesprochen hatten, kam es im zweiten beteiligten Zentrum zu Abweichungen.

Statt der o.g. genauen Quantifizierung der *P. aeruginosa* Kolonien nach dem Algorithmus erhielten wir deskriptive Angaben zur Keimzahl („ganz vereinzelt“,

„vereinzelt“, „mäßig“, „reichlich“), die sich in machen Aspekten nicht klar zuordnen ließen. Wir leiteten für das betreffende Zentrum eine Zuordnung der deskriptiven Keimzahlbeschreibung zu den o.g. numerischen Kategorien ab. Für unser Zentrum war die Quantifizierung protokollgerecht erfolgt.

Weil die Ergebnisse der Pilotstudie nach Herausnahme der Daten aus dem zweiten Zentrum keinen deutlicheren Trend zeigen, sind die Limitationen der Ergebnisse nicht alleine auf einen derartigen Fehler zurückzuführen.

Trotzdem ist für Folgestudien in dem Feld mit der Keimzahlbestimmung als primärem Zielparameter unbedingt erhöhter Aufwand auf Schulung und Monitorierung der Gewinnung der NL und v.a. auch der laboratorischen Bearbeitung zu setzten. Weil die Quantifizierung der *P. aeruginosa*-stämme auch von der Lagerungszeit und Temperatur abhängig ist, sind diese Aspekte zusätzlich mit größter Aufmerksamkeit zu bedenken. Diese Aspekte sind und waren auch Grund dafür, dass kein zentrales mikrobiologisches Labor die Analysen durchführen kann, sondern wir lokale Laboratorien nutzen mussten. Für Folgeprojekte kann aber auch die Möglichkeit einer quantitativen PCR bedacht werden. Neben dem Nachteil des erhöhten Aufwands ermöglicht diese ein Einfrieren der NL in definierten Zeitabständen in der abnehmenden Einrichtung bei Temperaturen von -20 bis -70°C und den kontrollierten auf Trockeneis gekühlten Transport in ein zentrales Labor, dass mit einheitlicher Methode und hohem Qualitätsstandard eine PCR Quantifizierung absolvieren kann.

11.3.1 Einfluss von Colistin auf den Sino-Nasal-Outcome-Test (SNOT)

In der ITT Population ist für die Subscores „Primäre nasale Symptome“ und „Allgemeine Lebensqualität“ sowie für den „Gesamtsummenscore“ und den „Erweiterten Gesamtsummenscore“ eine klare Tendenz zur Verbesserung zu erkennen, die durch die Verschlechterung bei den 3 Placebopatienten der historischen Kontrolle noch unterstrichen wird. Keines der Ergebnisse ist signifikant nachweisbar, weder direkt im Vergleich zur Baseline-Situation, noch im Vergleich zur historischen Kontrolle. Bei der vorhandenen großen Streuung ist die Fallzahl einer Pilotstudie dafür nicht ausreichend (die aufgrund der jeweiligen Varianzkonstellation zu verwendenden p-Werte sind farbig

markiert). Für den Subscore „Sekundäre rhinogene Symptome“ ist keine Tendenz erkennbar.

Die PPS Population zeigt analoge Ergebnisse.

12 Safety

Wegen der potentiell nephrotoxischen Nebenwirkungen von Colistin erfolgte nach der 28tägigen Therapiephase die Bestimmung der Kreatininspiegel im Serum. Im Rahmen der Studie kam es bei keinem der untersuchten Patienten zum signifikanten Anstieg der Kreatininspiegel im Serum. Bei einem Patienten bestanden bereits vor Einschluss in die Studie erhöhte Kreatininwerte im Serum verglichen mit dem Normalbereich. Diese erhöhten Werte persistierten während der Studie. Daher besteht kein Anhalt für eine renale Schädigung durch sinunasale Inhalation des in hohen systemischen Dosen nephrotoxischen Colistins.

Laborparameter	Visite	Relation zum Normbereich	Häufigkeit	%
Kreatinin	Visite 1, baseline	niedrig	7	70.0
		normal	2	20.0
		hoch	1	10.0
	Visite 2, Tag 30	nicht analysiert	1	10.0
		niedrig	6	60.0
		normal	2	20.0
		High	1	10.0

Tabelle: Laborparameter Kreatinin, Relation zum Normalbereich, ITT-Population

Ursache dieser guten renalen Verträglichkeit liegt in der fehlenden Ausprägung relevanter Colistinspiegel im Serum durch die sinunasale Inhalation von 1 x 1 Mio IE Colistin.

13 Diskussion und Schlussfolgerungen

Bei der chronisch fortschreitenden lebensbegrenzenden Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose sind die oberen Atemwege regelhaft beteiligt. Während diese Manifestation im Vorfeld als Bagatelldiagnostik gewertet wurde, zeigen die Ergebnisse unserer Vorstudien und Berichte aus dem weltweit führenden CF-Zentrum Kopenhagen, dass die chronische Rhinosinusitis wesentlich zur Progredienz und Schwere der Grunderkrankung beitragen kann. Die Bedeutung der oberen Atemwege und Nasennebenhöhlen für die Gesundheit der CF Patienten wird zunehmend erkannt, wie sich auch in der zunehmenden Publikationshäufigkeit zu diesem Themenfeld widerspiegelt⁴⁷⁴⁸⁴⁹⁵⁰⁵¹. Die clearance-gestörten oberen Atemwege werden als eine wesentliche Eintrittspforte und als ein Reservoir für den Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* identifiziert, der wichtige Ursache für die pulmonale Destruktion und das frühzeitige Versterben bei CF ist.

Die Verträglichkeit der topischen sinunasalen Inhalationstherapie von Colistin in die OAW ist als sehr gut zu beurteilen.

Die sinunasale Inhalation von Colistin in die oberen Atemwege hat in dem kleinen bizentrischen Kollektiv der vorliegenden Pilotstudie am dritten Tag nach Ende der Therapie keine Minderung der *P. aeruginosa*-Keimzahl in der nasalen Lavage bei Patienten mit einer pulmonalen Dauerbesiedlung mit dem Problemkeim bewirkt. Überraschend ist jedoch, dass schon in diesem kleinen Kollektiv deutliche Trends für den sekundären Prüfparameter der HNO-bezogenen Lebensqualität im weithin anerkannten SNOT-20 GAV adapt CF Gesamtscore erzielt wurden, der mit über 5 Punkten als klinisch relevant zu werten ist (ns).

Für die Subscores „Primäre nasale Symptome“ und „Allgemeine Lebensqualität“ sowie für den „Gesamtsummenscore“ und den „Erweiterten Gesamtsummenscore“ ist eine klare Tendenz zur Verbesserung zu erkennen, die durch die Verschlechterung bei den 3 Placebopatienten der historischen Kontrolle noch unterstrichen wird.

Das Prinzip der sinunasalen Inhalation von Antibiotika bei Mukoviszidosepatienten mit Pseudomonasbesiedlung der oberen Atemwege kann somit zur weiteren Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität beitragen. Die Effektivität der neuen Therapie kann abschließend nach einer konsekutiven Hauptstudie beurteilt werden mit Einschluss eines größeren Patientenkollektives.

14 Anhänge

14.1 Protokoll

14.2 Statistischer Bericht (englisch)

14.3 Case report form und Patienten-/Elterninformation

14.4 Liste der verantwortlichen Ärzte inkl. kurzer Lebenslauf

14.5 Liste der Unerwarteten Ereignisse

15 Erklärung

Ich bestätige, dass dieser Bericht den Verlauf und die Resultate der klinischen Prüfung nach bestem Wissen beschreibt.

Datum

Leiter der klinischen Prüfung
Vertreter des Sponsors

8 Quellen

-
- ¹German CF Registry: Sens B, Stern M: Qualitätssicherungsverfahren Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2009, Bad Honnef 2010, S. 54
- ²Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30 (6): 481-9.
- ³Mainz JG and Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8S: 10–14.
- ⁴Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2002;43(1):21-8.
- ⁵Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992;12(3):158-61.
- ⁶Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, Tümmler B. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64(6):535-40.
- ⁷Krogh Johansen H; Pressler T; Hansen SK; Skov M; Aanas K; Molin S; Hoiby N; von Buchwald C. The paranasal sinuses are focus for colonization and chronic biofilm lung infection in cystic fibrosis patients Poster abstract 406, NACFC Orlando 2008. *Ped Pulmonology* 2008; 43,S31:346.
- ⁸Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, Folkesson A, Jarmer HO, Aanæs K, von Buchwald C, Høiby N, Molin S. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J*. 2011 Jun 30. doi: 10.1038/ismej.2011.83. [Epub ahead of print]
- ⁹Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story. *Int J Ped Otorhinol* 2008, 72, 619-624

-
- ¹⁰ Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2001; 42(5): 482-493.
- ¹¹ Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Kolmannskog F. CT characterization of inflammatory paranasal sinus disease in cystic fibrosis. *Acta Radiol* 2002;43(1):21-8.
- ¹² Eggesbø HB, Ringertz S, Haanaes OC, Dølvik S, Erichsen A, Stiris M, Kolmannskog F. CT and MR imaging of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. Correlation with microbiological and histopathological results. *Acta Radiol* 1999;40(2):154-62.
- ¹³ Ramsey B, Richardson M. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:547-552.
- ¹⁴ Mainz JG, Schien M, Schiller I, Nährlich L, Käding M, Frey G, Thoss K, Wiedemann B, Beck JF. Prävalenz und Therapie der CF-assoziierten Rhinosinusitis - Ergebnisse der multizentrischen interdisziplinären HNO-CF-Studie. Manuskript eingereicht bei: Klinische Pädiatrie.
- ¹⁵ Rowe-Jones JM and IS Mackay (1996). Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 106 (12 Pt 1): 1540-4.
- ¹⁶ Ramsey, B. W., H. L. Dorkin, et al. (1993). Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 328(24): 1740-6.
- ¹⁷ Gibson, R. L., J. Emerson, et al. (2003). Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167(6): 841-9
- ¹⁸ Smith, A. L., B. W. Ramsey, et al. (1989). Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 7(4): 265-71.
- ¹⁹ Ramsey, B.W., et al., Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(1): p. 23-30.
- ²⁰ Mukhopadhyay, S., et al., Assessment of potential ototoxicity following high-dose nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*, 1993. 31(3): p. 429-36.

-
- ²¹ Doring, G. and N. Hoiby (2004). Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 3(2): 67-91.
- ²² Davidson, T. M., C. Murphy, et al. (1995). Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 105(4 Pt 1): 354-8.
- ²³ Moss, R.B. and V.V. King, Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995. 121(5): p. 566-72.
- ²⁴ Lewiston, N., et al., Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. *Transplant Proc*, 1991. 23 (1 Pt 2): p. 1207-8.
- ²⁵ Aanaes K, Rasmussen N, Pressler T, Segelmark M, Johansen HK, Lindberg U, et al. Extensive Endoscopic Image-Guided Sinus Surgery Decreases BPI-ANCA in Patients with Cystic Fibrosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2012;76(6):573-9. Epub 2012/09/06.
- ²⁶ Aanaes K, von Buchwald C, Hjuler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013(in press).
- ²⁷ Gysin, C., G.A. Alothman, and B.C. Papsin, Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol*, 2000. 30(6): p. 481-9.
- ²⁸ Desrosiers, M. Y. and M. Salas-Prato. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic treatment delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001, 125:265r-269.
- ²⁹ Varricchio, A., D. Tricarico, et al. (2006). Inhaled tobramycin in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19(1): 131-40.
- ³⁰ Mainz JG, Hentschel J, Schien C, Cramer N, Pfister W, Beck JF, et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012 11(2):158-61. Epub 2011/12/03.

-
- ³¹ Mainz JG, Michl R, Pfister W, Beck JF. Cystic fibrosis upper airways primary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1089-90. Epub 2011/11/03.
- ³² St Martin MB, Hitzman CJ, Wiedmann TS, Rimell FL. Deposition of aerosolized particles in the maxillary sinuses before and after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*. 2007;21(2):196-7. Epub 2007/04/12.
- ³³ Moeller W, Schuschnig U, Meyer G, Haeussinger K, Mentzel H, Bitterle E, Keller M. Visualization of Human Sinus Ventilation by Radioactive Krypton Using the PARI SINUS Pulsating System. (poster) RDD Europe 2007, Paris, France
- ³⁴ Moller W, Schuschnig U, Khadem Saba G, Meyer G, Junge-Hulsing B, Keller M, et al. Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Mar;142(3):382-8.
- ³⁵ Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmuller J, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled cross-over pilot trial. *Auris Nasus Larynx* 2011 Apr;38(2):220-7.
- ³⁶ Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. doi: 10.4193/Rhin.
- ³⁷ Mainz JG, Schiller I, Koitschev A, Koitschev C, Riethmuller J, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of dornase alfa reduces rhinosinusitis symptoms in CF. Results of a DBPC cross-over study. Vortrag und Poster auf: 33rd European Cystic Fibrosis Conference, 16.-19.06.2010, Valencia, Spanien, Journal of Cystic Fibrosis
- ³⁸ Mainz JG, Schiller I, Koitschev A, Koitschev C, Riethmuller J, Wiedemann B, Beck JF. Sinonasal inhalation of dornase alfa reduces rhinosinusitis symptoms in CF. Results

of a DBPC cross-over study. Vortrag und Poster auf: 33rd European Cystic Fibrosis Conference, 16.-19.06.2010, Valencia, Spanien, Journal of Cystic Fibrosis

- ³⁹ Pynnonen MA, Kim HM, Terrell JE. Validation of the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) domains in nonsurgical patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Jan-Feb;23(1):40-5. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3259.
- ⁴⁰ Mainz JG, Michl R, Pfister W, Beck JF. Cystic Fibrosis Upper Airways Primary Colonization with *Pseudomonas aeruginosa*: Eradicated by Sinonasal Antibiotic Inhalation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1089-90.
- ⁴¹ Mainz JG, Hentschel J, Schien C, Cramer N, Pfister W, Beck JF, et al. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012 11(2):158-61. Epub 2011/12/03
- ⁴² Moller W, Saba GK, Haussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U. Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition. *Rhinology*. 2011;49(3):286-91. Epub 2011/08/23.
- ⁴³ Pynnonen MA, Kim HM, Terrell JE. Validation of the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) domains in nonsurgical patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Jan-Feb;23(1):40-5. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3259.
- ⁴⁵ Möller W, Schuschnig U, Khadem Saba G, Meyer G, Junge-Hülsing B, Keller M, and Häussinger K (2010), "Pulsating aerosols for drug delivery to the sinuses in healthy volunteers", *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 142, pp 382-388.
- ⁴⁶ Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(6):535-40. Epub 2009/03/14.
- ⁴⁷ Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial Pattern in Chronic Sinusitis and Cystic Fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Apr 26. [Epub ahead of print]
- ⁴⁸ Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in cystic fibrosis patients: comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Sep;72(9):1365-9. Epub 2008 Jul 3.

-
- ⁴⁹Bonestroo HJ, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HG. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. J Cyst Fibros. 2010 Mar;9(2):130-4. Epub 2010 Jan 27.
- ⁵⁰Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, Stewart MG, April MM. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Oct;136(10):988-92.
- ⁵¹Mainz JG, Michl R, Pfister W, Beck JF. CF upper airways primary colonization with P. aeruginosa: eradicated by sinonasal antibiotic inhalation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011 (Letter) in press