



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2026-B-017 Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (ab 6 Jahren)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V

- D-985/D-1018/D-1019/D-1020/D-1021/D-1194/D-1195 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzter Beschluss 16.10.2025)
- D-947 Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss 18.01.2024)
- D-793/D-794/D-795/D-796/D-797 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 04.08.2022)
- D-773/D-774/D-775/D-776/D-777 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; Beschluss 04.08.2022)
- D-733 Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf; Beschluss am 18.03.2022)
- D-690/D-688/D-686 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 19.11.2021)
- D-689/D-687/D-685 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; Beschluss 19.11.2021)
- D-623/D-624/D-619/D-605 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 20.05.2021)
- D-608/D-609 Tezacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss 20.05.2021)
- D-586/587 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 18.02.2021)
- D-584/D-585 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Beschluss 18.02.2021)
- D-555 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 17.12.2020)
- D-552/D-553 Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Überschreitung 50 Mio. € Grenze; Beschluss 17.12.2020)
- D-500 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 04.06.2020)
- D-476 bis D-481 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020)
- D-431 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020)
- D-432 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 15.08.2019)

	<ul style="list-style-type: none"> - D-408 Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 16.05.2019) - D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.08.2018) - D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016) - D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016) - D-133 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 19.02.2015) - D-034 Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Deutivacaftor/ Tezacaftor/ Vanzacaftor	„Alyftrek-Tabletten werden angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht- Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.“
CFTR-Modulatoren	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco	<u>Kalydeco-Granulat wird angewendet:</u> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie zur Behandlung von Säuglingen ab 1 Monat, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 3 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating (Klasse III) -Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. • in einem Kombinationsregime mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung von zystischer Fibrose (CF) bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen. <p style="text-align: center;"><i>[Stand FI: 04/2025]</i></p> <u>Kalydeco-Tabletten werden angewendet:</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
	<ul style="list-style-type: none"> als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating (Klasse III)-Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbc→T. im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen haben. <i>[Stand FI: 04/2025]</i>
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi	<p>Orkambi-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind: <i>[Stand FI: 09/2025]</i></p> <p>Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind. <i>[Stand FI: 09/2025]</i></p>
Tezacaftor/ Ivacaftor R07AX31 Symkevi	<p>Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbc→T. <i>[Stand FI: 11/2025]</i></p>
Tezacaftor/ Ivacaftor/ Elexacaftor R07AX32 Kaftrio	<p>Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. <i>[Stand FI: 07/2025]</i></p> <p>Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. <i>[Stand FI: 07/2025]</i></p>
Antibiotika	
Ceftazidim	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind. [...] - Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] <i>[Stand FI Ceftazidim Kabi: 09/2024]</i>
Aztreonam J01DF01 Cayston	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. <i>[Stand FI: 02/2023]</i>
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin sind zur Be-handlung der folgenden Infektionen angezeigt. Vor Behandlungsbeginn sollten besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen beachtet werden. [...] Erwachsene: [...] - bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen Kinder und Jugendliche: Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose <i>[Stand FI Ciprobay: 11/2024]</i>
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseu-do-mo-nas aeru-gi-no-sa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt. <i>[Stand FI Quinsair: 04/2025]</i>
Colistimethat J01XB01 Generisch	ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden. <i>[ColistiFlex: 03/2025]</i>
Meropenem J01D H02 Meronem	Meropenem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten [...] - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose <i>[Stand FI: 07/2024]</i>
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Be-handlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseu-do-mo-nas aeru-gi-no-sa bei Patienten mit Mukoviszidose ab ei-nem Alter von 6 Jahren. <i>[Stand FI Bramitob: 09/2025]</i>
Sekretolytische Therapie	
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. <i>[Stand FI: 04/2017]</i>
Mannitol R05CB16	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. <i>[Stand FI: 03/2021]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Bronchitol	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-017 (Beratung nach § 35a SGB V)
Deutivacaftor, Tezacaftor und Vanzacaftor**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. Februar 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	35
3.3 Leitlinien.....	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	47
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse effect
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
CF	Cystic fibrosis
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CT	Computerized tomogram
ECRI	Emergency Care Research Institute
ETI	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor
FEV1	Forced expiratory volume at one second
FVC	Forced vital capacity
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IV	Intravenous
LCI	Lung clearance index
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PA	Pseudomonas aeruginosa
pwCF	People with cystic fibrosis
QoL	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *zystische Fibrose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.02.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 717 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Heneghan M et al., 2023 [4].

Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del)

Fragestellung

To evaluate the effects of CFTR correctors (with or without potentiators) on clinically important benefits and harms in people with CF of any age with class II CFTR mutations (most commonly F508del).

Methodik

Population:

- Children or adults with CF, as confirmed either by the presence of two disease-causing variants (at least one class II variant), or by a combination of positive sweat test and recognised clinical features of CF
- Participants with any level of disease severity
- pwCF who are homozygous for a class II variant are analysed separately

Intervention:

- CFTR correctors (defined as a drug that aims to increase the amount of CFTR expressed at the epithelial cell apical membrane, by reducing or preventing degradation of CFTR by normal intracellular mechanisms. The main variant targeted by this approach is F508del.)
- CFTR correctors are administered alongside another class of drug that also aims to improve CFTR function (e.g. potentiators)

Komparator:

- Placebo or other intervention

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 - Survival
 - Quality of life (QoL) (measured using validated quantitative scales or scores (e.g. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) (Quittner 2009))
 - Total QoL score
 - Different sub-domains that may be reported
 - Physiological measures of lung function (L or per cent (%) predicted for age, sex and height)
 - Forced expiratory flow rate at one second (FEV1) (relative change from baseline)
 - FEV1 absolute values (and change from baseline)
 - Forced vital capacity (FVC) (absolute values and change from baseline)
 - Lung clearance index (LCI) (post hoc change)
 - Other relevant physiological measures of lung function

- Secondary endpoints
 - Adverse effects (AEs)
 - Graded by review authors as mild (therapy does not need to be discontinued)
 - Graded by review authors as moderate (therapy is discontinued, and the adverse effect ceases)
 - Graded by review authors as severe (life-threatening or debilitating, or which persists even after treatment is discontinued)
 - Other adverse effects of therapy (of any severity) that are not classifiable according to these categories
 - Hospitalisation
 - Number of days
 - Number of episodes
 - Time to next hospitalisation
 - School or work attendance (i.e. number of days missed)
 - Extra courses of antibiotics (measured as time to the next course of antibiotics and the total number of courses of antibiotics)
 - Oral
 - Intravenous
 - Inhaled
 - Sweat chloride (change from baseline) as a measure of CFTR function
 - Radiological measures of lung disease (assessed using any scoring system)
 - Chest radiograph scores
 - Computerised tomogram (CT) score
 - Acquisition of respiratory pathogens
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Haemophilus influenzae*
 - Other pathogen clinically relevant in CF
 - Eradication of respiratory pathogens (as defined by study authors)
 - *P aeruginosa*
 - *S aureus*
 - *H influenzae*
 - Other pathogen clinically relevant in CF
 - Nutrition and growth (measured as relative change from baseline) (including z scores or centiles)
 - Weight
 - Body mass index (BMI)
 - Height

Recherche/Suchzeitraum:

- Cystic Fibrosis Trials Register: most recent search 28 November 2022
 - The Cystic Fibrosis Trial Register is compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the

Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the handsearching of two journals - *Pediatric Pulmonology* and the *Journal of Cystic Fibrosis*. Unpublished work was identified by searching the abstract books of three major cystic fibrosis conferences: the International Cystic Fibrosis Conference; the European Cystic Fibrosis Conference and the North American Cystic Fibrosis Conference.

- Trial registries and registers: most recent search 3 December 2022
 - US National Institutes of Health Ongoing Trials Register Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
 - World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) (trialsearch.who.int/)
 - European Medicines Agency (www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search)
- We screened the bibliographies of included studies and any relevant systematic reviews identified for further references to potentially relevant studies.
- We also contacted authors of included studies, leaders in the field and companies known to be developing and investigating CFTR correctors, to identify any studies that may have been missed by this search.

Qualitätsbewertung der Studien:

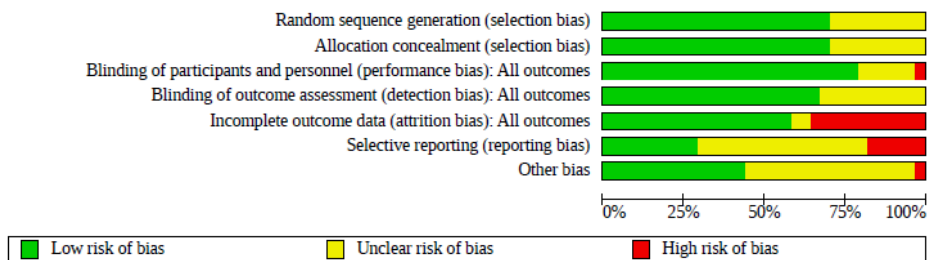
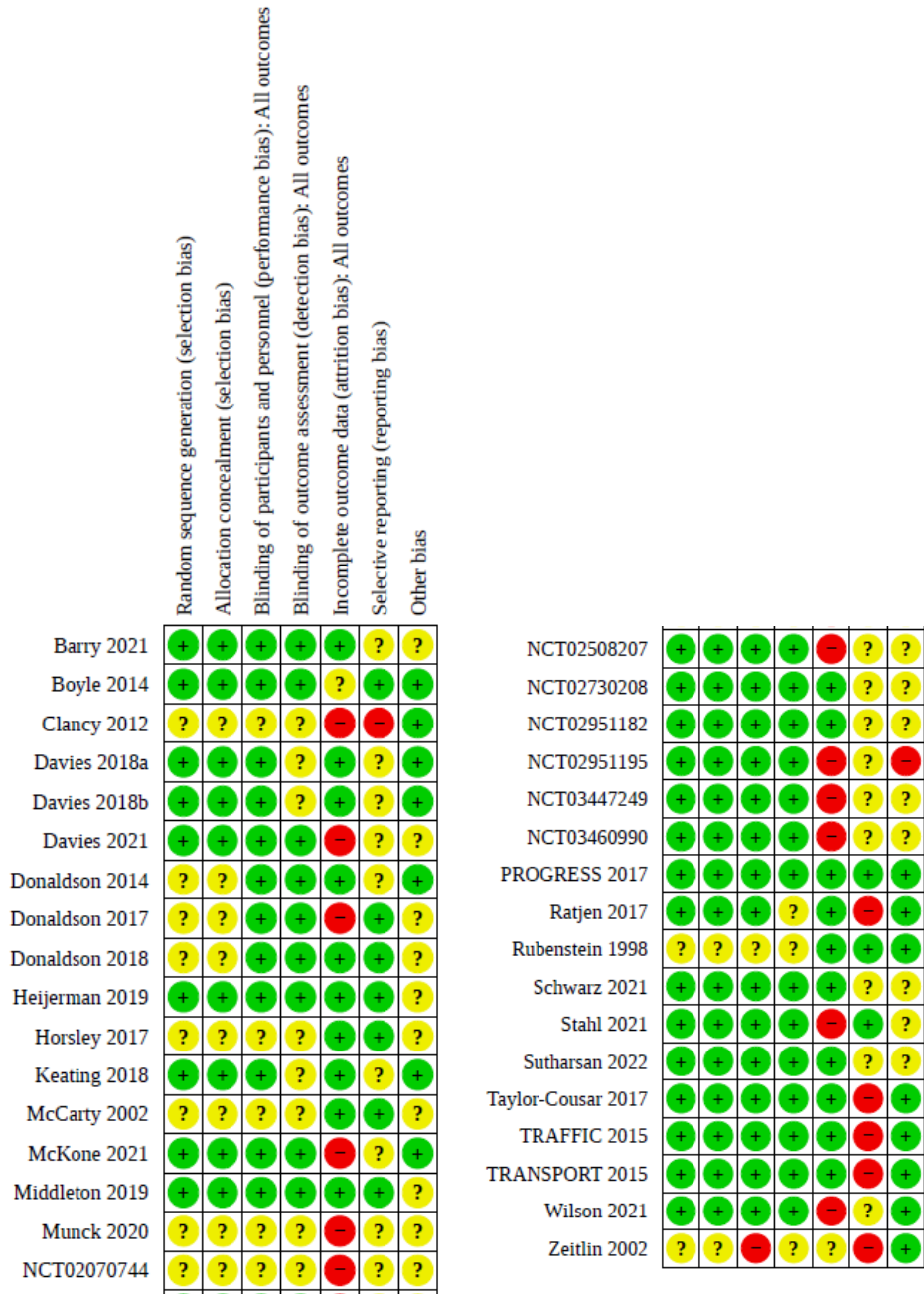
- Cochrane risk of bias tool (Higgins 2017)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 34 (n=4781)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Summary of findings - monotherapy: lumacaftor compared to placebo for cystic fibrosis

Lumacaftor compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: lumacaftor

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Lumacaftor				
Survival Follow-up: 14 to 28 days	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	147 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low^a	—
Quality of life - total score Follow-up: 14 to 28 days	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 14 to 28 days	There was a significant decrease in the CFQ-R respiratory domain in the 50 mg lumacaftor group compared to placebo. No differences were found in the other dose groups (25 mg, 100 mg, 200 mg) compared to placebo.		NA	85 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^a	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 14 to 28 days	Outcome not reported.				NA	—
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 14 to 28 days	The mean change from baseline was 1.7% predicted.	The mean change from baseline was 1.90% predicted lower (4.13 lower to 0.33 higher).	NA	61 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b	—
Adverse events Follow-up: 14 to 28 days	There were no significant differences between groups in terms of participants experiencing any specific adverse event. In 1 of the studies, 1 participant from each of the 4 different dosage lumacaftor arms (4 participants in total) discontinued the study drug due to respiratory adverse effects. No participants discontinued from the placebo group.		NA	115 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b,c}	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 14 to 28 days	Outcome not reported (see comment).				NA	Time to first pulmonary exacerbation was not reported. There was no significant difference between groups in the number of participants experiencing pulmonary exacerbations.

*The basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; EQ-5D-3L: 5-Dimension-3 Level FEV₁: forced expiratory volume at one second; MD: mean difference; NA: not applicable

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded twice due to risk of bias: in one study, data were selectively reported and the presentation of data often did not allow for inclusion in analysis. There are also incomplete outcome data in the study, with participants unaccounted for in the analysis.

^bDowngraded once due to indirectness: the design of the study means that monotherapy treatment was measured for only 14 days before a combination therapy phase was started.

^cDowngraded once due to imprecision: few events occurred, therefore CIs for occurrence of specific events are very wide.

Summary of findings 3. Summary of findings - dual therapy: lumacaftor plus ivacaftor (once daily) compared with placebo for cystic fibrosis (short term)

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: lumacaftor (600 mg once daily or 400 mg once daily) plus ivacaftor (250 mg twice daily)

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Lumacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: 6 months	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	—
Quality of life - (EuroQol) EQ-5D-3L Index Score (total score): absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from 0.0006 to 0.0017 points.	The mean absolute change from baseline was 0.00 points higher (0.01 lower to 0.01 higher).	NA	1061 (2 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from -6.1 to 2.81 points.	The mean absolute change from baseline was 2.83 points higher (0.91 higher to 4.74).	NA	1139 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	A higher score indicates a better outcome. There was also a significant difference between groups at 28 days, MD 3.70 points (95% CI 1.81 to 5.58).
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 6 months	The mean relative change from baseline ranged from -0.54% to 0%.	The mean relative change from baseline was 5.12% higher (3.57% higher to 6.67% higher).	NA	1134 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	—
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from -4.0 to -0.15% predicted.	The mean absolute change from baseline was 3.08% predicted higher (2.20 higher to 3.97 higher).	NA	1134 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	There was also a significant difference between groups at 28 days, MD 2.37% predicted (95% CI 1.52 to 3.22).
Adverse events Follow-up: 6 months	Cough was significantly more common in the placebo group compared to the lumacaftor-ivacaftor group.		NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	Long-term open-label follow-up data from the 2 studies showed a significant rise in blood pressure



	<p>Dyspnoea was significantly more common in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group (OR 2.05, 99% CI 1.10 to 3.83; $I^2 = 0\%$; 2 studies, 739 participants).</p> <p>There were no significant differences between groups in terms of the number of participants experiencing adverse events, serious adverse events or other adverse events.</p>				(mean (SE) increase in systolic blood pressure of 5.1 (1.5) mm Hg and in diastolic blood pressure of 4.1 (1.2) mm Hg) in participants allocated a 400 mg twice-daily dose.
<p>Time to first pulmonary exacerbation</p> <p>Follow-up: 6 months</p>	<p>Time to first pulmonary exacerbation was significantly longer in both the lumacaftor 600 mg once daily plus ivacaftor 250 mg twice daily group (HR 0.70, 95% CI 0.57 to 0.87; $I^2 = 0\%$; 2 studies, 739 participants); and the lumacaftor 400 mg twice daily plus ivacaftor 250 mg twice daily group (HR 0.61, 95% CI 0.49 to 0.76; $I^2 = 0\%$; 2 studies, 740 participants).</p>	NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate^a	<p>Presentation of data did not allow an analysis of the lumacaftor doses pooled.</p> <p><i>Please note: the control participants are the same participants in both the reported summary statistics as both studies had 3 arms.</i></p>

^aThe basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **EQ-5D-3L:** 5-Dimension-3 Level; **EuroQol:** Euro Quality of Life Scale; **FEV₁:** forced expiratory volume at one second; **HR:** hazard ratio; **MD:** mean difference; **mmHg:** millimetres of mercury; **NA:** not applicable; **OR:** odds ratio; **SE:** standard error.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to risk of bias from selective reporting: data contributing to analyses were extrapolated from published graphs or estimated. We have requested confirmation of the exact data from the study investigators. Any unpublished information we receive will be included in a future update and this judgement will be reconsidered.

Summary of findings 4. Summary of findings - dual therapy: lumacaftor plus ivacaftor (twice daily) compared with placebo for cystic fibrosis (short term)

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis						
Settings: outpatients						
Intervention: lumacaftor (200 mg twice daily) plus ivacaftor (250 mg twice daily)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Placebo	Lumacaftor plus ivacaftor				
	Assumed risk	Corresponding risk				
Survival Follow-up: 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	—
Quality of life - total score Follow-up: 24 weeks	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 24 weeks	See comment.	The mean change in the CFQ-R respiratory domain was 2.50 points higher in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group, ranging from 0.10 lower to 5.10 higher.	NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	A higher score indicates a better outcome. Data were analysed via a MMRM. Results provided by this model can be interpreted as a treatment effect averaged from each study visit until week 24.
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 24 weeks	Outcome not reported.				NA	Relative change from baseline in FEV ₁ was listed in the methods of the study but no numerical results were presented. If numerical data become available at a later date, they will be included in an update of this review.
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 24 weeks	See comment.	The mean change in FEV ₁ % predicted was 2.40 higher in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group, ranging from 0.40 higher to 4.40 higher.	NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	Data were analysed via a MMRM. Results provided by this model can be interpreted as a treatment effect averaged from each study visit until week 24.
Adverse events Follow-up: 24 weeks	There was no significant difference between the groups in terms of productive cough, nasal congestion, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, rhinorrhoea, increased sputum, cough, pyrexia, headache, upper respiratory tract infection, abdominal pain, nausea, vomiting, fatigue and respiratory events (such as wheezing, dyspnoea, asthma and chest discomfort).		NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 24 weeks	Outcome not reported.				NA	Time to first pulmonary exacerbation was listed in the methods of the study but no numerical results were presented. If numerical data become available at a later date, they will be included in an update of this review.

*The basis for the **assumed risk** is the control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **MMRM:** mixed model for repeated measures; **NA:** not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to indirectness: children aged 6 to 11 years were recruited in this study, therefore the results are not applicable to other age groups.

^bDowngraded once due to risk of bias from selective reporting: limited data available, which are adjusted for all visits. Further graphical data were available in the publication but could not be accurately extracted. We have requested confirmation of the exact data from the study investigators. Any unpublished information we receive will be included in a future update and this judgement will be reconsidered.

^cDowngraded once due to imprecision: few events occurred, therefore the CIs for occurrence of specific events are very wide.

Summary of findings 5. Summary of findings - dual therapy: lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis (immediate term)

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis						
Settings: outpatients						
Intervention: lumacaftor (200 mg) plus ivacaftor (150 mg or 250 mg twice daily) ^a						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Lumacaftor plus ivacaftor ^a				
Survival Follow-up: 21 days ¹	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	62 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b	—
Quality of life: total score Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported.				NA	—
Quality of life: respiratory domain Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported.				NA	—
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported.				NA	—
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 21 days ¹	The mean change from baseline was 0.3.	The mean change from baseline was 1.57% predicted higher (-2.13 lower to 5.27 higher).	NA	59 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b	—
Adverse events Follow-up: 21 days ¹	There were no significant differences between groups in terms of participants experiencing: cough, oropharyngeal pain, nasal congestion, dizziness, a prolonged prothrombin time and upper respiratory tract infection.		NA	61 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported (see comment).				NA	Time to first pulmonary exacerbation was not reported. There was no significant difference between groups in the number of participants experiencing pulmonary exacerbations.

*The basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; NA: not applicable

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aThe design of the study was 14 days of lumacaftor monotherapy (200 mg once daily), then a dose of ivacaftor (150 mg or 250 mg once daily) was added on for 7 days of combination therapy. Results presented in this table are from the combination treatment period only.

^bDowngraded once due to indirectness: the design of the study means that combination treatment was measured for only 7 days and the prior lumacaftor monotherapy phase (see footnote 1) may have influenced results of the combination phase.

^cDowngraded once due to imprecision: few events occurred, therefore the CIs for occurrence of specific events are very wide.

Summary of findings 6. Summary of findings - dual therapy: tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis

Tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: tezacaftor (100 mg once daily or 50 mg twice daily) plus ivacaftor (150 mg twice daily)

Comparison: placebo (i.e. tezacaftor placebo) or ivacaftor (150 mg twice daily)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or ivacaftor alone	Tezacaftor plus ivacaftor				
Survival	No deaths reported.	1 death occurred but was not deemed to be related to the study drug.	NA	1132 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	No other study in this comparison reported any deaths.
Follow-up: up to 24 weeks						
Quality of life: total score	Outcome not reported.				NA	—
Follow-up: NA						
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline	The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor-ivacaftor group was 2.88 points higher (2.48 higher to 3.29 higher) than the placebo group.		NA	946 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	A higher score indicates a better outcome. The difference in absolute change from baseline was calculated by least-squares regression, hence the assumed risk is not presented. The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor once daily plus ivacaftor group was also significantly higher than the placebo group at 4 weeks (MD 5.10, 95% CI 2.99 to 7.21); this was also true at 3 months in the tezacaftor 50 mg twice daily plus ivacaftor group (MD 10.20, 95% CI -0.06 to 20.46).
Follow-up: up to 24 weeks						
FEV₁ % predicted: relative change from baseline	The mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 0.92% higher (0.72% higher to 1.11% higher) than the placebo group.		NA	944 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	The difference in relative change from baseline was calculated by least-squares regression, hence the assumed risk is not presented. At 1 month there was no difference in relative change in FEV ₁ % predicted in the 100 mg tezacaftor once daily group compared to placebo (MD 3.72, 95% CI -7.77 to 15.21; 1 trial; 18 participants). 1 study comparing twice-daily treatment with tezacaftor 50 mg plus ivacaftor 150 mg to placebo reported that at 3 months there was no difference between groups (MD 1.60%, 95% CI -7.63 to 10.83; 1 study; 11 participants).
Follow-up: up to 24 weeks						
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline	The mean absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor plus ivacaftor group was 0.39% predicted higher (0.27% higher to 0.52% higher) than the placebo group.		NA	944 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	The difference in absolute change from baseline was calculated by least-squares regression, hence the assumed risk is not presented. At 1 month the mean absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was significantly higher than the placebo group (MD 3.54 % predicted, 95% CI 2.39 to 4.69; 3 studies, 556 participants; I ² = 0%).
Follow-up: up to 24 weeks						

One trial comparing twice-daily treatment with 50 mg tezacaftor plus ivacaftor 150 mg to placebo reported that at 3 months there was no difference between groups (MD 1.00% predicted, 95% CI -3.35 to 5.35; 1 trial, 11 participants).

<p>Adverse events: most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants)</p> <p>Follow-up: up to 24 weeks</p>	<p>The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation.</p> <p>There were no significant differences between groups (99% confidence intervals) in the number of participants experiencing cough, pulmonary exacerbation, headache, nasal congestion or nasopharyngitis, increased sputum, haemoptysis, pyrexia, oropharyngeal pain, nausea or fatigue.</p>	<p>NA</p>	<p>1057 (8 studies)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ moderate^a</p>	<p>—</p>
<p>Time to first pulmonary exacerbation</p> <p>Follow-up: up to 24 weeks</p>	<p>The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus ivacaftor group, as compared with the placebo group, was 0.64 (95% CI 0.46 to 0.89).</p>	<p>NA</p>	<p>506 (1 study)</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ moderate^a</p>	<p>A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group.</p>

^aThe basis for the **assumed risk** is the control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; MD: mean difference; NA: not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to indirectness: 8 out of the 9 trials in this outcome included children over the age of 12 and adults; only 1 trial included children under the age of 12, therefore the results may not be applicable to younger children.

^bDowngraded once due to risk of bias across the trials contributing to this outcome: 3 of the trials were at unclear risk of bias from randomisation and allocation concealment and there was concern around unbalanced treatment group sizes and baseline characteristics (Donaldson 2018; Munck 2020; NCT02070744). Four of the trials were at high risk of bias due to incomplete outcome data (McKone 2021; Munck 2020; NCT02070744; NCT02508207).

^cDowngraded once due to risk of bias across the included trials for this outcome: 2 trials were at unclear or high risk of bias across all domains; 3 trials were at risk of bias from incomplete outcome reporting; and 2 were at unclear risk of bias around the randomisation and allocation concealment process.

Summary of findings 7. Summary of findings - triple therapy: VX-659-tezacaftor-ivacaftor/deutivacaftor compared to control for cystic fibrosis

VX-659 plus tezacaftor plus ivacaftor or deutivacaftor compared with control for cystic fibrosis

Patient or population: adults with cystic fibrosis and either F508del/MF or F508del/F508del genotype

Settings: outpatients

Intervention: VX-659 (80 mg once daily, 120 mg twice daily, 240 mg once daily or 400 mg once daily) plus tezacaftor 100 mg once per day plus ivacaftor 150 mg twice daily or deutivacaftor 150 mg once daily

Comparison: F508del/MF participants: triple placebo; F508del/F508del participants: placebo plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Triple placebo or placebo-tezacaftor-ivacaftor	VX-659 plus tezacaftor plus ivacaftor or deutivacaftor				
Survival Follow-up: up to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	634 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	—
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	—
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	Mean (SD) absolute change in CFQ-R score was -1.5 points (15.16) in the control group.	Mean absolute change in CFQ-R score in the VX-659-tezacaftor-ivacaftor group was 20.10 points higher (17.19 higher to 23.01 higher) in the intervention group.	NA	382 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	A higher score indicates a better outcome. This outcome was only reported at up to 6 months in 1 study at a dose of VX-659 240 mg once daily; 3 further studies reported at up to 1 month as follows. Davies 2018b reported an improvement in the VX-659 80 mg once daily plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo (MD 10.00, 95% CI 0.29 to 19.71; 1 study, 21 participants with F508del/MF genotype). There was also an improvement in the VX-659 240 mg once daily plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo (MD 16.13 points, 95% CI 13.02 to 19.24; 2 studies; 412 participants) (Davies 2018b ; NCT03447249). NCT03460990 reported an improvement with VX-659 240 mg once daily plus tezacaftor 100 mg once daily compared to placebo (MD 13.50, 95% CI 8.79 to 18.21; 1 study, 111 participants with F508del/F508del genotype). Davies 2018b reported further doses compared to the controls for different genotypes at up to 1 month: VX-659 400 mg once daily plus tezacaftor plus ivacaftor (MD 7.90, 95% CI -0.58 to 16.38; 32 participants with F508del/MF genotype and MD 18.10, 95% CI 10.85 to 25.35; 29 participants with F508del/F508del genotype); and VX-659 400 mg once daily plus tezacaftor plus deutivacaftor (MD 20.30, 95% CI 7.05 to 33.55; 25 participants with F508del/MF genotype and MD 20.30, 95% CI 7.05 to 33.55; 25 participants with F508del/MF genotype).
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	Outcome not reported at up to 6 months.					1 study reported at up to 1 month and found improvements in the relative change from baseline in FEV ₁ % predicted across all dose levels and genotypes when compared to placebo.
FEV₁ (% predicted): absolute change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	Mean (SD) absolute change in FEV ₁ % predicted was -0.8% (8.27) in the control group.	Mean absolute change in FEV ₁ % predicted was 14.20% higher (12.54 higher to 15.86 higher) in the intervention group.	NA	382 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	This outcome was only reported for VX-659 240 mg once daily plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily versus triple placebo in participants with the F508del/MF genotype at the 6-month time point. The same trial also reported at 1 month (MD 14.00% predicted, 95% CI 12.34 to 15.66) (NCT03447249). 2 further trials reported at up to 1 month. Davies 2018b found a greater absolute change in FEV ₁ % predicted with VX-659 120 mg twice daily plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily compared to placebo (MD 10.00% predicted, 95%

					CI 3.04 to 16.96; 1 study, 12 participants with F508del/MF genotype).
					NCT03460990 reported a greater absolute change in FEV ₁ % predicted with VX-659 240 mg once daily plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily compared to tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily (MD 9.90% predicted, 95% CI 7.41 to 12.39; 1 study, 111 participants with F508del/F508del genotype).
					Keating 2018 (n = 117) found a significant improvement in the absolute change in FEV ₁ (L) at all dose levels and genotypes for the interventions compared to control.
Adverse events Follow-up: up to 24 weeks	There was no difference in the number of participants experiencing at least 1 adverse event between the intervention and placebo groups at any dose or for any genotype. There was also no statistical difference versus placebo relating to the severity of adverse events across all doses and genotype groups.	NA	634 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	—
Time to first pulmonary exacerbation	Outcome not reported.			NA	Keating 2018 (n = 117) did report that there was no difference in the number of courses of antibiotics required or the number of pulmonary exacerbations between groups at all dose levels and genotypes for the interventions compared to control.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI**: confidence interval; **FEV₁**: forced expiratory volume at 1 second; **MD**: mean difference; **MF**: minimal function; **NA**: not applicable; **SD**: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to indirectness or lack of applicability: data do not include children under the age of 12 and the results may not be applicable to younger children.

^bDowngraded once for imprecision due to the very small sample size.

Summary of findings 8. Summary of findings - triple therapy: elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor/deutivacaftor compared to control for cystic fibrosis

Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or deutivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis						
Patient or population: adults with cystic fibrosis and either F508del/MF or F508del/F508del genotype						
Settings: outpatients						
Intervention: elexacaftor (50 mg once daily, 100 mg once daily or 200 mg once daily) plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily or deutivacaftor 150 mg once daily						
Comparison: F508del/MF participants: triple placebo; F508del/F508del participants: placebo tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Triple placebo or placebo tezacaftor plus ivacaftor	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or VX-561				
Survival Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	603 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	—
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	—
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	A significant improvement in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or deutivacaftor groups in the CFQ-R respiratory domain was observed compared to control versus placebo across all dose levels and both genotypes.		NA	599 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate ^a	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	A significant improvement in the relative change from baseline in FEV ₁ % predicted in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor groups was observed across all dose levels and genotypes when compared to control groups.		NA	603 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate ^a	—
FEV₁ (% predicted): absolute change from baseline Follow-up: 24 weeks	A significant improvement in the absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor groups compared to control groups was observed in 2 studies including participants with F508del/MF genotype (MD 14.30% predicted, 95% CI 12.76 to 15.84; 1 study, 403 participants) and F508del/F508del genotype (MD 10.20% predicted, 95% CI 8.26 to 12.14; 1 study, 175 participants).		NA	578 (2 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate ^a	1 study (n = 123) reported a significant improvement in the absolute change from baseline in FEV ₁ (L) favouring the intervention across all dose levels and genotypes for the interventions compared to control.
Adverse events Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	There was no significant difference in the number of participants experiencing at least 1 adverse event between the intervention and placebo groups at any dose or for any genotype. There was also no statistical difference versus placebo relating to the severity of adverse events across all doses and genotype groups.		NA	603 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate ^a	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: N/A	Outcome not reported; see comments.				N/A	1 study (403 participants with genotype F508del/MF genotype) reported that fewer participants in the intervention group needed additional antibiotics for an exacerbation over the 6-month reporting period (OR 0.29, 95% CI 0.14 to 0.60). 1 further study (175 participants with genotype with F508del/F508del) reported that fewer participants in the intervention group experienced an exacerbation at 1 month than in the control group (OR 0.17, 99% CI 0.06 to 0.45).

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; MD: mean difference; MF: minimal function; NA: not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to indirectness or lack of applicability: data do not include children under the age of 12 and those with more severe disease.

Summary of findings 9. Summary of findings - triple therapy: elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor compared to control (ivacaftor alone or tezacaftor plus ivacaftor) for cystic fibrosis

Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor compared to control (ivacaftor alone or tezacaftor plus ivacaftor) for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children aged 12 years and over with cystic fibrosis and either F508del/gating variant or F508del/residual function genotype

Settings: outpatients

Intervention: elexacaftor 200 mg once daily plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg every 12 hours

Comparison: ivacaftor 150 mg every 12 hours or tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg every 12 hours

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ivacaftor alone or tezacaftor plus ivacaftor	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: 8 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	258 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	—
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	—
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	—
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	—
FEV₁ (% predicted): absolute change from baseline Follow-up: 8 weeks	Mean (SD) absolute change from baseline in FEV ₁ was 0.2% (5.10) in the control group.	Mean absolute change in FEV ₁ % predicted was 3.50% higher (2.24% higher to 4.76 higher).	NA	258 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	—
Adverse events: number of participants with treatment-emergent adverse events Follow-up: 8 weeks	659 per 1000	667 per 1000 (506 to 797)	OR 1.04 (0.53 to 2.04)	258 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	—

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; MD: mean difference; NA: not applicable; OR: odds ratio; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to indirectness: data do not include children under the age of 12.

Summary of findings 10. Summary of findings - triple therapy: VX-440-tezacaftor-ivacaftor compared to placebo for cystic fibrosis

VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis						
Patient or population: adults with cystic fibrosis and with the F508del/MF genotype						
Settings: outpatients						
Intervention: VX-440 (600 mg twice daily) plus tezacaftor (50 mg twice daily) plus ivacaftor (300 mg twice daily)						
Comparison: placebo or placebo plus tezacaftor						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: up to 4 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	55 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	—
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	—
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: up to 4 weeks	The mean difference in absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain was 18.50 points (95% CI 8.99 to 28.01) in the VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo group (29 participants). The mean difference in absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain was 20.10 points (95% CI 13.76 to 26.44) in the VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo plus tezacaftor group (26 participants).		NA	55 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: up to 4 weeks	The mean difference in relative change from baseline in FEV ₁ (% predicted) was 19.10% (95% CI 10.62 to 27.58) in the VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo group (29 participants). The mean difference in relative change from baseline in FEV ₁ (% predicted) was 20.00% (95% CI 12.59 to 27.41) in the VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo plus tezacaftor group (26 participants).		NA	55 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	—
FEV₁ (% predicted): absolute change from baseline Follow-up: up to 4 weeks	The mean difference in absolute change from baseline in FEV ₁ (% predicted) was 10.60% (95% CI 5.93 to 15.27) in the VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo group (29 participants). The mean difference in absolute change from baseline in FEV ₁ (% predicted) was 12.00% (95% CI 7.64 to 16.36) in the VX-440 plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo plus tezacaftor group (26 participants).		NA	55 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	—
Adverse events Follow-up: up to 4 weeks	There was no difference in the number of participants with severe adverse events between either the treatment group compared to placebo (OR 3.48, 99% CI 0.06 to 212.67) (29 participants) or the treatment group compared to placebo plus tezacaftor (OR 0.11, 99% CI 0.00 to 3.34) (26 participants).		NA	55 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: NA	Outcome not reported				NA	—

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; NA: not applicable; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aThe single study was in two parts. The first part (29 participants) compared the triple therapy to placebo. The second part (26 participants) compared to placebo plus tezacaftor (NCT02951182).

^bDowngraded once due to indirectness or lack of applicability: data do not include children under the age of 12 and those with more severe disease. Also short-term data only.

^cDowngraded once for imprecision due to small sample size.

Summary of findings 11. Summary of findings - triple therapy: VX-152-tezacaftor-ivacaftor compared to placebo for cystic fibrosis
VX-152 plus tezacaftor plus ivacaftor compared with control for cystic fibrosis
Patient or population: adults with cystic fibrosis and with the F508del/MF genotype

Settings: outpatients

Intervention: VX-152 (100 mg, 200 mg or 300 mg twice daily) plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily

Comparison: placebo or placebo plus tezacaftor plus ivacaftor

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or placebo plus tezacaftor plus ivacaftor	VX-152 plus tezacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: 15 days	No deaths reported.		NA	76 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	—
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	—
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 15 days	<p>The results favoured the VX-152 100 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo group, MD 14.20 points (95% CI 0.98 to 27.42) (14 participants).</p> <p>The results favoured the VX-152 200 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo group, MD 29.40 points (95% CI 16.97 to 41.83) (18 participants).</p> <p>The results favoured the VX-152 300 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to the placebo group, MD 26.20 points (95% CI 13.71 to 38.69) (18 participants).</p> <p>There was no difference between VX-152 200 mg twice daily plus tezacaftor plus ivacaftor compared to the control of placebo plus tezacaftor plus ivacaftor, MD 4.80 (95% CI -6.53 to 16.13) (14 participants).</p> <p>Results favoured the VX-152 300 mg twice daily group plus tezacaftor plus ivacaftor compared to placebo plus tezacaftor plus ivacaftor MD 11.30 (95% CI 3.08 to 19.52) (28 participants).</p>		NA	76 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	—
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: 15 days	<p>The mean relative change from baseline in FEV₁ % predicted was greater across all treatment groups compared to either placebo or placebo plus tezacaftor plus ivacaftor.</p> <p>VX-152 100 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo, MD 12.60% (95% CI 3.48 to 21.72) (14 participants).</p> <p>VX-152 200 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo, MD 21.30% (95% CI 12.73 to 29.87) (18 participants).</p> <p>VX-152 300 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo, MD 17.10% (95% CI 8.05 to 26.15) (18 participants).</p>		NA	76 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	—

	VX-152 200 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo plus tezacaftor plus ivacaftor, MD 14.60% (95% CI 1.88 to 27.32) (14 participants).				
	VX-152 300 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo plus tezacaftor plus ivacaftor, MD 13.50 (95% CI 6.57 to 20.43) (28 participants).				
FEV₁ (% predicted): absolute change from baseline Follow-up: 15 days	The mean absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted was greater across all treatment groups compared to either placebo or placebo plus tezacaftor plus ivacaftor. VX-152 100 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo, MD 6.5% (95% CI 1.62 to 11.38) (14 participants). VX-152 200 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo, MD 10.50% (95% CI 5.92 to 15.08) (18 participants). VX-152 300 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo, MD 8.80% (95% CI 3.98 to 13.62) (18 participants). VX-152 200 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo plus tezacaftor plus ivacaftor, MD 8.30% (95% CI 1.15 to 15.45) (14 participants). VX-152 300 mg plus tezacaftor plus ivacaftor group compared to placebo plus tezacaftor plus ivacaftor, MD 8.70% (95% CI 4.50 to 12.90) (28 participants).	NA	76 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	—
Adverse events Follow-up: 15 days	There was no difference in the number of adverse events at the 100 mg (14 participants) or 200 mg dose (18 participants) compared to placebo and 200 mg plus tezacaftor plus ivacaftor (14 participants) or 300 mg plus tezacaftor plus ivacaftor compared to placebo plus tezacaftor plus ivacaftor (28 participants). In the 300 mg group compared to placebo (18 participants), participants in both groups reported treatment-emergent adverse events.	NA	76 (1 study) ^a	⊕⊕⊕⊕ low ^{b,c}	—
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: NA	Outcome not reported.			NA	—

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **NA:** not applicable; **SD:** standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aThe included trial was split into two parts. The first part compared to placebo and the second part compared to placebo plus tezacaftor/ivacaftor. The total number of participants was 76, but each of the arms had smaller numbers of participants, ranging from 14 to 28.

^bDowngraded once due to indirectness or lack of applicability: data do not include children under the age of 18 and those with more severe disease. Also short-term data only.

^cDowngraded once due to potential of risk of bias: high risk of attrition bias and 4 participants with FEV₁ < 40% despite the inclusion criteria of FEV₁ ≥ 40% and ≤ 90% of predicted normal for age, sex and height at the screening visit.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- In summary, there is a lack of evidence to support corrector monotherapy for pwCF. The certainty of the evidence to support dual therapy ranges from high to low, but treatment effect appears to decrease as the evidence base is increased and these agents can no longer be considered as standard therapy, except in exceptional circumstances (for example, if triple therapy is not tolerated or the individual is too young). Dual therapy is currently the only treatment option for children under six years of age and the results of this review highlight the importance of obtaining robust evidence for triple therapy in this age group; such trials are ongoing. There is moderate- to high-certainty evidence of significant and clinically relevant differences in key outcomes, with improved safety profiles compared to lumacaftor-ivacaftor. This evidence supports elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor triple therapy for eligible pwCF.

Kommentare zum Review

- Keine klaren Subgruppenanalysen zu Kindern/Erwachsenen.

Holland P et al., 2021 [5].

Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis.

Fragestellung

To assess the effectiveness of single compared to combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for treating people with CF.

Methodik

Population:

- Children and adults with defined CF, diagnosed clinically and by sweat or genetic testing, with all degrees of disease severity

Intervention/Komparator:

- Trials of any single IV anti-pseudomonal antibiotic compared to a combination of the same IV anti-pseudomonal antibiotic plus one or more other IV anti-pseudomonal antibiotics (drug A versus drug A plus drug B)

Endpunkte:

- Spirometric lung function, sputum bacteriology, adverse effects, quality of life (QoL), nutritional status, additional treatment required, duration of hospitalization, time to next course of IV antibiotics, changes in inflammatory markers (in sputum or blood)

Recherche/Suchzeitraum:

- Most recent search of the Group's Trials Register: 07 October 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 59 trials, of which we included eight trials (356 participants) comparing a single anti-pseudomonal agent to a combination of the same antibiotic and one other

Charakteristika der Population:

- There was a wide variation in the individual antibiotics used in each trial
- In total, the trials included seven comparisons of a beta-lactam antibiotic (penicillin-related or third generation cephalosporin) with a beta-lactam-aminoglycoside combination and three comparisons of an aminoglycoside with a beta-lactam-aminoglycoside combination.
- All trials either stated that they included both adults and children, or did not state the age range. No trial looked at the effects of single versus combination antibiotic therapy in children alone. One trial included 17 children, but included three children twice, giving a total of 20 treatment courses (McCarty 1988).

Qualität der Studien:

- Six of the included trials were published between 1977 and 1988; these were single-centre trials with flaws in the randomisation process and small sample size. Overall, the

methodological quality was poor and the certainty of the evidence ranged from low to moderate.

Studienergebnisse:

- The review did not find any differences between monotherapy and combination therapy in either the short term or in the long term for the outcomes of different lung function measures, bacteriological outcome measures, need for additional treatment, adverse effects, quality of life or symptom scores.

Fazit der Autoren

- The results of this review, regarding the benefits and risks of single versus combination anti-pseudomonal antibiotic therapy in terms of lung function and clinical outcome in people with cystic fibrosis, are inconclusive. In particular, side effects of treatment have not been investigated to a sufficient level, and therefore it is not possible to conclude from this review that either treatment choice is preferable or safer compared to the other. All the trials included in the review looked at different antibiotics, both as a single antipseudomonal agent and in combination therapy and therefore the drug(s) of choice remains uncertain.

Kommentare zum Review

- There was considerable heterogeneity amongst the trials, leading to difficulties in performing the review and interpreting the results. These results should be interpreted cautiously.
- Due to the small number of trials, it was not possible to examine for effects of trial quality, type of antibiotic or treatment regimen using sensitivity and subgroup analyses.

Smith S et al., 2022 [8].

Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis

Fragestellung

To evaluate the effects of long-term inhaled antibiotic therapy in people with CF on clinical outcomes (lung function, frequency of exacerbations and nutrition), QoL and adverse events (including drug-sensitivity reactions and survival).

Methodik

Population:

- People with CF diagnosed by clinical features associated with an abnormal sweat electrolyte test or mutations of the CFTR gene or both. All ages and all levels of severity of respiratory disease were included.

Intervention und Komparator:

- Any inhaled antibiotic (all doses and methods of inhalation) with activity against *P. aeruginosa* given for at least three months compared to an inhaled placebo or no placebo, i.e. usual treatment (where this did not include any oral or intravenous antibiotic therapy during the trial), or another inhaled anti-pseudomonal antibiotic. Trials in which an antibiotic was tested at two or more doses are also eligible.

Endpunkte:

- Lung function, exacerbation of respiratory infection, nutrition, QoL, survival, antibiotic resistance in P aeruginosa or other organisms, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's Cystic Fibrosis Trials Register: 28 June 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In total, 18 trials (115 citations) with 3042 participants were included in the review

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Assael 2013	+	+	-	?	+	+	?
Bilton 2020	?	?	-	?	+	+	+
Chuchalin 2007	?	?	+	?	+	?	?
Day 1988	?	?	?	?	-	-	?
Elborn 2015	+	+	-	+	+	+	+
Flume 2016b	?	?	?	+	?	+	?
Hodson 1981	?	?	?	?	?	?	?
Jensen 1987	?	?	?	?	+	-	-
Konstan 2010b	?	?	-	-	+	+	?
Kun 1984	?	-	-	+	+	+	-
MacLusky 1989	-	+	-	+	+	+	
Murphy 2004	?	?	-	-	+	-	-
Nathanson 1985	?	?	?	?	-	?	?
Nikolaizik 2008	?	?	-	-	?	-	?
Ramsey 1999	?	?	+	?	+	-	?
Schuster 2013	?	?	-	+	+	+	?
Stead 1987	+	?	?	?	+	+	?
Stead 1987	+	?	?	?	+	+	?
Stead 1987	+	?	?	?	+	+	?
Wiesemann 1998	+	-	+	?	+	-	

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Summary of findings: anti-pseudomonal antibiotics versus placebo

Anti-pseudomonal antibiotics compared with placebo for long-term therapy in CF						
Patient population: adults and children with CF and <i>P aeruginosa</i>						
Settings: outpatients						
Intervention: inhaled anti-pseudomonal antibiotics						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Inhaled anti-pseudomonal antibiotics				
FEV₁ (% predicted) Follow-up: at 3 months and up to 36 months	4 trials found a significant improvement in FEV ₁ with inhaled antibiotics compared to placebo, although no data were available for 3 of these. 1 trial reported that the rate of decline in FEV ₁ favoured antibiotics. The remaining 6 trials showed no significant difference between inhaled antibiotics and placebo.		NA	1130 (11)	⊕⊕⊕⊕ low^a	The included trials all measured FEV ₁ but in different ways and for different lengths of time. It was not possible to combine the trials in a meta-analysis.
FVC (% predicted) Follow-up: at 3 months and up to 36 months	5 of the 10 trials found significant changes in FVC at the end of the trial period, favouring inhaled antibiotics when compared to placebo. 1 trial found no significant difference in absolute values of FVC % predicted between inhaled antibiotics and control but found that mean change in FVC % predicted was significantly different (favouring antibiotics).		NA	1097 (10)	⊕⊕⊕⊕ low^a	FVC was measured differently across the trials.
	1 trial found a combination of gentamycin and carbenicillin versus placebo to be significantly different and favouring antibiotics yet ceftazidime versus placebo was not significantly different. 3 trials found no significant difference between antibiotics and placebo with regard to FVC % predicted.					
Pulmonary exacerbations: frequency of one or more hospital admissions Follow-up: over 3 months and up to 12 months	397 per 1000	262 per 1000 (187 to 369 per 1000)	RR 0.66 (0.47 to 0.93)	946 (3)	⊕⊕⊕⊕ low^a	
Quality of life: lost school or working days Follow-up: over 3 months and up to 12 months	The mean number of lost school or working days in the control group was 10 days.	The mean number of lost school or working days in the inhaled antibiotic group was 5.3 days lower (8.59 lower to 2.01 lower).	NA	245 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	
Survival: number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	17 per 1000	3 per 1000 (1 to 19 per 1000)	RR 0.17 (0.03 to 1.09)	767 (2)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	
Antibiotic resistance: frequency of tobramycin-resistant <i>P aeruginosa</i>	105 per 1000	205 per 1000 (90 to 464 per 1000)	RR 1.95 (0.86 to 4.42)	672 (2)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b	



Follow-up: at end of trial (12 months)					
Adverse events	There were no significant differences between inhaled antibiotics and placebo for auditory impairment, pneumothorax, haemoptysis.	NA	1014 (6)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,c}	Rate of auditory impairment reported in 5 trials for 996 participants. Rate of pneumothorax reported in 3 trials for 558 participants. Rate of haemoptysis reported in 1 trial for 520 participants. Rate of tinnitus reported in 1 trial for 520 participants. Rate of voice alteration reported in 2 trials for 701 participants.
Follow-up: at the end of the trial (84 days to 33 months)	Tinnitus and voice alteration were significantly more common in the inhaled antibiotics groups.				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **P aeruginosa:** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded twice due to most trials included in the comparison being at unclear or high risk of bias. 3 trials were at high or unclear risk of bias across all domains. All the 11 trials were at high or unclear risk of bias for randomisation or allocation concealment (or both) and also blinding of participants or outcome assessors (or both).

^bDowngraded once because of unclear risk of bias across some domains (randomisation or allocation concealment (or both) and blinding of participants or outcome assessment (or both)) of the included trials.

^cDowngraded once due to imprecision due to low event rates.

Summary of findings 2. Summary of findings: colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe[®]) versus tobramycin for inhalation solution

Colistimethate dry powder (Colobreathe[®]) compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa* infection

Settings: outpatients

Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (1 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)

Comparison: TIS (3 cycles of 28 days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe [®])				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV ₁ % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%).		NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper.
	There was no significant difference between the 2 groups for this outcome.					
FVC (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	There was no significant difference between groups for FVC % predicted in the ITT population (LOCF), MD 0.01 L (95% CI -0.09 to 0.10).		NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper.
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations Follow-up: 24 weeks	262 per 1000	312 per 1000 (225 to 430 per 1000)	RR 1.19 (0.86 to 1.64)	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	



Quality of life: adjusted mean change in CFQ-R score at the end of treatment	The adjusted mean changes at the end of the trial favoured the Colobreathe® group in terms of treatment burden (P = 0.091).	NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life.
Follow-up: 24 weeks	This difference was significant at Week 4 (P < 0.001).				Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths	10 per 1000 vs 2 per 1000 (0 to 43 per 1000)	RR 0.21 (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,d}	
Follow-up: over 3 months and up to 12 months					
Antibiotic resistance: change in mean MIC ₅₀ and MIC ₉₀ at the end of the trial	The mean MIC ₅₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group.	NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	
Follow-up: 24 weeks	The mean MIC ₉₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0.				
Adverse events: number of treatment related adverse events	466 per 1000 vs 820 per 1000 (699 to 969 per 1000)	RR 1.76 (1.50 to 2.08)	379 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,d}	Treatment-related adverse events were significantly lower in the Colobreathe® group P < 0.0001.
Follow-up: 24 weeks					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **ITT:** intention-to-treat; **LOCF:** last observation carried forward; **MIC:** minimum inhibitory concentration; **P aeruginosa:** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to an unclear or high risk of bias across 4 out of the 7 domains, particularly randomisation, allocation concealment and participant blinding.

^bDowngraded once due to LOCF analysis increasing risk of bias.

^cDowngraded once for imprecision; the trial was underpowered to detect differences in overall quality of life.

^dDowngraded once for imprecision due to low event rates.

Summary of findings 3. Summary of findings: Inhaled TOBI® (IV preparation) versus tobramycin for Inhalation solution

Inhaled TOBI® (IV preparation) compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: adults and children with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: inhaled tobramycin (TOBI®) (IV preparation) continuous twice-daily 80 mg

Comparison: TIS intermittent (4-weekly on-off cycles) twice-daily 300 mg/5 mL

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS intermittent	Inhaled tobramycin (IV preparation) continuous				
FEV₁ (% predicted): change from baseline	The change from baseline in FEV ₁ % predicted was on average 1.07% less in the TIS group than in the inhaled tobramycin (IV preparation) group, values ranged from 11.20% less to 9.06% higher.		NA	32 (1)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b}	Trial investigators provided individual participant data for lung function and we have analysed the first-period data ourselves using the generic inverse variance method in RevMan.
Follow-up: the end of the first treatment phase (12 weeks)						
FVC (% predicted): change from baseline	The change from baseline in FVC % predicted was on average 0.01% more in the TIS group than in the inhaled tobramycin (IV preparation) group, values ranged from 9.48% less to 9.50% higher.		NA	32 (1)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b}	Trial investigators provided individual participant data for lung function and we have analysed the first-period data ourselves using the generic inverse variance method in RevMan.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CI**: confidence interval; **FEV₁**: forced expiratory volume at 1 second; **FVC**: forced vital capacity; **IV**: intravenous; **NA**: not applicable; **P aeruginosa**: *Pseudomonas aeruginosa*; **TIS**: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Summary of findings 4. Summary of findings: tobramycin for inhalation powder versus tobramycin for inhalation solution

TIP compared with TIS for long-term therapy in CF						
Patient population: children and adults with CF and <i>P aeruginosa</i>						
Settings: outpatients						
Intervention: TIP twice-daily 4 capsules (total of 112 mg) (3 cycles (28 days on-drug, 28 days off-drug))						
Comparison: TIS twice-daily 300 mg/5 mL						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	TIP				
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: 24 weeks	The MD between the 2 groups was 1.10 (95% CI -2.33 to 4.53) favouring TIS, but not significantly.		NA	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	TIP was found to be non-inferior to TIS.
FVC Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Pulmonary exacerbations: number of participants experiencing pulmonary exacerbation Follow-up: 24 weeks	301 per 1000	337 per 1000 (259 to 436 per 1000)	RR 1.12 (0.86 to 1.45)	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Quality of life	Outcome not reported.				NA	

Follow-up: NA					
Survival: number of deaths	Not calculable as there were no deaths in the TIS group. There were 3 deaths in the TIP group.		RR 4.76 (0.25 to 91.62)	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}
Follow-up: 24 weeks					
Antibiotic resistance: mean change from baseline in <i>P aeruginosa</i> sputum density	Mucoïd and non-mucoïd <i>P aeruginosa</i> sputum densities showed a decrease from baseline in both groups at all time points. Mean change was -1.6 versus -0.92 log ₁₀ CFU/g for mucoïd phenotype and -1.77 versus -0.73 log ₁₀ CFU/g for non-mucoïd phenotype.		NA	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a
Follow-up: 24 weeks					
Adverse events: number of any adverse event reported	842 per 1000	901 per 1000 (842 to 968 per 1000)	RR 1.07 (1.00 to 1.15)	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a
Follow-up: 24 weeks	<p>A range of adverse events were reported but the only adverse events which were significantly different between the 2 groups were</p> <p><i>favouring TIS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> cough: RR 1.56 (95% CI 1.23 to 1.96) hoarseness: 3.56 (95% CI 1.71 to 7.43). 				

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TIP:** tobramycin inhalation powder **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to risk of bias within the trial. This was an open-label trial and so was at high risk of bias for blinding and had an unclear risk for randomisation and allocation concealment.

^bDowngraded once for imprecision due to low event rates.

Summary of findings 5. Summary of findings: aztreonam lysine for inhalation versus tobramycin for inhalation solution

AZLI compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily

Comparison: TIS 300 mg twice-daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	AZLI				
FEV₁ (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles	The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI.		NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Follow-up: 24 weeks						
FVC	Outcome not reported.				NA	
Follow-up: NA						
Pulmonary exacerbations: need for additional antibiotics	576 per 1000	380 per 1000 (294 to 495 per 1000)	RR 0.66 (0.51 to 0.86)	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	

Follow-up: 24 weeks						
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles	The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group.	The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	
Follow-up: 24 weeks						
Survival	See comments.			268 (1)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified.
Follow-up: 24 weeks						
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24	The mean (SD) change in log ₁₀ CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group.	The mean change in log ₁₀ CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	
Follow-up: 24 weeks						
Adverse events: number of treatment-related adverse events	129 per 1000	228 per 1000 (133 to 392 per 1000)	RR 1.77 (1.03 to 3.04)	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI-treated group P < 0.04), the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event.
Follow-up: 24 weeks						

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
AZLI: aztreonam lysine for inhalation; **CFQ-R:** cystic fibrosis questionnaire - revised; **CF:** cystic fibrosis; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **SD:** standard deviation; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to risk of bias within the trial. The trial was open-label with the treatments given at a different frequency and so obvious to participants. There was also an unclear risk attributed to blinding of outcome assessment.

^bDowngraded once due to imprecision from low event rates.

Summary of findings 6. Summary of findings: amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) versus tobramycin for inhalation solution

ALIS compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient or population: children and adults with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: ALIS 590 mg once daily with eFlow® nebuliser

Comparison: TIS 300 mg twice daily via PARI LC® PLUS nebuliser

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	ALIS				
FEV₁: LS mean FEV ₁ (L) Follow-up: 168 days	The difference in LS mean FEV ₁ (L) adjusted for treatment and randomisation strata, at the end of treatment was MD -1.31% (95% CI, -4.95 to 2.34; P = 0.48).		NA	262 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	This analysis was carried out on the per-protocol data. The lower CI was above -5% indicating non-inferiority of ALIS to TIS.
FVC Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Pulmonary exacerbations: frequency of pulmonary exacerbations	There were more participants in the ALIS group experiencing an exacerbation than in		NA	294 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	The study also reported on hospitalisations and found that there was no

Follow-up: 168 days	the TIS group (53.5% in the ALIS group compared to 51.4% in the TIS group, P=0.02).					difference, RR 0.62 (95% CI 0.50 to 1.33). Time to first exacerbation was also shorter in the ALIS group, HR 1.51 (95% CI 1.07 to 2.13) P=0.03.	
Quality of life: change in CFQ-R domain scores (mean CFQ-R score)	There was no difference in change in CFQ-R scores between groups at the end of the study across any domain.	NA	294 (1)	⊕⊕⊕⊕	moderate^a		
Follow-up: 168 days							
Survival	Outcome not reported.			NA		No deaths were reported in either group for the duration of the study (Bilton 2020).	
Follow-up: NA							
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P aeruginosa</i> CFU/g of sputum density	LS mean difference was no different between groups at the end of the study P=0.13	NA	259 (1)	⊕⊕⊕⊕	moderate^a	The authors also report that mean <i>P aeruginosa</i> sputum densities were below baseline level at day 168 in both the ALIS group and the TIS group (Bilton 2020).	
Follow-up: 168 days							
Adverse events: number of participants experiencing any TEAE	788 per 1000	1000 per 1000 (638 to 1000 per 1000)	RR 1.47 (0.81 to 2.66)	294 (1)	⊕⊕⊕⊕	moderate^a	There were no differences between groups by severity of TEAE.
Follow-up: 168 days							

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
ALIS: amikacin liposome inhalation solution; **CFU** colony forming units; **CF:** cystic fibrosis; **CFQ-R:** cystic fibrosis questionnaire - revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **HR:** hazard ratio; **LS:** least squares; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TEAE:** treatment-related adverse event; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to risk of bias within the trial being unclear or high across all domains, largely due to the trial being open label with unclear process for generation of sequence and allocation concealment.

Summary of findings 7. Summary of findings: levofloxacin for Inhalation solution versus tobramycin for Inhalation solution

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: adults and children aged over 12 with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: LIS (Aeroquin™, MP376, APT-1026) 240 mg (2.4 mL of 100 mg per mL solution) twice daily

Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	LIS				
FEV₁ (% predicted): relative mean change from baseline	The mean (SD) change in % predicted FEV ₁ was -1.5 (14.8) in the TIS group.	The mean change in % predicted FEV ₁ in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕	high
Follow-up: 6 months						
FVC (% predicted): relative mean change from baseline	The mean (SD) change in FVC % predicted was -1.3 (12.8) in the TIS group.	The mean change in FVC % predicted in the LIS group was 0.60 higher (2.23 lower to 3.43 higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕	high
Follow-up: 6 months						
Pulmonary exacerbations:	280 per 1000	173 per 1000 (112 to 274 per 1000)	RR 0.62 (0.40 to 0.98)	282 (1)	⊕⊕⊕⊕	high

number of hospitalisations due to respiratory exacerbations					
Follow-up: 6 months					
Quality of life: change from baseline in CFQ-R	The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial.	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	No data could be entered into analysis.
Follow-up: 6 months					
Survival	Outcome not reported.				NA
Follow-up: NA					
Antibiotic resistance: mean change in <i>P aeruginosa</i> sputum density (log ₁₀ CFU/g)	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log ₁₀ CFU/g. The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log ₁₀ CFU/g lower to 0.55 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Follow-up: 6 months					
Adverse events: number of treatment-related adverse events	Significantly fewer participants in the LIS group reported epistaxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Follow-up: 6 months	Significantly more participants in the LIS group reported dysgeusia, RR 46.25 (95% CI 2.88 to 742). No other differences were noted.				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **LIS:** levofloxacin for inhalation solution; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to indirectness. Quality of life was measured by the CFQ-R score but no data were provided, just a summary. It is unclear which participants were included in this outcome.

^bDowngraded once due to publication bias as the results were not presented in full for this outcome.

Summary of findings 8. Summary of findings: continuous cycles alternating aztreonam lysine for inhalation with tobramycin for inhalation solution versus continuous cycles alternating placebo with tobramycin for inhalation solution

Continuous AZLI/TIS compared with continuous placebo/TIS (i.e. intermittent TIS) for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: continuous alternating cycles of AZLI (75 mg (diluted in 0.17% NaCl) 3 times-daily) and TIS (300 mg/5 mL twice-daily)

Comparison: alternating cycles of placebo (lactose monohydrate and sodium chloride reconstituted with the same diluent used for AZLI 3 times daily) and TIS (300 mg/5 mL twice-daily)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS/placebo	AZLI/TIS				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline (average values across the end of the 3 treatment cycles)	The change from baseline in FEV ₁ % predicted was on average 1.33% more in the AZLI/TIS group than in the in the TIS/placebo group, values ranged from 0.51% lower to 3.17% higher.	NA	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}		
Follow-up: 6 months (24 weeks)						
FVC	Outcome not reported.				NA	



Follow-up: NA						
Pulmonary exacerbations: rate of PDEs per participant year	489 per 1000	347 per 1000 (210 to 577 per 1000)	RR 0.71 (0.43 to 1.18)	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	The rate of PDEs was lower in the AZLI/TIS group (1.31 PDEs per participant year) than in the placebo/TIS group (1.76 PDEs per participant year). The difference between the groups was not reported to be significant (P = 0.25, RR 0.74 (95% CI 0.45 to 1.24)).
Follow-up: 24 weeks						
Quality of life: CFQ-R respiratory symptom scores averaged from weeks 4, 12 and 20	Scores improved by a mean (SE) 1.00 (1.74) in the AZLI/tobramycin group, they worsened by a mean (SE) -2.06 (1.63) in the placebo/TIS group. The difference between the groups was not found to be significant, MD 3.06 (95% CI -1.61 to 7.73).		NA	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	
Follow-up: 24 weeks						
Survival	Outcome not reported.				NA	
Follow-up: NA						
Antibiotic resistance: mean change from baseline in <i>Paeruginosa</i> sputum density (CFU/g)	Adjusted mean changes from baseline sputum <i>Paeruginosa</i> density after each course of AZLI/ placebo or TIS during the comparative phase were small (0.36 to -0.55 log ₁₀ CFU/g) and differences between treatment groups were not statistically significant.		NA	87 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	Results reported narratively from the paper.
Follow-up: 24 weeks						
Adverse events: any adverse event in the comparative phase	978 per 1000	949 per 1000 (880 to 1000)	RR 0.97 (0.90 to 1.05)	88 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	A range of adverse events were reported but the only adverse events which were significantly different between the 2 groups were:
Follow-up: 24 weeks						<p><i>favouring continuous treatment</i></p> <ul style="list-style-type: none"> dyspnoea: RR 0.59 (95% CI 0.35 to 1.01); decrease in exercise tolerance: RR 0.27 (95% CI 0.08 to 0.90); decreased appetite: RR 0.34 (95% CI 0.14 to 0.85) <p><i>favouring intermittent treatment</i></p> <ul style="list-style-type: none"> nasal congestion: RR 3.01 (95% CI 1.04 to 8.74).
<p>*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).</p> <p>AZLI: inhaled aztreonam lysine; CF: cystic fibrosis; CFQ-R: cystic fibrosis questionnaire - revised; CFU: colony forming units; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; MD: mean difference; NA: not applicable; PDE: protocol-defined exacerbation; <i>P aeruginosa:</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; RR: risk ratio; SE: standard error; TIS: tobramycin for inhalation solution.</p>						
<p>GRADE Working Group grades of evidence High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.</p>						
<p>^aDowngraded once due to risk of bias being unclear across 5 of the domains around randomisation, allocation concealment, blinding of participants and incomplete outcome data. ^bDowngraded once due to imprecision as trial enrolment was limited and the trial was underpowered.</p>						

Anmerkung/Fazit der Autoren

The practise of prescribing inhaled antibiotics for many years to suppress chronic infection in people with cystic fibrosis is widespread. At present, the most commonly-used drugs are tobramycin and colistin (Colobreathe®). Other emerging treatments are aztreonam, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin and combined fosfomycin-tobramycin. This review is restricted to randomised trials designed to test the benefit of these drugs for periods of three months or more. The review found limited evidence that inhaled antibiotic treatment of chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* (*P aeruginosa*) is of some benefit in

terms of improvement in lung function and reduction in exacerbations of respiratory infection for up to 33 months (the duration of the longest trial). In addition, there do not seem to be severe or frequent adverse effects. The best evidence is for the use of tobramycin which was studied in 12 trials. However, the findings of this review raise some issues to consider when prescribing this treatment long-term.

1. There is a lack of evidence of benefit in terms of survival, quality of life or nutritional outcomes.
2. The level of benefit is uncertain as some trials are small and prone to error. We have included several larger trials, but heterogeneity in measurement and reporting of outcomes is such that very little pooled analysis was possible.
3. The major evidence for benefit is for use for up to six months, hence uncertainty about any longer-term benefit remains;
4. There is no adequate evidence from randomised controlled trials to support the use of colistin.

Kommentare zum Review

- Keine klaren Subgruppenanalysen zu Kindern/Erwachsenen.

3.2 Systematische Reviews

Silva Filho L et al., 2024 [7].

Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the effect of treatment with the combination of three cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators— elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor (ETI)—on important clinical endpoints in individuals with cystic fibrosis.

Methodik

Population:

- patients with CF and at least one F508del allele

Intervention:

- CFTR modulators

Komparator:

- Other modulators or placebo

Endpunkte:

- mortality rate due to any cause
- acute pulmonary exacerbations
- adverse events
- lung function (measured by FEV1),

- quality of life (measured by the respiratory domain score of the Cystic Fibrosis Questionnaire)
- BMI

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ClinicalTrials.gov from their inception to December 26th, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Cochrane risk-of-bias tool (RoB 2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs involving 1,127 individuals, 577 and 550 of whom were in the intervention and control groups, respectively, were included in the meta-analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Description of the studies included in the meta-analysis.

Study	Design	Population	Intervention (N)	Comparator (N)	Outcome	Duration
Barry et al. ⁽²³⁾ (NCT04058353)	Phase 3 double-blind RCT with active control arm	≥ 12-year-olds with CF and <i>F508del</i> -gating or <i>F508del</i> -residual function genotypes	ETI E: 200 mg once daily; I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (N = 132)	TI or I I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (N = 126)	FEV ₁ %, sweat chloride concentration, score on CFQ respiratory domain, adverse events	8 weeks
Heijerman et al. ⁽¹⁴⁾ (NCT03525548)	Phase 3 double-blind RCT with active control arm	≥ 12-year-olds with CF and homozygous for <i>F508del</i> mutation, FEV ₁ 40-90%, stable CF	ETI E: 200 mg once daily; I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (N = 55)	TI T: 100 mg once daily; I: 150 mg, every 12 h (N = 52)	FEV ₁ %, sweat chloride concentration, score on CFQ respiratory domain, adverse events	4 weeks 96-week extension
Keating et al. ⁽¹²⁾ (NCT03227471)	Phase 2 double-blind RCT with active control arm or placebo	≥ 18-year-olds with CF <i>F508del</i> -MF genotype patients were randomized to receive triple therapy or a triple placebo control Patients homozygous for the <i>F508del</i> mutation genotype were randomized to receive triple therapy or active control arm	<i>F508del</i> -MF genotype: ETI E: 50, 100, or 200 mg once daily; I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (n = 53) or VX-445 in triple combination with T and VX-561 (n = 22) Homozygous for <i>F508del</i> : ETI E: 200 mg/day p.o.; T: 100 mg/day; I: 150 mg every 12 h (n = 21) [64 patients received E 200 mg per day p.o.] (N = 96)	<i>F508del</i> -MF genotype: placebo (n = 12) or VX-445 in triple combination (n = 8) Homozygous for <i>F508del</i> : TI I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (n = 7) (N = 27)	FEV ₁ %, score on CFQ respiratory domain, adverse events	4 weeks

Continue...▶

Table 1. Description of the studies included in the meta-analysis. (Continued...)

Study	Design	Population	Intervention (N)	Comparator (N)	Outcome	Duration
Mall et al. ⁽¹⁶⁾ (NCT04353817)	Phase 3 double-blind placebo-controlled RCT	6-12-year-olds with CF and F508del-MF genotypes; FEV ₁ 40-90%, stable CF	Children < 30 kg: E: 100 mg once daily; T: 50 mg once daily; I: 75 every 12 h Children ≥ 30 kg: E: 200 mg once daily; T: 100 mg once daily; I: 150 every 12 h (N = 60)	Placebo (N = 61)	FEV ₁ , lung clearance index, sweat chloride concentration, score on CFQ respiratory domain, adverse events	24 weeks
Middleton et al. ⁽¹²⁾ (NCT03525444)	Phase 3 double-blind placebo-controlled RCT	≥ 12-year-olds with CF and heterozygous for the F508del-MF genotype, FEV ₁ 40-90%, stable CF	ETI E: 200 mg once daily; I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (N = 201)	Placebo (N = 204)	FEV ₁ , exacerbations, BMI, sweat chloride concentration, score on CFQ respiratory domain, adverse events	24 weeks 96-week extension
Extension (NCT03525574)	Open label-extension					
Sutharsan et al. ⁽¹⁵⁾ (NCT04105972)	Phase 3 double-blind RCT with active control arm	≥ 12-year-olds with CF and homozygous for F508del, FEV ₁ 40-90%, stable CF	ETI E: 200 mg once daily; I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (N = 87)	TI I: 150 mg every 12 h; T: 100 mg once daily (N = 88)	FEV ₁ , sweat chloride concentration, score on CFQ respiratory domain, adverse events	24 weeks

RCT: randomized controlled trial; CF: cystic fibrosis; E: elexacaftor; T: tezacaftor; I: ivacaftor; CFQ: Cystic Fibrosis Questionnaire; and MF: minimal function.

Qualität der Studien:

Table 2. Risk of bias of the randomized clinical trials included in the meta-analysis.*

Study	Randomization	Allocation	Double blind	Observer	Losses	Characteristic Prognosis	Outcome	ITT	Sample size calculation	Early stop trial
Barry et al. ⁽²³⁾	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Heijerman et al. ⁽¹⁴⁾	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Keating et al. ⁽¹²⁾	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Mall et al. ⁽¹⁶⁾	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Middleton et al. ⁽¹²⁾	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green
Sutharsan et al. ⁽¹⁵⁾	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

ITT: Intention to treat. *Red: risk of bias; yellow: unclear; and green: without risk of bias.

Table 3. Quality of evidence regarding the use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor triple combination in cystic fibrosis patients.

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	No of patients		Relative (95% CI)	Effect Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Elexacaftor +tezacaftor + ivacaftor	Placebo or active control				
Mortality													
6	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	0/577 (0.0%)	0/550 (0.0%)	not estimable	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕O Moderate	CRITICAL	
Adverse events													
6	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	470/577 (81.5%)	464/550 (84.4%)	not estimable	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕O Moderate	CRITICAL	
Quality of life													
6	randomized trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	577	550	-	mean 14.93 points higher (9.98 higher to 19.89 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL	
Pulmonary exacerbations													
6	randomized trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	65/577 (11.3%)	165/550 (30.0%)	not estimable	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT	
FEV₁													
6	randomized trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	577	550	-	mean 10.47 pp higher (6.88 higher to 14.06 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT	
BMI													
3	randomized trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	343	344	-	mean 1.07 kg/m ² higher (0.9 lower to 1.25 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT	

pp: percentage points.

Explanations

a. Randomization and no mentioning of intention to treat

b. High heterogeneity

c. Large confidence interval

Studienergebnisse:

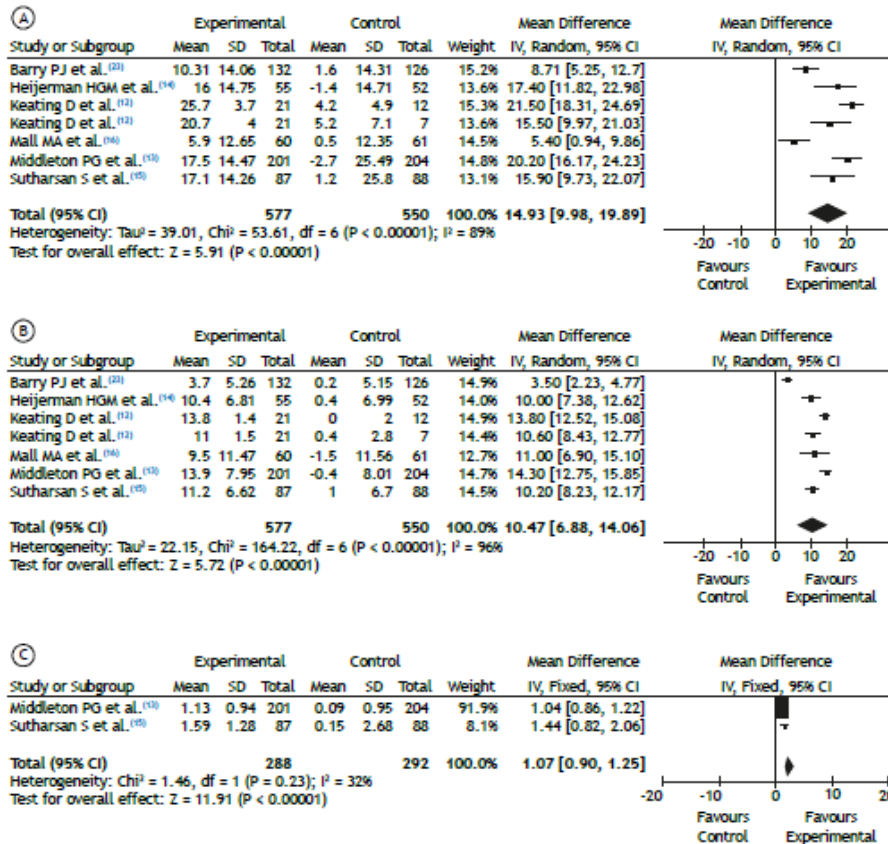


Figure 2. Forest plots of the included studies evaluating the efficacy of elixacaftor+tezacaftor+ivacaftor vs. placebo in individuals with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. In A, quality of life determined by the respiratory domain score of the Cystic Fibrosis Questionnaire respiratory domain; in B, FEV₁ in percentage of the predicted value; and, in C, BMI. IV: inverse of the variance; and df: degrees of freedom

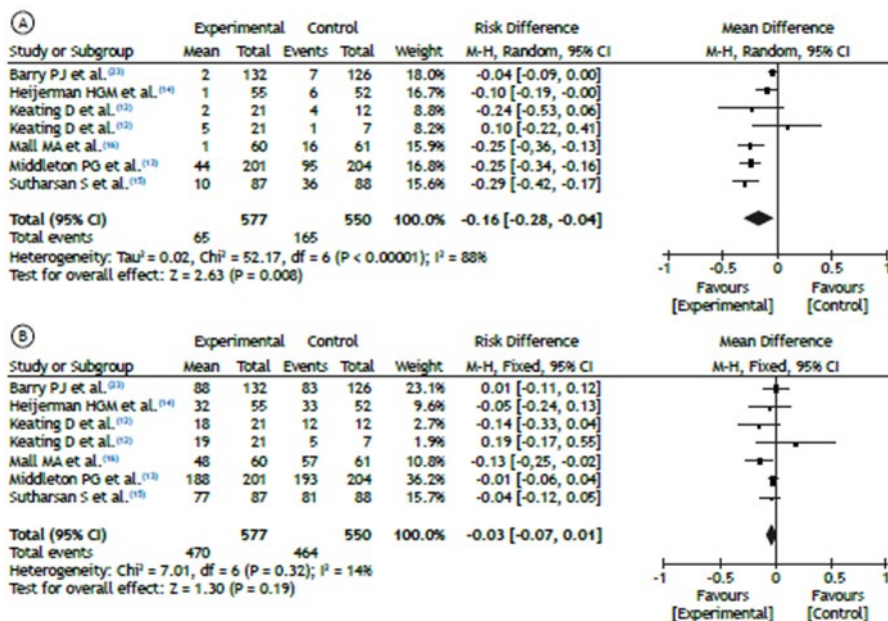


Figure 3. Forest plots of the included studies evaluating the efficacy of elixacaftor+tezacaftor+ivacaftor vs. placebo in individuals with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele. In A, acute pulmonary exacerbations; and, in B, adverse events. M-H: Mantel-Haenszel (method); and df: degrees of freedom.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings demonstrate that ETI treatment substantially improves clinically significant, patient centered outcomes.

Kommentare zum Review:

- Siehe auch folgende SR hinsichtlich gleicher Fragestellung/ eingeschlossener Studien:
 - He R et al., 2024 [3]. **Fazit:** ELX-TEZ-IVA demonstrated efficacy in improving ppFEV1, CFQ-R RD, and sweat chloride concentrations in patients with CF. However, caution should be exercised regarding the incidence of AEs, particularly mild and moderate ones.
 - Wang Y et al., 2022 [9]. **Fazit:** CFTR modulators in triple combination achieve better clinical results than placebo and active control, and result in comparable adverse events.
 - Xu W et al., 2023 [10]. **Fazit:** ELE/TEZ/IVA is a highly effective strategy and relatively safe for CF patients and needs to be sustained to achieve better efficacy.

3.3 Leitlinien

Neuanmeldung S3-Leitlinie Mukoviszidose: CFTR-Modulatortherapie

Es liegt eine Neuanmeldung einer S3-Leitlinie „Mukoviszidose: CFTR-Modulatortherapie“ vor, die bis Ende 2028 fertiggestellt werden soll.

Schwarz C et al., 2024 [1, 2, 6].

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)

S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Pseudomonas aeruginosa

Zielsetzung/Fragestellung

Die vorliegende Leitlinie soll zur weiteren Optimierung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose beitragen, i.e. Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose durch ein späteres Einsetzen der chronischen PA-Infektion und weniger Exazerbationen bei einem möglichst minimierten Therapieregime. Dies soll durch eine Standardisierung der Diagnostik und der Behandlungspfade sowie durch Sicherung von Qualitätskriterien der Behandlung der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose erreicht werden.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **Trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **Trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **Trifft teilweise zu** – Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, jedoch konnte zudem auch

Literatur von den Arbeitsgruppen vorgeschlagen werden. Es wird nicht dargelegt, ob und wenn ja welche Literatur von den Arbeitsgruppen vorgeschlagen wurde.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **Trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **Trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **Trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Der Suchzeitraum war vom 20.3.2014-18.3.2019 und in einer Update-Recherche bis zum 11.5.2020.

LoE

- Die Evidenzgrade wurden mithilfe strukturierter Checklisten im Leitlinienportal und in Anlehnung an die Empfehlungen des Oxford Centre for evidence-based medicine (www.cebm.net; 2011) vergeben. Dabei wurden die Beurteilungsbögen für Systematische Reviews, RCTs und Diagnostikstudien aus dem Leitlinienportal <https://www.guideline-service.de/> verwendet: Oxford (2011) Appraisal Sheet Systematic Reviews, RCT, Diagnostic Studies. Die Bewertung wurde durch eine Person aus dem Mukoviszidose Institut durchgeführt und durch die jeweiligen Arbeitsgruppen geprüft.

GoR

- A Starke Empfehlung (soll)
- B Empfehlung (sollte)
- O Empfehlung offen (kann)

Sonstige methodische Hinweise

- Abgrenzung zu Modulatortherapie-Leitlinie: Das Thema wird jedoch im angemeldeten Leitlinienprojekt 020-026 „CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose - Living Guideline“ bearbeitet.
- Abgrenzung zu anderen Mukoviszidose-Leitlinien: Die Leitlinie AWMF 026-023 (Diagnose der Mukoviszidose) behandelt die Primärdiagnose der Grunderkrankung Mukoviszidose. Diese Leitlinie befindet sich gerade in Überarbeitung.

Empfehlungen

05 Eradikationstherapie

05.1 Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patient:innen mit erstem PA-Nachweis in den unteren Atemwegen empfohlen (für die oberen Atemwege s. Kapitel 11)

Empfehlungen

Eine Eradikation **soll** durchgeführt werden. Die Eradikationstherapie soll nicht später als 4 Wochen nach einem PA-Erstnachweis beginnen.

Empfehlungsgrad A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Die Eradikation **kann** mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen

ODER mittels Ciprofloxacin p.o. über 3 Wochen kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Monate durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad 0

(Konsensstärke: Konsens)

Eine intravenöse Therapie kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

Falls eine Inhalation nicht möglich ist, **soll** eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Zu Dosierungen und Therapiedauer der einzelnen Antibiotika s. Tabelle 5.1.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Zusammenfassung: Die Durchführung einer Therapie zur Eradikation von *P. aeruginosa* ist besser als keine Therapie ([85-89] Evidenzlevel 1). Bisher wurden verschiedene Strategien zur Eradikation von *P. aeruginosa* beschrieben. Diese unterscheiden sich in der Wahl der Antibiotika, der Dosis und Dauer der Therapie. Die Medikamente wurden inhalativ, oral oder intravenös oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die jeweiligen Eradikationsraten variieren in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum. In den bislang verfügbaren Studien konnte keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden ([86] Evidenzlevel 1). Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass bei wiederholtem *P. aeruginosa* Nachweis eine Therapie über 3 Monate (dänisches Schema) wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([101, 102] Evidenzlevel 2).

- Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil gegenüber einer Dauer von 28 Tagen bringt ([91], Evidenzlevel 1).
- Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycin-Inhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate ([93] Evidenzlevel 1).
- Die intravenöse Gabe von Ceftazidim und Tobramycin führt im Vergleich zur oralen Gabe von Ciprofloxacin über 12 Wochen zu keiner besseren Eradikationsrate ([97] Evidenzlevel 1).
- Es gibt insgesamt nur eine schwache Evidenz über die Wirksamkeit intravenöser Therapien bei Erstnachweis ([97] Evidenzlevel 1; [98];[99] Evidenzlevel 2).

Referenzen:

[85] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17:153-78.

[86] Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD004197.

[87] Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991;338:725-6.

[88] Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:88-92.

[89] Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:841-9.

[91] Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65:286-91.

- [93] Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2011;165:847-56.
- [97] Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8:975-86.
- [98] Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahim N, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:288-92.
- [99] Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009;33:305-11.
- [101] Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros*. 2005;4 Suppl 2:49-54.
- [102] Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:330-5.

05.2 Sind zur Eradikationstherapie intravenöse, orale und inhalative Antibiotika beziehungsweise deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patient:innen sollte primär intravenös therapiert werden?

Empfehlungen

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des ersten *P. aeruginosa*-Nachweises **soll** primär eine intravenöse Therapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Anschließend zum besseren Erfolg der Eradikation kann eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (4 Wochen) oder Colistin inhalativ (3 Monate) und Ciprofloxacin p.o. (3 Wochen) durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

Zur Wirksamkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie wurden keine randomisiert kontrollierten Studien gefunden. Aufgrund der derzeitigen Datenlage, insbesondere aufgrund des Fehlens vergleichender Untersuchungen, ist unklar, welchem Eradikationsschema (inhalativ, inhalativ plus oral, intravenös plus inhalativ) der Vorzug gegeben werden sollte ([86] Evidenzlevel 1). Am besten untersucht sind die folgenden Therapien:

- Tobramycin inhalativ über 4 Wochen ([91, 93] Evidenzlevel 1) eine Kombination mit Ciprofloxacin brachte jedoch keinen zusätzlichen Effekt ([92, 93] Evidenzlevel 1)
- Das dänische Schema mit Colistin/Ciprofloxacin über 3 Wochen und bei wiederholtem Nachweis Colistin/Ciprofloxacin über 3 Monate ([90, 92] Evidenzlevel 1).

Ist eine Inhalation nicht möglich, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Bei nicht-erfolgreicher Eradikation kann die intravenöse Kombinationstherapie ggf. unter Wechsel der gewählten Antibiotika wiederholt werden. Eine primär intravenöse Eradikationstherapie über 2 Wochen sollte auch bei Patient:innen durchgeführt werden, bei denen im Rahmen des Erstnachweises eine, wenn auch milde, pulmonale Exazerbation besteht ([103, 104] Evidenzlevel 2, Leitlinie). Falls eine Eradikation mit inhalativen und oralen Antibiotika zu keinem Erfolg führt, sollte eine Kombinationstherapie aus intravenösen Antibiotika und inhalativem Colistin durchgeführt werden ([104] Leitlinie). Für die verschiedenen Regime konnte weder eine Über- noch eine Unterlegenheit gezeigt werden.

Referenzen:

- [86] Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD004197.
- [90] Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012.
- [91] Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010;65:286-91.
- [92] Treggiari MM, Rosenfeld M, Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Gibson RL, Williams J, et al. Early anti-pseudomonal acquisition in young patients with cystic fibrosis: rationale and design of the EPIC clinical trial and observational study'. *Contemporary clinical trials.* 2009;30:256-68.
- [93] Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2011;165:847-56.
- [103] Noah TL, Ivins SS, Abode KA, Stewart PW, Michelson PH, Harris WT, et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:281-90.
- [104] CF-Trust;. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. CF-Trust. 2009;Third edition.

05.3 Bei welchen Patient:innen sollte bei Erstnachweis einer PA-Infektion eine sequentielle Kombinationstherapie aus einem intravenösen Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?

Empfehlung:

Es gibt keine Patient:innengruppe, bei der eine sequentielle Kombinationstherapie durchgeführt werden sollte.

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation **kann** im Rahmen des *P. aeruginosa*-Erstnachweises eine sequentielle Kombination aus einem intravenösen und einem inhalativen Antibiotikum verabreicht werden.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

Es gibt nur eine schwache Evidenz, dass die intravenöse Therapie gefolgt von einer inhalativen Therapie zu einer Verbesserung des Eradikationserfolges führt. Die i.v. Therapie wurde hierbei mit einer anschließenden Inhalation von Colistin oder Tobramycin kombiniert ([98] Evidenzlevel 2; [99] Evidenzlevel 2; [97] Evidenzlevel 1).

Referenzen:

- [97] Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *The lancet Respiratory medicine.* 2020;8:975-86.
- [98] Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahimi N, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:288-92.
- [99] Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009;33:305-11.

05.6 Spielt das Alter der Patient:innen eine Rolle für das Therapieregime? Welche Dosierung sollte eingesetzt werden, welche Dosisintervalle sind sinnvoll?

Empfehlungen

Eine antibiotische Therapie **soll** hinsichtlich Dosierung und Dosierungsintervall laut Fachinformation durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Bei Säuglingen und kleinen Kindern **kann** eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen.

Empfehlungsgrad: O

(Konsensstärke: Konsens)

Zu Beginn der Eradikationstherapie **soll** die Inhalationstechnik überprüft werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Ist eine Inhalation nicht möglich bzw. kann eine korrekte Inhalationstechnik nicht sichergestellt werden, **soll** eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Es sollen nur Inhalationsgeräte verwendet werden, die für die Applikation der entsprechenden Medikamente zugelassen sind. Eine Inhalationstherapie wird, soweit möglich, bereits bei kleinen Kindern angestrebt. Bei Säuglingen und kleinen Kindern kann eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen, falls möglich nachfolgend über ein Mundstück. Kinder unter 3 Jahren inhalieren meist über eine Maske. Ist eine Inhalation nicht möglich bzw. kann eine korrekte Inhalationstechnik nicht sichergestellt werden, kann eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Eine Tobramycin-Inhalation erfolgt mit 2 x 40 mg bis 2 x 300 mg ([14] Leitlinie). Bei Patient:innen älter als 6 Jahre erfolgt die Tobramycin-Inhalation mit Tobramycin 2 x 300 mg über 28 Tage. Nach vorhandener Studienlage ist die Effektivität einer Eradikationstherapie mit 2 x 300 mg Tobramycin in der Alterklasse ab 6 Monaten vergleichbar zu den Ergebnissen anderer Altersklassen und auch als ausreichend sicher zu beurteilen, vor allem in Bezug auf die Serumtalspiegel von Tobramycin, die Nierenfunktionswerte und die Ototoxizität [107], [108], [96]. Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Analysen korrelieren dies mit einer geringeren systemischen Bioverfügbarkeit der Tobramycin-Inhalation in der Altersklasse bis 7 Jahre [109]. Da es sich nur bei der EARLY-Studie ([96] Evidenzlevel 1) um eine randomisiert-kontrollierte Studie handelt, erlaubt die derzeitige Datenlage jedoch keine evidenzbasierte Empfehlung zur einheitlichen Dosierung in der Altersgruppe unter 6 Jahren. Um eine Unterdosierung zu vermeiden, empfiehlt die Leitliniengruppe zur Eradikation ab 6 Monaten die Tobramycin-Inhalation von 2 x 300mg.

Die Therapie mit Ciprofloxacin oral kann ab dem 1. Lebensmonat mit 40 mg/kg/Tag in zwei Einzeldosen mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg durchgeführt werden. In manchen Zentren wird nach erneutem Erregernachweis die Colistin-Inhalation einem Stufenschema folgend in erhöhter Dosis durchgeführt: beginnend mit 2 x 1 Million für 3 Wochen bei Erstnachweis, bei erneutem Erregernachweis mit 3 x 2 Millionen, ebenso über 3 Wochen. Bei jedem weiteren Erregernachweis in gleicher Dosierung und Verlängerung der Inhalation auf 3 Monate ([102] Evidenzlevel 2; [104] Leitlinie).

Wenn der Eradikationsversuch mit inhalativen und oralen Antibiotika erfolglos ist oder es im Rahmen des Erstnachweises zu einer pulmonalen Exazerbation kommt, erfolgt eine intravenöse antibiotische Therapie meist in einer Kombination eines Beta-Lactam-Antibiotikums, z. B. Piperacillin/Tazobactam oder ein *Pseudomonas*-wirksames Cephalosporin, mit einem Aminoglykosid ([104] Leitlinie).

Referenzen:

[14] Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2004;3:67-91.

[96] Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, Asherova I, Alon N, Maykut R, et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros.* 2019;18:78-85.

[102] Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:330-5.

[104] CF-Trust;. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. CF-Trust. 2009;Third edition.

[107] Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, Emerson J, McCoyd KS, Shell R, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;139:572-7.

[108] Hennig S, McKay K, Vidmar S, O'Brien K, Stacey S, Cheney J, et al. Safety of inhaled (Tobi(R)) and intravenous tobramycin in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13:428-34.

[109] Wang X, Koehne-Voss S, Anumolu SS, Yu J. Population Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Solution in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pharm Sci.* 2017;106:3402-9.

06 Inhalative Suppressionstherapie

06.1 Welche Indikation gibt es für die inhalative Suppressionstherapie?

Empfehlung

Eine inhalative Suppressionstherapie **soll** bei Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Die chronische Atemwegsinfektion durch *P. aeruginosa* hat eine zentrale Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf der CF-Lungenmanifestation. Die klinischen Studien zur Effektivität der Suppressionstherapie der *P. aeruginosa*-Infektion mittels inhalativer Antibiotika variieren zum Teil erheblich hinsichtlich der zugrundeliegenden Definitionen. Daher sollte eine einheitliche Definition der chronischen *P. aeruginosa*-Infektion angewendet werden, die den in der Einleitung dieser Leitlinie genannten Kriterien folgt.

06.2 Welche inhalativen Antibiotika stehen für welche Altersgruppen zur Verfügung und welche Dosierungen sollten appliziert werden?

Zur inhalativen Suppressionstherapie der chronischen Atemwegsinfektion mit *P. aeruginosa* stehen folgende Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Aztreonamlysin, Colistimethat Natrium, Tobramycin und Levofloxacin ([116] Evidenzlevel 3; [117] Pharmakokinetikstudie; [118] Evidenzlevel 1; [119] Evidenzlevel 1).

Referenzen

[116] Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:419-26.

[117] Geller DE, Konstan MW, Smith J, Noonberg SB, Conrad C. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:307-13.

[118] Chuchalin A, Csiszer E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, Sands D, Kapranov N, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs.* 2007;9 Suppl 1:21-31.

[119] Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax.* 2013;68:818-25.



06.6 Wann sollten inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika kombiniert werden?

Empfehlung

Bei Infektexazerbation **sollten** zur Verstärkung der Wirksamkeit inhalative Antibiotika mit oralen Antibiotika (i.d.R. Fluorchinolone) kombiniert werden.

Empfehlungsgrad: B

(Konsensstärke: Konsens)

06.7 Wann sollten inhalative Antibiotika mit einer antibiotischen i.v. Therapie kombiniert werden?

Empfehlung

Eine Kombinationstherapie aus i.v. Therapie und inhalativer Therapie **sollte nicht** durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: B

(Konsensstärke: Konsens)

Für den Nutzen einer Kombinationstherapie, bestehend aus inhalativer und intravenöser antibiotischer Therapie, wurde keine Evidenz gefunden (für Übersicht s. auch ([70] Übersichtsarbeit, [123] Übersichtsarbeit). Zudem könnte die Kombinationstherapie zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen führen oder unerwünschte Wirkungen verstärken.

Referenzen:

[70] Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS, Consensus Study G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros. 2012;11:461-79.

[123] Taccetti G, Campana S, Neri AS, Boni V, Festini F. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Journal of chemotherapy. 2008;20:166-9.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2026) am 02.02.2026

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees
2	("cystic fibrosis"):ti,ab,kw
3	(Mucoviscidos*s):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to present, in Cochrane Reviews
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2024 to present
6	#4 NOT #5

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 02.02.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.02.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Cystic fibrosis" [mh]
2	Cystic fibrosis[tiab]
3	Mucoviscidos*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Statement[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
8	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR

#	Suchschritt
	overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	#11 NOT #7
13	(#12) AND ("2024/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.02.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).** Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 026-022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022|_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa_2023-02_02.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).** Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 026-022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022m_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa_2023-02_02.pdf.
3. **He R, Lin F, Deng Z, Yu B.** Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with Phe508del mutation: evidence from randomized controlled trials. SAGE Open Med 2024;12:20503121231225874. <https://dx.doi.org/10.1177/20503121231225874>.
4. **Heneghan M, Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ.** Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(11):Cd010966. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub4>.
5. **Holland P, Jahnke N.** Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(6):Cd002007. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002007.pub5>.
6. **Schwarz C, Bend J, Hebestreit H, Hogardt M, Hugel C, Illing S, et al.** S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose - Pseudomonas aeruginosa. Pneumologie 2024;78(6):367-399. <https://dx.doi.org/10.1055/a-2182-1907>.
7. **Silva Filho L, Athanazio RA, Tonon CR, Ferreira JC, Tanni SE.** Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. J Bras Pneumol 2024;49(6):e20230187. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20230187>.
8. **Smith S, Rowbotham NJ.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(11):Cd001021. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub4>.
9. **Wang Y, Ma B, Li W, Li P.** Efficacy and safety of triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol 2022;13:863280. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.863280>.
10. **Xu W, Wu T, Zhou Z, Zuo Z.** Efficacy and safety profile of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor triple therapy on cystic fibrosis: a systematic review and single arm meta-analysis. Front Pharmacol 2023;14:1275470. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1275470>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-017

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	18. Februar 2026

Indikation
zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
<i>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</i>
<p>1. Grundlagen</p> <p>CF ist eine angeborene Multisystemerkrankung mit Funktionseinschränkung exokriner Drüsen, der eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des transepithelialen Anionenflusses zugrunde liegt. Dieser sogenannte „Basisdefekt“ wird durch Mutationen in einem Gen auf Chromosom 7q31 verursacht, welches für das in Epithelzellen exprimierte und als „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) bezeichnete Kanalprotein ABC-C7 kodiert. Diagnostischer Standard in Deutschland ist einerseits eine Früherkennung im Neonatal-Screening, andererseits eine molekulargenetische Typisierung der vorliegenden Variationen im CFTR-Gen. Diese werden nach ihrer intrazellulären Auswirkung in die Klassen I-VI eingeteilt, welche für die Indikation zur CFTR-Modulatortherapie relevant sind. Die im Deutschen Mukoviszidose-Register erfassten Patientinnen und Patienten (n = 7.369) weisen am häufigsten das Klasse-II-Allel F508del auf (46 % homozygot und 40 % heterozygot), welches zu einer fehlerhaften Tertiärstruktur des Proteins führt. Bei Vorliegen von zwei Klasse-I-Mutationen (Stopp-Mutationen, große Deletionen) kann kein Protein synthetisiert werden, daher ist bei diesen Patienten eine Modulatortherapie ohne Wirkung und Indikation.</p> <p>2. Behandlungsprinzipien</p> <p>CF ist als genetisch determinierte Erkrankung nicht heilbar, durch ein Zusammenwirken von aktiver Diagnostik, Tertiärprävention (Ernährung, Bewegung, Infektionsschutz) und konventioneller Therapie konnte das Fortschreiten insbesondere der pulmonalen Organveränderungen jedoch deutlich gebremst und das mittlere Sterbealter von etwa ein bis vier Jahren im natürlichen Verlauf auf mehr als 30 Jahre erhöht werden. Mit der Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings und der Zulassung von CFTR-Modulatoren als neue Therapieoption ist das mittlere Sterbealter in Deutschland auf zuletzt 43 Jahre angestiegen.</p> <p>Die Behandlung der CF besteht im Wesentlichen aus einer Kombination von lebenslang ein- oder mehrfach täglich durchgeführten Maßnahmen der Dauertherapie mit spezifischen, zeitlich be-</p>

grenzten Maßnahmen je nach klinischer und Befundsituation. Einzelne Ansätze sind in den Abschnitten 4 bis 7 dargestellt, Häufigkeitsangaben bei deutschen CF-Betroffenen finden sich im aktuellen Berichtsband des Deutschen Mukoviszidose-Registers (1).

3. Versorgungskontext in Deutschland

Die medizinische Praxis zur Behandlung von CF-Betroffenen ist in Deutschland durch die strukturierte Kooperation von Einrichtungen der ambulanten Regelversorgung mit multiprofessionellen Teams in spezialisierten, meist klinikbasierten Zentren charakterisiert. Diese können als ambulanter, spezialfachärztlicher Versorgungsverbund nach § 116b SGB V zugelassen sein. Üblicherweise nehmen Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte mit Zusatzweiterbildung in pädiatrischer Pneumologie oder Gastroenterologie bzw. Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Pneumologie eine steuernde Rolle ein und arbeiten eng zusammen mit fachärztlichen Vertreterinnen und Vertretern aus Humangenetik, HNO-Heilkunde, Urologie, Gynäkologie, Radiologie, Labormedizin, Mikrobiologie, Thoraxchirurgie, pädiatrischer und internistischer Gastroenterologie/Endokrinologie und anderen Bereichen sowie spezialisierten Pflegekräften, medizinischen Fachangestellten, medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten, Psychologinnen und Psychologen, Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeitern oder Sozialpädagoginnen und -pädagogen, Ernährungsfachkräften, Physiotherapeutinnen und -therapeuten, Diabetes-Beraterinnen und -Beratern und Apothekerinnen und Apothekern.

In der Regel erfolgen Untersuchungen zur Verlaufskontrolle alle zwei bis drei Monate mit spezifischer Anamnese, Anthropometrie, Lungenfunktionsdiagnostik, respiratorischer Sekretgewinnung zur Mikrobiologie und Beratung. Einmal jährlich sowie nach Bedarf werden ausführlichere Labor- und Funktionsdiagnostik sowie Bildgebung durchgeführt.

Zu verschiedenen Aspekten der Versorgung existieren AWMF-Leitlinien bzw. ein angemeldetes Vorhaben (2-5).

4. Mutations-spezifische Pharmakotherapie mit kausalem Ansatz (CFTR-Modulatoren)

a.) Ivacaftor (Kalydeco®) – Zulassung 2012, aktuell für Personen ab dem Alter von 1 Monat mit Vorliegen mindestens einer Mutation G551D, R117H oder acht anderen Mutationen der Klasse III zur ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.

b.) Ivacaftor+Lumacaftor (Orkambi®) – Zulassung 2015, aktuell für Patienten ab 1 Jahr mit zwei F508del-Mutationen zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.

c.) Ivacaftor+Tezacaftor (Symkevi®) – Zulassung 2018 für Patienten ab 12 Jahren mit Homozygotie für die F508del-Mutation oder heterozygoter F508del-Mutation und bestimmten anderen Mutationen der Klassen IV-V zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Filmtablette.

d.) Ivacaftor+Tezacaftor+Elexacaftor (Kaftrio®) – Zulassung 2020, aktuell für Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.

e.) Deutivacaftor+Tezacaftor+Vanzacaftor (Alyftrek®) – Zulassung September 2025 für Patienten ab 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zur einmal täglichen oralen Einnahme als Filmtablette.

Für Deutschland existieren bislang keine relevanten Leitlinien oder Positionspapiere zur Frage der Modulatortherapie, ein Vorhaben wurde bei der AWMF angemeldet (6). Die U.S.-amerikanische Cystic Fibrosis Foundation hat 2018 entsprechende Standardempfehlungen veröffentlicht (7), die European Cystic Fibrosis Society im Jahr 2023 (8).

5. Weitere Pharmakotherapie mit symptomatischem Ansatz

- a.) Pankreasenzyme – Supplementation bei exokriner Insuffizienz mit mikroverkapselten oralen Präparaten, Dosierung nach dem geschätzten Fettgehalt der Mahlzeit (ca. 2.000 Lipase-Einheiten pro g Fett), Einnahme jeweils zum Beginn des Essens, bei längerer Dauer Aufteilung in zwei Gaben mit einem Drittel der Gesamtdosis nach 30 min.
- b.) Fettlösliche Vitamine – orale Supplementation von Vitamin A, D, E und K unter Spiegelkontrolle von Retinol, 25-OH-Cholecalciferol und α -Tocopherol.
- c.) Polyethylenglykol – bei akutem distalem intestinalem Obstruktions-Syndrom (DIOS) für begrenzte Zeit 1–2x täglich, bei rezidivierenden DIOS-Episoden über längere Zeit einmal wöchentlich präventiv.
- d.) Protonenpumpenhemmer – Omeprazol/Pantoprazol bei symptomatischem gastroösophagealen Reflux oder persistierenden Malabsorptionszeichen unter adäquat dosierter Enzym-supplementation.
- e.) Lokaltherapie obere Atemwege – regelmäßige Nasenspülung mit physiologischer oder hypertoner Kochsalzlösung zur Reinigung der Schleimhäute und Entfernung von Sekretansammlungen. Bei chronisch behinderter Nasenatmung können topische Steroide eingesetzt werden, lokale Vasokonstriktoren zeigen einen nur vorübergehenden geringen Effekt mit hohem Risiko für missbräuchliche Anwendung und Pruritus. Bei chronischer Rhinosinusitis und Polyposis können DNase und/oder Antiinfektiva in die oberen Atemwege appliziert werden, als besonders effektive Methode haben sich Vernebler mit pulsierendem Aerosol erwiesen.
- f.) Lokaltherapie untere Atemwege – frühzeitiger Beginn bereits im ersten Lebensjahr mit ein- bis zweimal täglichen Feuchtinhalationen von hypertoner Kochsalzlösung, in der Regel mittels Düsenvernebler, elektrischem Kompressor und Gesichtsmasken bzw. ab dem Vorschulalter mit Ventil-Mundstücken. Eine effizientere Alternative für höhere Volumina bei der Antibiotika-Inhalation sind Membranvernebler für Kinder. Bei allen Systemen muss auf die hygienisch korrekte Aufbereitung und Aufbewahrung geachtet werden. Für Jugendliche/Erwachsene stehen Mannitol zur Mukolyse sowie Tobramycin und Colistin auch in Pulverform mit entsprechenden Applikatoren zur Verfügung. Die langfristige Feuchtinhalation von DNase hat einen signifikanten, aber moderaten Effekt; Bronchodilatoren und topische Steroide werden nur bei asthmatischer Symptomatik und reversibler Obstruktion in der Lungenfunktionstestung empfohlen.
- g.) Antiinfektiva – trotz der großen Bedeutung bakterieller Infektionen für den Verlauf der CF-Lungenerkrankung besteht keine generelle Indikation zum dauerhaften oder regelmäßigen Einsatz von Antibiotika. Studien zur prophylaktischen Gabe konnten weder in Bezug auf *Staphylococcus aureus* noch *Pseudomonas aeruginosa* ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis nachweisen. Robuste Evidenz spricht jedoch für die konsequente antiinfektive Behandlung zur Eradikation eines erstmalig (insbesondere bei pulmonaler Exazerbation) nachgewiesenen Erregers oder zur Suppression einer chronischen Infektion. Dabei muss zwischen inhalativ, oral und parenteral applizierten Präparaten unterschieden werden.

Zur topischen Anwendung an den unteren Atemwegen sind vier Substanzen bei CF und Pseudomonas-Infektion zugelassen: Tobramycin steht als Lösung oder Pulver zur Verfügung und wird in Therapiezyklen von jeweils 28 Tagen zweimal täglich angewendet, an die sich eine 28-tägige Therapiepause anschließt. Colistin wird ebenfalls als Lösung oder Pulver angeboten und kann dauerhaft ein- bis zweimal täglich inhaliert werden. Aztreonam ist als Lösung zur dreimal täglichen Inhalation erhältlich, Levofloxacin als Lösung zur Inhalation alle 12 Stunden. Beide Medikamente werden wie Tobramycin im On-off-Modus mit jeweils 28-Tage-Intervallen angewendet. Bei allen Präparaten müssen etwa 10 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wegen starken Hustenreizes oder Atemnot abbrechen. Im Rahmen von MRSA-Eradikati-

onsprotokollen kann auch inhalatives Vancomycin zum Einsatz kommen, bei bestimmten pulmonalen Mykosen wurde die Inhalation von Amphotericin B als wirksam beschrieben. Beides stellt einen Off-Label-Use dar, bei dem die zur intravenösen Anwendung vorgesehene Lösung über einen Vernebler appliziert wird, ohne dass hierfür eine Zulassung oder Studiendaten vorliegen.

Beim Nachweis multiresistenter Erreger sollte die Therapie möglichst nach dem Resistogramm gewählt werden, bei MRSA-Infektionen kann Mupirocin-Nasensalbe mit Rifampicin und Cotrimoxazol kombiniert werden. Als oral einzunehmende Antiinfektiva stehen zunächst Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine oder Cotrimoxazol zur Therapie von Erstinfektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenzae*, *E. coli*, Klebsiellen oder *Serratia* zur Verfügung – insbesondere bei mit dem Nachweis assoziierten pulmonalen Exazerbationen. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* sind in der Regel Cipro- oder Levofloxacin bakterizid wirksam. Eine Dauertherapie chronisch *Pseudomonas*-Infizierter mit Azithromycin hat zwar einen in Studien belegten geringen Langzeiteffekt, wird aber wegen der Selektion Makrolid-resistenter anderer Erreger und potenzieller unerwünschter Wirkungen nur noch bei wenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt.

Wirkstoffe zur parenteralen antiinfektiven Behandlung werden je nach vorherigen Testbefunden bzw. bei kalkulierter Therapie nach dem wahrscheinlichsten Erreger und dem lokalen Resistenzspektrum ausgewählt. Dabei werden regelhaft über eine Dauer von 14–21 Tagen zwei bis drei Substanzen kombiniert, am häufigsten unter Einsatz von Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam und Tobramycin. Als relevante unerwünschte Wirkungen sind bei den Betalaktamen allergische Reaktionen, bei Tobramycin die Nephro- und Ototoxizität mit erniedrigter Kreatinin-Clearance und Hochton-Schwerhörigkeit zu nennen.

- h.) Antiphlogistika – trotz nordamerikanischer Registerdaten mit geringerem Lungenfunktionsabfall unter Dauertherapie mit hochdosiertem Ibuprofen wird diese Option in Deutschland selten eingesetzt, da bei bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Wirkungen wie Oberbauchschmerzen oder gastrointestinalen Blutungen gerechnet werden muss. Systemische Steroide werden über drei bis sechs Monate zur Behandlung der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose als spezifischer Komplikation angewendet, für die Wirksamkeit von Leukotrien-Rezeptorantagonisten gibt es keine Evidenz.
- i.) Impfungen – zusätzlich zu allen von der STIKO für die jeweilige Altersgruppe empfohlenen regulären Impfungen besteht eine Indikation für die Durchführung von Indikations- und Auffrischimpfungen gegen Influenza und COVID-19.

6. Operative/interventionelle Therapie

- a.) Obere Atemwege – funktionelle endoskopische Sinuschirurgie bei symptomatischer Polyposis oder Sinusitis-Komplikationen.
- b.) Thorax – bronchoskopische Lavage/Aspiration bei Mukusobstruktion und Atelektase oder zur Erregerdiagnostik bei unklarer Infektionssituation, Segment-/Lappenresektion bei umschriebener Destruktion/Abszedierung.
- c.) Abdomen – endoskopische Papillotomie oder laparoskopische Cholezystektomie bei Cholelithiasis, Teilresektionen bei traumatischer Ruptur der vergrößerten Leber oder Milz.
- d.) Transplantation – die Doppel-Lungentransplantation ist als Therapieoption bei terminalem Lungenversagen etabliert, kam jedoch im Berichtsjahr 2024 nur in vier Fällen zur Anwendung. Auch die Transplantation von Leber (drei Fälle in 2024), Niere (je ein Fall 2021 und 2022) oder Pankreas (ein Fall 2022) kann bei Patientinnen und Patienten mit CF und terminaler Organinsuffizienz durchgeführt werden, teils auch in Kombination.

7. Nichtpharmakologische Therapie

- a.) Ernährung – generell bedarfsangepasst und hochwertig mit einem Energiegehalt von 110–120 % der Referenzwerte, kalziumreich, Proteinanteil 20 % mit Deckung des Bedarfs an essenziellen Aminosäuren, Fettanteil 35–40 % mit ein- und mehrfach ungesättigten sowie ω 3-Fettsäuren, Kohlenhydrat-Anteil 40–45 % mit adäquater Ballaststoffzufuhr, Vermeidung von Untergewicht ebenso wie von Übergewicht/Adipositas. Bei Untergewicht können hochkalorische Zusatznahrungen eingesetzt und ggf. bilanzierte Lösungen über nasogastrale oder perkutane Gastrostomie-Sonden verabreicht werden.
- b.) Physiotherapie – frühzeitiger Therapiestandard mit zunächst passiver, dann aktiver Atemtherapie, Sekretdrainage, Thorax-Mobilisation und Erlernen eines eigenen täglichen Übungsprogramms in Eigen-/Elternverantwortung, Anleitung in Techniken zur Verbesserung der Sekret-Clearance.
- c.) Bewegung – Ermunterung zu aktivem Lebensstil mit Sport im Alltag, dabei optimalerweise Mischung aus Kraft- und Ausdauer-Belastung, mindestens dreimal wöchentlich für 30 min schweißtreibende Aktivität, nachgewiesene Effektivität für Schwimmen, Laufen und Krafttraining.
- d.) Sauerstoff – Supplementation bei Patientinnen und Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen in der Regel über Nasenbrille, je nach Situation intermittierend (z. B. beim Sport/im Nachtschlaf) oder dauerhaft, Quelle können (mobile) elektrische Konzentratoren, Flüssiggas-Tanks oder Druckflaschen mit entsprechenden Reduzierventilen sein, Dosierung nach intermittierender Pulsoximetrie mit Zielsättigung ≥ 90 %.
- e.) Atemhilfe – nichtinvasive Maskenbeatmung kann bei kooperativen Patientinnen und Patienten mit respiratorischer Globalinsuffizienz und schwerer schlafbezogener Atemstörung oder als Überbrückung bis zur Lungentransplantation eingesetzt werden. Die Indikation ist allerdings aufgrund der Gesamtprognose und der Sekretproblematik sorgfältig und gemeinsam mit den Betroffenen abzuwägen.
- f.) Beratung – zur Standardversorgung in einem CF-Zentrum gehört auch die psychosoziale Beratung in Fragen der Krankheitsbewältigung, Persönlichkeitsentwicklung, Therapiemotivation, schulischen oder beruflichen Situation sowie sozialrechtlichen Aspekten. Ziele sind eine offene, vertrauensvolle Kommunikation und stabile Bindung ans therapeutische Team, darüber hinaus kann der Anschluss an Selbsthilfegruppen sinnvoll sein.
- g.) Schulung von Patienten und/oder Eltern mit dem Ziel einer Erhöhung von Kompetenz und Eigenverantwortung, Vermittlung von Hintergrundwissen zur eigenen Erkrankung und zur Wirkungsweise unterschiedlicher Behandlungen, Unterstützung beim Therapie- und Krankheitsmanagement. Im „Kompetenznetz Patientenschulung“ wurden standardisierte Kurse mit teils generischen, teils krankheitsspezifischen Modulen für Kinder und Jugendliche mit vielen verschiedenen chronischen Erkrankungen einschließlich Mukoviszidose entwickelt. Das von speziell qualifizierten Trainerinnen und Trainern verantwortete Angebot umfasst auch Workshops zur Transition in die Erwachsenenbetreuung und für Geschwister.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Allgemeine Behandlungsentscheidungen bei CF sind abhängig vom Patientenalter, CFTR-Genotyp, berichteten Beschwerden, Ernährungsstatus, Befunden von Anthropometrie, klinischer Untersuchung, Lungenfunktion und Atemwegsmikrobiologie sowie der individuellen Vorgeschichte (v. a. in Bezug auf spezifische Komplikationen) und der psychosozialen und Betreuungssituation. Die aufgrund der Komplexität des Krankheitsbilds erforderliche Expertise und Erfahrung lässt sich nicht in einfachen Kriterien und Therapieoptionen abbilden.

Entscheidungen über die Therapie mit CFTR-Modulatoren orientieren sich primär an den o. g. Alters- und Genotyp-bezogenen Zulassungsgrenzen der verfügbaren Arzneimittel.

Für Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) und keiner F508del-Mutation ist der Nutzen einer langfristigen Monotherapie mit Ivacaftor eindrucksvoll belegt, der G-BA sah im Beschluss von Oktober 2025 keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber einer ZVT mit Ivacaftor.

Für Patienten im Alter ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation sieht der G-BA nach zahlreichen Beschlüssen in 2021–2025 den Hinweis/Anhaltspunkt für einen beträchtlichen/erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde je nach Mutationsgruppe Ivacaftor/Lumacaftor, Ivacaftor oder „Best Supportive Care“ gewählt.

Für CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation liegen zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien vor, welche den Effekt einer Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zusätzlich zu üblicher Standardtherapie über 52 Wochen verglichen haben (9). Für Kinder im Alter von 6–11 Jahren wurde der Effekt einer Therapie-Umstellung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in einer einarmigen Studie über sechs Monate untersucht (10). In beiden Altersgruppen wurde eine Nichtunterlegenheit und vergleichbare Verträglichkeit der Modulator-Kombinationen bestätigt ohne signifikante Unterschiede in den klinischen Surrogatparametern und patientenberichteten Endpunkten. Die Autoren weisen auf einen Abfall der Schweiß-Chlorid-Konzentration unter Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor sowie den Vorteil der einmal täglichen Dosierung hin.

Referenzliste:

1. Nährlich L, Burkhart M, Jaumann B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2024. Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH; Stand 25.11.2025. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2024.pdf.
2. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernummer: 026-024; Version 1.1, Stand 24.9.2019; zurzeit in Überarbeitung. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>.
3. Nährlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Ahtingb S; Baumann I, Bend J et al. S2k-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. AWMF-Registernummer: 026-023; Version 2.0, Stand 14.7.2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-023>.
4. Schwarz C, Bend J, Hebestreit H, Hogardt M, Hügel C, Illing JS et al. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Pseudomonas aeruginosa. AWMF-Registernummer: 026-022; Version 2.0, Stand 27.9.2022. Verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>.
5. Schwarz C, Smaczny C. S2k-Leitlinie Mukoviszidose: Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis Related Diabetes, CFRD). AWMF-Registernummer: 020-038; Anmeldedatum: 22.3.2024, geplante Fertigstellung: 31.3.2026. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-038>.
6. Schwarz C, Hammermann J. S3-Leitlinie Mukoviszidose: CFTR-Modulatortherapie. AWMF-Registernummer: 020-026; Anmeldedatum: 15.12.2024, geplante Fertigstellung: 31.12.2028. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-026>.
7. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2018; 15(3):271–80. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-539OT.
8. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023; 22(1):17–30. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.002.

9. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKY-LINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3):256–71. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.
10. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3):244–55. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-017

Verfasser	
Name der Institution	AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
Datum der Erstellung	8. März 2026

Indikation
zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die leitliniengerechte Versorgung von CF-Patienten beruht auf zwei gleichrangigen, komplementären Therapiesäulen, die dauerhaft und parallel geführt werden. Die Basistherapie (Best Supportive Care, BSC) umfasst alle symptomorientierten und organprotektiven Maßnahmen – Inhalationstherapie mit Dornase alfa und hypertoner NaCl-Lösung, strukturierte antibiotische Therapie einschließlich inhalativer Antibiotika zur Pseudomonas-Suppression, Pankreasenzymersatz (PERT), Substitution fettlöslicher Vitamine sowie täglich durchgeführte physiotherapeutische Atemtherapie. Diese Maßnahmen sind für alle CF-Patienten unabhängig vom Mutationsstatus obligat und lebenslang fortzuführen. Sie bilden zugleich die zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) im Sinne der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Die CFTR-Modulatortherapie als zweite Säule behandelt den zugrunde liegenden Ionenkanaldefekt kausal: ETI (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) ist für Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation EU-zugelassen; Ivacaftor-Monotherapie steht für Kinder ab 1 Monat mit Gatingmutationen zur Verfügung. Mit Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VTD) steht zudem eine neue, einmal täglich zu dosierende Dreifachkombination zur Verfügung, die in den Phase-3-Studien SKYLINE[34] (ab 12 Jahren) und RIDGELINE[35] (6–11 Jahre) ETI gegenüber als nicht unterlegen belegt wurde und im Dezember 2024 die FDA-Zulassung und Juli 2025 die EMA Zulassung erhielt.[41]</p> <p>Laut Deutschem Mukoviszidose-Register 2024 erhalten 64 % der Kinder und Jugendlichen sowie 83 % der Erwachsenen mit CF eine ETI-Therapie[1]. Klinische Studien bei 2–5-Jährigen belegen, dass CFTR-Modulatoren auch strukturelle Lungenprogredienz nachweisbar hemmen [28,29,30]. Die ECFS-Standards 2024[2,3], die CFF-Leitlinien[4,5,6] sowie die deutschen AWMF-Leitlinien[31,32] definieren beide Therapiesäulen als integrierte, evidenzbasierte Behandlungsstandards, die im multidisziplinären CF-Zentrum umgesetzt werden.</p> <p>Weltweit sind über 2.100 krankheitsverursachende CFTR-Varianten bekannt. Für die Therapiewahl ist die funktionelle Mutationsklasse entscheidend, die über online verfügbare Mutationsdatenbanken</p>

wie z.B. die CFTR2-Datenbank[8] und In-vitro-Funktionsstudien (z.B. Untersuchungen an FRT-Zellen) ermittelt wird. Die Korrelation individueller CFTR-Varianten mit ihrer klinischen Ausprägung und Modulatorsensitivität[36] erlaubt eine zunehmend genotypgestützte Präzisionstherapie. Klasse-I-Mutationen wie G542X oder W1282X führen zu einem vollständigen Fehlen des CFTR-Proteins infolge vorzeitiger Stoppcodons; für diese Patientengruppe existiert derzeit kein zugelassener Modulator, und Gentherapieansätze befinden sich in klinischer Entwicklung.[9] Klasse-II-Mutationen, allen voran das in Deutschland bei rund 87 % aller Patienten nachweisbare F508del[1], verursachen einen Proteinfaltungs- und Transportdefekt; diese Gruppe profitiert von der Dreifachkombination ETI und der Dreifachkombination VTD. Klasse-III-Gating-Mutationen wie G551D halten den an die Zelloberfläche transportierten CFTR-Kanal dauerhaft geschlossen und sprechen sowohl auf Ivacaftor-Monotherapie als auch auf ETI und VTD an; für Patienten mit F508del-/ Gating- oder Restfunktions-Genotypen wurde die Wirksamkeit der ETI-Dreifachtherapie von Barry et al. (NEJM 2021) [40] mit signifikantem FEV1-Anstieg und ausgeprägter Schweißchloridreduktion belegt. Klasse-IV-Leitfähigkeitsmutationen wie R117H reduzieren den Ionenstrom durch den Kanal und werden mit Ivacaftor behandelt, sprechen aber ebenso auf ETI und VTD an. Klasse-V- und VI-Mutationen vermindern die Menge bzw. Stabilität des CFTR-Proteins und sind ebenfalls einer ETI- und VTD-Therapie zugänglich. In Deutschland sind damit ca. **90 % aller CF-Patienten prinzipiell modulatortherapiefähig**; lediglich Patienten mit zwei Klasse-I-Nullmutationen auf beiden Allelen (~5–8 %) haben derzeit keinen Modulatorzugang [1,8,9].

Die Standardversorgung bei CF beruht auf dem gleichzeitigen und dauerhaften Einsatz zweier Therapiesäulen, die sich nicht gegenseitig ersetzen, sondern ergänzen. Beide sind nach aktuellem Leitlinienstand gleichermaßen obligat.[2,3,4]

Die Basistherapie umfasst alle symptomorientierten und organprotektiven Maßnahmen, die **lebenslang und unabhängig vom CFTR-Mutationsstatus** durchzuführen sind. Sie ist nach einem täglich-strukturierten Schema zu organisieren, das gemeinsam mit dem CF-Team erarbeitet und regelmäßig angepasst wird. Auch unter aktiver Modulatortherapie bleibt die Basistherapie integraler Bestandteil des Behandlungsregimes.[2,3]

Folgend die wichtigsten Therapiepunkte der BSC:

- a)** Inhalationstherapie: Dornase alfa und hypertone NaCl-Lösung. [2,3,5,12]
- b)** Antibiotische Therapien [2,3,5,6,32]
 - i. Eradikationstherapie bei Pa-Erstnachweis[32]
 - ii. Chronische Pa-Suppressionstherapie: [2,3,5]
 - iii. Behandlung pulmonaler Exazerbationen (PEX) [2,3,6]
- c)** Pankreasenzymersatz (PERT) [15, 31]
- d)** Vitaminsubstitution [15]
- e)** Physiotherapie [2,3,5,6]

Die im Alter ab 6 Jahren verfügbaren CFTR-Modulatortherapien:

- Erste Substanzklasse zur kausalen Behandlung des molekularen Defekts bei CF
- Korrektoren steigern die Menge funktionsfähigen CFTR-Proteins, Potentioren erhöhen die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit
- Bronchiektasen und Luftsinschlüsse entstehen bereits in den ersten Lebensjahren, vor spirometrischen Veränderungen nachweisbar – frühzeitiger Therapiebeginn klinisch geboten

a) Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

- Dreifachkombination mit synergistischem Wirkmechanismus auf verschiedenen Ebenen der CFTR-Prozessierung [10]
- EMA-Zulassung ab 12 Jahren (2020), ab 6 Jahren (2022), ab 2 Jahren und responsive Nicht-F508del-Mutationen (2023) [10,16,17,18,29]
- F508del-homozygot: ppFEV1-Anstieg +10,4 Prozentpunkte vs. aktive Kontrolle [16]
- F508del-heterozygot: ppFEV1-Anstieg +13,8 Prozentpunkte, Exazerbationsrate -63 % vs. Placebo [17]
- Kinder 6–11 Jahre: ppFEV1 +10,2 Prozentpunkte, Schweißchlorid -53,9 mmol/l [18]
- Kinder 2–5 Jahre: anhaltende CFTR-Funktionsverbesserung und stabile Strukturparameter über 24 Wochen [29]; MRT-basierte Strukturprogredienz über mind. 2 Jahre gehemmt [30]
- Real-World-Daten bestätigen Genotyp als Prädiktor der Therapieintensität [37]

b) Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VTD)

- Einmal tägliche Dosierung; ppFEV1 nicht unterlegen gegenüber ETI, überlegene Schweißchloridreduktion [34]
- Kinder 6–11 Jahre: vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile wie ETI [35]
- FDA-Zulassung (Alyftrek®) Dezember 2024 [41]; EMA-Zulassung Juli 2025

c) Lumacaftor/Ivacaftor

- Zugelassen für Kinder ab 1 Jahr (nur F508del-homozygot)
- Kinder 2–5 Jahre: signifikante Reduktion des CF-MRT-Scores und Abfall des LCI – strukturelle Protektion messbar trotz geringem FEV1-Effekt [28]
- Frühtherapie hemmt strukturelle Progression auch bei noch unauffälliger Spirometrie; Verzögerung des Therapiebeginns klinisch nicht vertretbar [28,29]

d) Ivacaftor

- Zugelassen ab dem Alter von 1 Monat für neun Gating-Mutationen sowie R117H [21]
- ppFEV1 +10,6 Prozentpunkte, Exazerbationsrate -55 % bei G551D für 12 Jahren [25]
- Wirksamkeit für Kinder 6–11 Jahre bestätigt [26]

Versorgungspraxis in Deutschland

Die 83 CF-Einrichtungen umfassen pädiatrische CF-Zentren vorwiegend an Universitätskliniken mit vollständigem multidisziplinärem Team, Erwachsenen-CF-Ambulanzen in Pneumologie und Innerer Medizin sowie strukturierte Transitionsprogramme für den Übergang vom Kindes- ins Erwachsenenalter zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr. Das Register fungiert als Qualitätssicherungsinstrument und ermöglicht den Einrichtungen einen datengestützten internen Benchmarkingprozess.

1. Versorgungsveränderungen unter ETI

Seit der Einführung von ETI im Jahr 2020 ist ein tiefgreifender Wandel der Versorgungsrealität dokumentiert. Die ETI-Nutzungsrate stieg kontinuierlich: Bei Kindern und Jugendlichen von 59 % (2022) auf 64 % (2024), bei Erwachsenen von 81 % auf 83 %.[1] Parallel dazu gingen die Verordnungsraten mukoaktiver Inhalationstherapien um rund 20 % zurück – Dornase alfa und HTS werden bei Erwachsenen inzwischen von etwa 50–55 % (zuvor ~70 %) und bei Kindern von etwa 60 % (zuvor ~75 %) genutzt.[7] Inhalative Antibiotika werden bei Erwachsenen nur noch von 35–40 % der Patienten eingesetzt, bei Kindern von 15–20 % – ein Rückgang, der die sinkende Rate chronischer

Pa-Infektionen widerspiegelt. Pankreasenzyme hingegen bleiben mit Nutzungsraten von etwa 85–90 % stabil; ihre Bedeutung als unverzichtbare Basistherapie ist von ETI unberührt.

2. Klinische Ergebnisse im Zeitverlauf

Die Registerdaten belegen eindrucksvolle Verbesserungen klinischer Endpunkte. Die Rate pulmonaler Exazerbationen mit Antibiotikabehandlung sank bei Erwachsenen von 70–80 % im Jahr 2015 auf 30 % im Jahr 2022; Krankenhausaufenthalte gingen im gleichen Zeitraum von 50–70 % auf 20–25 % zurück.[1] Die Zahl der Lungentransplantationen erreichte 2023 mit nur 6 Eingriffen ein historisches Tief, verglichen mit 35 Transplantationen im Jahr 2020. Die Lungenfunktion normalisierte sich in der jungen Patientenkohorte dramatisch: Während im Jahr 2000 lediglich 32 % der 18–19-Jährigen einen FEV₁%pred über 80 % aufwiesen, waren es 2022 bereits 78 %. Die chronische Pa-Infektionsrate bei Kindern sank von historisch 25–30 % auf 8,3 % (2022), obwohl sie bei Erwachsenen mit Altlastinfektionen noch bei rund 49 % liegt. Besonders bemerkenswert ist der Anstieg der prognostizierten medianen Lebenserwartung von 57 Jahren (Berichtsband 2022) über 60 Jahre (2023) auf 67 Jahre (2024) – ein Zuwachs von zehn Jahren in zwei Registerjahren.[1,7]

Zusammenfassung

1. Die Standardversorgung bei CF ist zwei-säulig definiert. CF-Patienten ab 6 Jahren mit Nicht-Klasse-I-Mutationen erhalten leitliniengerecht dauerhaft und gleichzeitig eine Basistherapie mit Inhalationstherapie, ggf. Antibiotika, PERT, Vitaminen und Physiotherapie sowie eine CFTR-Modulatortherapie mit ETI/VTD oder Ivacaftor. Beide Säulen sind nach aktuellem Leitlinienstand gleichrangig obligat.[2,3,4,5,6]

2. Die Basistherapie ist unersetzbar und lebenslang indiziert. Auch unter hocheffektiver CFTR-Modulatortherapie ist die Basistherapie fortzuführen. Pauschaldeeskalationen sind leitlinienwidrig. Die SIMPLIFY-Daten[12] erlauben allenfalls eine individuelle, monitoringbegleitete Reduktion der Inhalationstherapie unter definierten Bedingungen und im multidisziplinären Konsens.

3. Die CFTR-Modulatortherapie ist kausal wirksam und evidenzbasiert. ETI/VTD ab 6 Jahren und Ivacaftor-Monotherapie bei Gating-Mutationen wurden in randomisierten kontrollierten Studien[16,17,18,25,26] mit erheblichem klinischen Zusatznutzen gegenüber alleiniger BSC belegt. Registerdaten aus Deutschland[1] bestätigen diesen Effekt in der breiten Versorgungsrealität. Mit VTD steht zudem eine neue Dreifachkombination bereit, die in den Phase-3-Studien SKYLINE[34] und RIDGELINE[35] als nicht unterlegen gegenüber ETI belegt wurde;

4. Frühtherapie verhindert irreversible strukturelle Lungenschäden. Studien bei 2–5-Jährigen[28,29,30] zeigen, dass CFTR-Modulatoren MRT-nachweisbare Lungenstrukturprogredienz messbar hemmen – unabhängig vom ppFEV₁-Effekt. Eine Verzögerung der Modulatortherapie aus formalen oder administrativen Gründen ist klinisch nicht zu rechtfertigen.

5. Der Mutationsstatus determiniert die Modulatorwahl. Klasse-I-Patienten ohne CFTR-Protein haben keinen Modulatorzugang; alleinige Basistherapie ist für sie der einzige aktuelle Standard. Für alle übrigen (~90 % der CF-Patienten in Deutschland) ist eine Modulatortherapie indiziert und prinzipiell zugänglich.[1,8]

6. Multidisziplinarität ist strukturelle Voraussetzung. Sowohl die ECFS-Standards 2024[2,3] als auch die deutschen AWMF-Leitlinien[31,32] definieren die Versorgung durch ein spezialisiertes multidisziplinäres CF-Team als verpflichtende Qualitätsvoraussetzung. Dies schließt CF-

Pneumologie/-Pädiatrie, Physiotherapie, qualifizierte Ernährungsberatung, CF-Mikrobiologie, Psychologie und Sozialarbeit ein.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

CF ist eine Multisystemerkrankung; für jede klinisch relevante Organmanifestation existieren leitlinienbasierte, regelhaft anzuwendende Entscheidungskriterien, aus denen sich spezifische Therapieoptionen ableiten.[38] Vier Kriterienkategorien sind übergreifend entscheidungsrelevant: (1) Genetisch-molekulare Kriterien (CFTR-Mutationsklasse, CFTR2-Datenbank, In-vitro-Funktionsstudien) – sie bestimmen, ob und welche Modulatortherapie indiziert ist.[8,40] (2) Organbezogene Funktions- und Strukturparameter (Lungenfunktion, Bildgebung, Laborwerte) – sie steuern die organspezifische Basistherapie. (3) Alters- und Entwicklungskriterien – sie bestimmen Zeitpunkt, Dosierung und Verfahrenswahl. (4) Verlaufs- und Exazerbationskriterien – sie regulieren Intensivierung und Deeskalation.[2,3,13]

Entscheidungskriterien und Therapieoptionen nach Organmanifestation

Lunge (>90 % der CF-Mortalität). Kriterien: Mikrobiologischer Atemwegsstatus (*P. aeruginosa*, MRSA, BCC, NTM), ppFEV1, Lungenklärungsindex (LCI), Lungen-MRT/CT, Exazerbationsfrequenz, Schweißchlorid als Surrogatmarker der CFTR-Funktion[39], Mutationsklasse. Therapieoptionen: Tägliche Airway-Clearance + mukoaktive Inhalation (Dornase alfa, HTS) als Basistherapie; bei Pa-Erstnachweis sofortige Eradikation (TIS oder Colistin/Ciprofloxacin); bei chronischer Pa-Infektion Dauersuppression (TIS/TIP/AZLI alternierend + Azithromycin); milde Exazerbation oral, schwere i.v.-Kombination (Betalaktam + Tobramycin); bei terminaler Insuffizienz Lungentransplantation.[2,3,5,6,32]

Exokrine Pankreasinsuffizienz (85–90 % der Patienten). Kriterien: Fäkale Elastase-1 (<200 µg/g), Steatorrhoe-Klinik, Gewichtsverlauf, BMI-Perzentile. Therapieoption: PERT lebenslang, mahlzeitengebunden, gewichtsadaptiert (500–4.000 E Lipase/g Fett; max. 10.000 E/kg/d). Unter Modulatortherapie partielle Funktionserholung möglich → Dosisreevaluation. Vitaminsubstitution A/D/E/K dauerhaft obligat.[15,31]

CF-assoziiertes Diabetes mellitus, CFRD (40–50 % der Erwachsenen). Kriterien: OGTT ab 10. LJ jährlich; HbA1c allein unzuverlässig; CGM zur Früherkennung. Therapieoption: Insulintherapie (Bolus mahlzeitengebunden, ggf. Basal); orale Antidiabetika nicht indiziert; keine Kalorienrestriktion. Unter Modulatoren Glukosestoffwechsel regelmäßig reevaluieren.[33]

CF-Lebererkrankung, CFLD (30–40 % der Patienten). Kriterien: Transaminasen, Sonographie, Leberelastographie (Fibrose-Staging), Zeichen portaler Hypertension. Therapieoption: UDCA 15–20 mg/kg/d; bei portaler Hypertension Varizenprophylaxe (Betablocker, Gastroskopie-Screening); bei Leberversagen Lebertransplantation. Cave Modulatoren: ggf ETI-Hepatotoxizität erfordert regelmäßiges Leberwertmonitoring.[10,29,30]

CF-Osteopathie (ab Adoleszenz). Kriterien: ggf. DXA ab 8.–10. LJ alle 1–2 Jahre; Z-Score <-2 (Kinder), T-Score ≤-2,5 (Erwachsene); Frakturanamnese. Therapieoption: Vitamin D (Ziel ≥30 ng/ml)

+ Kalzium + gewichtstragende körperliche Aktivität; bei Osteoporose/Fraktur Bisphosphonate (i.v. oder oral).[15,31]

HNO: Chronische Rhinosinusitis, Nasenpolypen (>50 %). Kriterien: Rhinoskopie, NNH-CT; Pa-Reservoir-Verdacht bei Lungenreinfektion. Therapieoption: Topische nasale Kortikosteroide + NaCl-Spülung; bei therapierefraktärem Verlauf oder sinusitischem Keimreservoir FESS. Unter ETI relevante Besserung der Sinussyndromatik dokumentiert.[2,3,10]

Reproduktion: CBAVD bei >95 % der Männer; gestiegene Fertilität bei Frauen unter Modulatoren. Kriterien: Spermiogramm, CBAVD-Nachweis; bei Frauen proaktive Kontrazeptionsberatung ab Transition. Therapieoption: TESE/MESA + ICSI; bei Frauen Kontrazeption und individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zur ETI-Fortführung in der Schwangerschaft.[1,10]

CFTR-Modulatortherapie als organübergreifendes Behandlungsprinzip

Das zentrale Entscheidungskriterium ist der Genotyp:[8,40] Bei Nicht-Klasse-I-Mutationen (~90 % der deutschen CF-Patienten) ist ETI ab 2 Jahren indiziert; für F508del-Gating- und Restfunktions-Genotypen wurde die Wirksamkeit der ETI-Dreifachtherapie in der Phase-3-Studie von Barry et al. (NEJM 2021) belegt.[42] Bei Patienten mit einem F508del-Allel und einer responsiven Nicht-F508del-Variante zeigen Realdaten konsistent ein geringeres Ansprechen als bei F508del-Homozygoten; die Studie von Burgel et al. (Lancet Respir Med 2025)[37] unterstreicht die Notwendigkeit eines engmaschigen Monitorings des Schweißchloridwerts als Surrogatparameter der CFTR-Funktion.[39] Bei Gating-Mutationen ist Ivacaftor-Mono ab 1 Monat indiziert.[1,10,21]

ETI wirkt systemisch auf alle Organmanifestationen: Lungenfunktion, Sinussyndromatik, Glukosestoffwechsel, Pankreasfunktion, Knochendichte und Fertilität verbessern sich messbar. Strukturelle Lungenschäden werden bereits ab dem 2. Lebensjahr durch Modulatortherapie nachweislich verlangsamt.[28,29,30] Trotz dieser Fortschritte bestehen weiterhin ungedeckte Versorgungsbedarfe: Chronische Inflammation, persistierende Infektionen und Organkomorbidität bleiben auch unter ETI klinisch relevant und erfordern die dauerhafte Weiterführung der organspezifischen Basistherapie.[41] Modulatoren ersetzen die Basistherapie nicht – sie ergänzen sie.[2,3]

Nächste Modulatorgeneration – Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VTD): Die Dreifachkombination VTD wurde in den randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-3-Studien SKYLINE (Keating et al., Lancet Respir Med 2025)[35] für Patienten ab 12 Jahren und in der einarmigen Phase-3-Studie RIDGELINE (Hoppe et al., Lancet Respir Med 2025)[36] für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren evaluiert. In SKYLINE war VTD ETI in der FEV1-Verbesserung nicht unterlegen und zeigte darüber hinaus eine überlegene Schweißchloridreduktion; in RIDGELINE wurden vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile bei Kindern dokumentiert. VTD wird einmal täglich verabreicht, was gegenüber dem zweimal täglichen ETI-Schema einen Adhärenz-Vorteil bieten kann. Das Entscheidungskriterium für VTD ist analog zu ETI der Genotyp mit mindestens einer responsiven Nicht-Klasse-I-Mutation; VTD stellt eine relevante Erweiterung des therapeutischen Arsenal dar, insbesondere für Patienten, bei denen ETI-Verträglichkeit oder Adhärenz limitierend sind.

Zusammenfassung

Bei der Mukoviszidose existieren für jede Organmanifestation klar definierte, leitlinienbasierte Entscheidungskriterien. Ihre Nicht-Berücksichtigung oder das Vorenthalten der sich daraus ergebenden Therapieoptionen – sei es die Modulatortherapie bei geeignetem Mutationsstatus oder

die organspezifische Basistherapie – ist als **Abweichung vom evidenzbasierten Behandlungsstandard zu werten**. Die Versorgung erfordert ein spezialisiertes multidisziplinäres CF-Zentrum.[2,3,13]

Referenzliste:

Zu Behandlungsstandards:

- [1] Nährlich L, Burkhart M, et al. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2024 (Datenstand Ende 2024). Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH; 2025. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/register>
- [2] Southern KW, Addy C, Bell SC, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. J Cyst Fibros. 2024;23(1):12–28. doi:10.1016/j.jcf.2023.12.002 [ECFS SoC Paper 2]
- [3] Burgel PR, Southern KW, Addy C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; recognising and addressing CF health issues. J Cyst Fibros. 2024;23(2):187–202. doi:10.1016/j.jcf.2024.01.005 [ECFS SoC Paper 3]
- [4] Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Clinical Care Guidelines and Patient Registry Annual Data Report 2024. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2024. Verfügbar unter: <https://www.cff.org>
- [5] Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):680–689. doi:10.1164/rccm.201207-1160OE
- [6] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: airway clearance therapies. Respir Care. 2009;54(4):522–537. doi:10.4187/001452458-54.04.522
- [7] Nährlich L, Burkhart M, et al. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023 (Datenstand Ende 2023). Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH; 2024.
- [8] CFTR2 Consortium. Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2): List of Disease-Causing CFTR Variants. 2024. Verfügbar unter: <https://cftr2.org>
- [9] Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519–2531. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6
- [10] European Medicines Agency (EMA). Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) – EPAR: Produktinformation (SmPC). Stand: September 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf
- [11] Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15010. doi:10.1038/nrdp.2015.10
- [12] Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, et al. Discontinuing dornase alfa and hypertonic saline in cystic fibrosis (SIMPLIFY). Lancet Respir Med. 2023;11(4):340–350. doi:10.1016/S2213-2600(22)00437-2
- [13] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153–178. doi:10.1016/j.jcf.2018.02.006
- [14] Mukoviszidose e.V. Pseudomonas aeruginosa unter ETI-Therapie: Fachinformation. Mai 2024. Verfügbar unter: <https://www.muko.info> [Zugriff: März 2026]
- [15] Wilschanski M, Munck A, Carrion E, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. Clin Nutr. 2024;43(2):413–445. doi:10.1016/j.clnu.2023.12.017
- [16] Heijermann HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Lancet. 2019;394(10212):1940–1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8

- [17] Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809–1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
- [18] Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522–1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC
- [19] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung A25-61: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (CF, ≥ 2 J., mind. 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exkl. F508del/Gating). 30.07.2025. IQWiG-Berichte Bd. 2062. DOI: 10.60584/A25-61
- [20] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung A25-62: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (CF, ≥ 2 J., inkl. Gating-Mutation, exkl. F508del). 30.07.2025. IQWiG-Berichte Bd. 2063. DOI: 10.60584/A25-62
- [21] European Medicines Agency (EMA). Kalydeco (ivacaftor) – EPAR: Produktinformation (SmPC). Stand: 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_en.pdf
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung CFTR-Modulatoren. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de> [Zugriff: März 2026]
- [23] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung A19-65: Ivacaftor (CF, ab 6 J., G551D-Mutation). 28.11.2019. IQWiG-Berichte Bd. 840
- [24] KOALA Study Group. Real-world outcomes of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis: KOALA registry data. *J Heart Lung Transplant Open.* 2025;7:100210. doi:10.1016/j.jhlto.2025.100210
- [25] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation (STRIVE). *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663–1672. doi:10.1056/NEJMoa1105185
- [26] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation (ENVISION). *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1219–1225. doi:10.1164/rccm.201301-0154OC
- [27] Burgel PR, Munck A, Durieu I, et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *EClinicalMedicine.* 2025;88:103476. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103476
- [28] Stahl M, Röhmel J, Eichinger M, et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor on cystic fibrosis disease progression in children 2–5 years of age homozygous for F508del-CFTR: a phase 2 placebo-controlled clinical trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(8):1144–1155. doi:10.1513/AnnalsATS.202208-684OC
- [29] Wainwright CE, et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 2–5 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023. doi:10.1164/rccm.202302-0277OC
- [30] Stahl M, Röhmel J, Eichinger M, et al. Long-term impact of lumacaftor/ivacaftor treatment on CF disease progression in children 2–5 years of age homozygous for F508del-CFTR: a phase 2, open-label clinical trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21(11):1550–1559. doi:10.1513/AnnalsATS.202402-201OC
- [31] Hammermann J, Smaczny C, Hebestreit H, Nüßlein T, et al. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren – Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernr. 026-024. Erstpublikation 2020/2021; aktualisierte Fassung 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>
- [32] Schwarz C, Bend J, Hebestreit H, Hogardt M, Mainz JG, Rietschel E, et al. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Pseudomonas aeruginosa (Erstnachweis und chronische Infektion). AWMF-Registernr. 026-022. Finales Manuskript 27.09.2022; redaktionelle Überarbeitung 07.02.2023. Federführend: DGP, GPP. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>
- [33] Ong T, Ramsey BW. Cystic fibrosis: a review. *JAMA.* 2023;329(21):1859–1871. doi:10.1001/jama.2023.8120
- [34] Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE trials VX20-

- 121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2025;13(3):256–271. doi:10.1016/S2213-2600(24)00411-9
- [35] Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13(3):244–255. doi:10.1016/S2213-2600(24)00407-7
- [36] McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, et al. Correlating cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function with clinical features to inform precision treatment of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):1116–1126. doi:10.1164/rccm.201901-0145OC
- [37] Burgel PR, Da Silva J, Girodon E, et al. Sweat chloride and lung function responses to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with two versus one responsive CFTR variants: an analysis of two real-world observational studies. *Lancet Respir Med.* 2025;13(11):978–989. doi:10.1016/S2213-2600(25)00190-0
- [38] Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):246–254. doi:10.1016/j.jcf.2024.12.006
- [39] Hisert KB, Birket SE, Clancy JP, et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir Med.* 2023;11(10):916–931. doi:10.1016/S2213-2600(23)00324-7
- [40] Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del–gating and –residual function genotypes. *N Engl J Med.* 2021;385(9):815–825. doi:10.1056/NEJMoa2100665
- [41] Food and Drug Administration (FDA). Alyftrek (vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor) – drug label. Updated: 2025-09-30. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov>

Zur Entscheidungskriterien:

- [1] Nährlich L, Burkhart M, et al. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2024. Bonn: Mukoviszidose e.V.; 2025. <https://www.muko.info/register>
- [2] Southern KW, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health [ECFS SoC Paper 2]. *J Cyst Fibros.* 2024;23(1):12–28. doi:10.1016/j.jcf.2023.12.002
- [3] Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; recognising and addressing CF health issues [ECFS SoC Paper 3]. *J Cyst Fibros.* 2024;23(2):187–202. doi:10.1016/j.jcf.2024.01.005
- [5] Mogayzel PJ Jr, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689. doi:10.1164/rccm.201207-1160OE
- [6] Flume PA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care.* 2009;54(4):522–537.
- [8] CFTR2 Consortium. Clinical and Functional Translation of CFTR. 2024. <https://cfr2.org>
- [10] EMA. Kaftrio SmPC (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Stand: September 2024. <https://www.ema.europa.eu>
- [13] Castellani C, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–178. doi:10.1016/j.jcf.2018.02.006
- [15] Wilschanski M, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2024;43(2):413–445. doi:10.1016/j.clnu.2023.12.017
- [28] Stahl M, et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor on CF disease progression in children 2–5 years. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(8):1144–1155. doi:10.1513/AnnalsATS.202208-684OC
- [29] Wainwright CE, et al. Long-term safety and efficacy of ETI in children 2–5 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023. doi:10.1164/rccm.202302-0277OC
- [30] Stahl M, et al. Long-term impact of lumacaftor/ivacaftor in children 2–5 years. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21(11):1550–1559. doi:10.1513/AnnalsATS.202402-201OC
- [31] Hammermann J, et al. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren. AWMF 026-024. 2021/2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>
- [32] Schwarz C, et al. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – *Pseudomonas aeruginosa*. AWMF 026-022. 2022/2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>

- [33] Moran A, et al. (ISPAD). Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl 20):65–76. doi:10.1111/pedi.12178
- [35] Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE trials VX20-121-102 and VX20-121-103). *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):256–271. doi:10.1016/S2213-2600(24)00411-9
- [36] Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE trial VX21-121-105). *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):244–255. doi:10.1016/S2213-2600(24)00407-7
- [37] Burgel PR, Da Silva J, Girodon E, et al. Sweat chloride and lung function responses to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with two versus one responsive CFTR variants. *Lancet Respir Med*. 2025;13(11):978–989. doi:10.1016/S2213-2600(25)00190-0
- [38] Ong T, Ramsey BW. Cystic fibrosis: a review. *JAMA*. 2023;329(21):1859–1871. doi:10.1001/jama.2023.8120
- [39] Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros*. 2025;24(2):246–254. doi:10.1016/j.jcf.2024.12.006
- [40] McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, et al. Correlating CFTR function with clinical features to inform precision treatment of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1116–1126. doi:10.1164/rccm.201901-0145OC
- [41] Hisert KB, Birket SE, Clancy JP, et al. Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Lancet Respir Med*. 2023;11(10):916–931. doi:10.1016/S2213-2600(23)00324-7
- [42] Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and -residual function genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815–825. doi:10.1056/NEJMoa2100665
- [43] Food and Drug Administration (FDA). Alyftrek (vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor) – Drug Label. Updated: 2025-09-30. <https://www.fda.gov>