

Aus dem  
CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin  
mit Perinatalzentrum und Humangenetik  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin  
Direktor: Professor Dr. med. Marcus A. Mall

## **Habilitationsschrift**

### **Relevanz von bronchopulmonalen Pilzerkrankungen bei Mukoviszidose**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

**von**  
**Dr. med. Carsten Schwarz**  
**aus Berlin**

Eingereicht: März 2020  
Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries  
1. Gutachter/in: Prof. Dr. Gernot Rohde  
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Zemlin

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Einführung in die Thematik der cystischen Fibrose .....	5
1.2 Bakterielle pulmonale Infektionen als Hauptmanifestation der cystischen Fibrose.....	6
1.3 Nachweis von Pilzen im Respirationstrakt von Patienten mit CF.....	7
1.4 ABPA als einzige mit Pilzen assoziierte respiratorische Manifestation.....	9
1.5 Fragestellung der Arbeit.....	10
2. Eigene Arbeiten.....	11
2.1 Epidemiologie der Pilznachweise im Respirationstrakt von Patienten mit CF.....	11
2.2 Anwendung der anti-fungalen TH17 Reaktion als neuartiger Marker für eine Lungenpathologie bei Patienten mit CF und akuter ABPA .....	26
2.3 Definition der Pilzpneumonie bei Patienten mit CF.....	61
2.4 Haustierbesitz als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten ABPA bei Patienten mit CF .....	74
2.5 Antifungale Kombinationstherapie bei Patienten mit pulmonaler Scedosporiose .....	83
3. Diskussion.....	91
3.1 Häufigkeit der bronchopulmonalen Kolonisation mit Pilzen.....	91
3.2 Diagnostik der Pilzpneumonie bei Patienten mit CF .....	92
3.2.1 Mikrobiologische Besonderheiten bei <i>Scedosporium apiospermum</i> und <i>Lomentospora</i> Komplex.....	92
3.2.2 Definition einer Pilzpneumonie bei Patienten mit CF.....	92
3.2.3 Antigen-spezifische T-Zellreaktion als diagnostisches Instrument.....	93
3.2.3.1 Antigen-spezifische T-Zellreaktion als diagnostisches Instrument für Pulmonale Mykosen.....	93
3.2.3.2 Antigen-spezifische T-Zellreaktion als diagnostisches Instrument für die ABPA.....	93
3.3 Therapieempfehlungen bei bronchopulmonalen Mykosen.....	96
3.3.1 Anti-fungale Therapie der <i>Aspergillus fumigatus</i> Bronchitis.....	96
3.3.2 Kombinationstherapie der pulmonalen Mykose durch den <i>Scedosporium apiospermum</i> und <i>Lomentospora</i> Komplex.....	96
3.4 Mögliche Präventionsmaßnahmen.....	97

4. Zusammenfassung und Ausblick.....	98
5. Literatur.....	100
6. Danksagung.....	112
7. Erklärung.....	113

## Abkürzungsverzeichnis

ARTE	Antigen-reactive T-cell Enrichment
ASL	Airway Surface Liquid
ABPA	Allergisch bronchopulmonale Aspergillose
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
cAMP	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CCL	Chemokine (C-C motif) ligand
CF	Cystische Fibrose
CI	Confidence Intervall
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
IL	Interleukin
MLST	Multilocus Sequence Typing
MRSA	Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus
MSG	Mycoses Study Group
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
OR	Odds Ratio
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
SceSel	Scedosporium Selective
Spp.	Spezies
TH	T-Helferzelle
USA	United States of America

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung in die Thematik der cystischen Fibrose**

In Deutschland sind aktuell ca. 8.000 Menschen an Mukoviszidose erkrankt. Die monogenetische Erkrankung wurde erstmals 1936 beschrieben(1). Das der Erkrankung zugrundeliegende CFTR-Gen wurde 1989 entdeckt(2). Seit der Entdeckung sind mittlerweile ca. 2000 unterschiedliche Mutationen beschrieben worden. Die Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multiorgankrankheit, die auch cystische Fibrose (CF) genannt wird. Aufgrund der Mutationen, die im CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 liegen, kommt es zu einem Fehlen oder einer Dysfunktion des epithelialen Ionenkanals CFTR. Der Ionenkanal ist ein cAMP regulierter Chloridkanal(3)(4)(5). Durch diesen Defekt wird ein Pathomechanismus in Gang gesetzt, der durch eine Reduktion des Transportes von Chlorid- und Bikarbonat-Ionen induziert wird. Es kommt zu einer Reduktion der Flüssigkeitsschicht. In der Folge treten bronchopulmonale Infektionen auf, durch die vor allem neutrophile Granulozyten aktiviert werden, die durch Freisetzung von Proteasen und Oxidanzien in hoher Konzentration selbst zu Gewebeschäden in der Lunge führen können(6)(7).

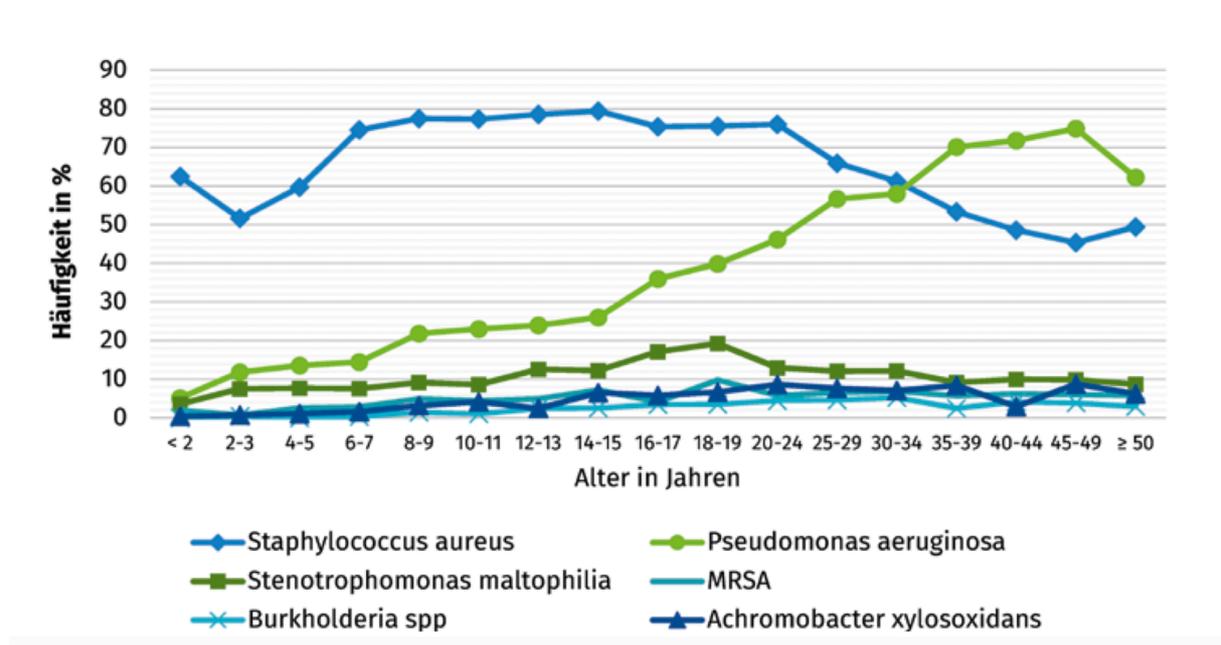
Aufgrund der Tatsache, dass ca. 2000 Mutationen bekannt sind, können unterschiedliche Defekte durch die verschiedenen Mutationen auftreten. Diese Defekte sind in sogenannte Mutationsklassen eingeteilt, von denen es insgesamt sechs gibt(5). In der Mutationsklasse 1 treten Mutationen auf, die zu einer fehlerhaften Synthese der messenger-Ribonukleinsäure führen. Es wird die Translation abgebrochen und kein vollständiger Proteinstrang gebildet. Dies wird hervorgerufen durch Deletionen, Stoppcodons oder Sequenzen mit Leserasterverschiebung. Als Folge findet sich fast kein CFTR an der Zellmembran(8). Durch die Mutationen der Klasse 2 kommt es zu einem verminderten oder fehlenden Transport des CFTR an die Zellmembran, aufgrund fehlerhafter Konformation des CFTR-Proteins mit vorzeitigem Abbau durch das Proteosoms. Die F508del Mutation der Klasse 2 ist die häufigste Mutation und führt zum Verlust einer Aminosäure durch eine Deletion der Aminosäure Phenylalanin. Es werden die zytoplasmatischen und membranintegrierten Domänen nicht angefügt werden. Zusätzlich ist die Reifung des Proteins gestört. Zusätzlich zeichnet sich die F508del Mutation aber auch dadurch aus, dass ein Teil der defekten CFTR-Moleküle an die Zellmembran gelangen, wo ihre Funktionsfähigkeit durch die fehlerhafte Tertiärstruktur vermindert ist. Des Weiteren ist die Membranstabilität ebenfalls verringert durch eine vorzeitige Endozytose(4). Die F508del Mutation hat dementsprechend auch Anteile der Klasse 3 und 6. Die Klasse 3 Mutationen, die auch Gating-Mutationen genannt werden, führen zu einer

verminderten Öffnungswahrscheinlichkeit des Chloridkanals durch reduzierte Aktivierbarkeit des CFTR. Das bekannteste Beispiel ist die Mutation G551D, bei der die Bindung von ATP vermindert ist durch Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR Proteins durch Asparaginsäure(9)(10). Die Klasse 4 Mutationen zeichnen sich durch eine verminderte Leitfähigkeit des CFTR aus, wodurch in der Folge ein verringerter Chloridionenfluss entsteht(3). Alternatives Splicing, Defekte in der Promotorregion oder im Intron lokalisierte Mutationen führen in der Klasse 5 zu einer verminderten Anzahl funktionsfähigem CFTR-Protein(3). Im Gegensatz dazu ist bei Klasse 6 Mutationen eine verminderte Stabilität des CFTR-Proteins vorhanden, da es zu einem frühzeitigen lysosomalen Abbau aufgrund einer fehlerhaften Tertiärstruktur kommt(11). Mutationen der Klassen 1 bis 3 resultieren mehrheitlich in einer zu vernachlässigenden CFTR-Restfunktion von maximal zehn Prozent und können somit als schwere Mutationen bezeichnet werden. Mutationen der Klassen 4-6 sind meist milde Mutationen, die mit einer klinisch relevanten CFTR-Restfunktion einhergehen(1)(10). Signifikante Organveränderungen finden sich bei Patienten mit CF hauptsächlich an der Lunge, den unteren und oberen Atemwegen, dem Magen-Darm-Trakt, der Leber und der Bauchspeicheldrüse. Die Mortalität und Morbidität der CF wird jedoch am stärksten durch die bronchopulmonale Manifestation bestimmt(7)(12). Durch den defekten CFTR Chloridkanal entsteht eine in der Höhe reduzierte Flüssigkeitsschicht (ASL, airway surface liquid) auf der Schleimhaut der Bronchien und bedingt dadurch eine Verminderung der wichtigen mukoziliären Clearance(6). Induziert wird mit diesem Defekt ein Circulus vitiosus mit Mukusobstruktion, Inflammation und bakteriellen bronchopulmonalen Infektionen, der unweigerlich zu bronchialen und pulmonalen Destruktionen führt. Durch die Inflammation werden Oxidanzien und Proteasen freigesetzt (z.B. Elastase und Matrix-Metalloproteinasen), die ebenfalls destruierend wirken können(13). Zusätzlich entstehen Atemwegobstruktionen durch Elastasen und visköser Mukus durch Akkumulation extrazellulärer DNA und Aktin durch die Zersetzung angehäufter Neutrophile(14)(15). Anti-infektive, anti-inflammatorische, anti-obstruktive und schleimlösende Therapien zielen maßgeblich darauf ab, diesem Pathomechanismus entgegen zu wirken(16).

## **1.2 Bakterielle pulmonale Infektionen als Hauptmanifestation der CF**

Der Hauptfokus der anti-infektiven Therapie liegt auf der inhalativen, oralen und intravenösen Antibiotikatherapie von dem gram-negativen Stäbchen *Pseudomonas aeruginosa*, weil dieser Keim dazu neigt einen mukoiden Stamm zu bilden und damit zu einer chronischen Infektion

führt und die Prognose der Patienten maßgeblich beeinflusst(16). Leitlinien zur Eradikationstherapie und zum klinischen Vorgehen bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen wurden deshalb sinnvollerweise etabliert(17). Weitere Bakterien wie zum Beispiel *Hämophilus influenzae* und *Staphylokokkus aureus* im Kindesalter und *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp. und auch *Staphylokokkus aureus* (Abb. 1) im Erwachsenenalter spielen ebenfalls eine Rolle im Kontext einer bronchopulmonalen Exacerbation respektive einer chronischen Infektion(16).



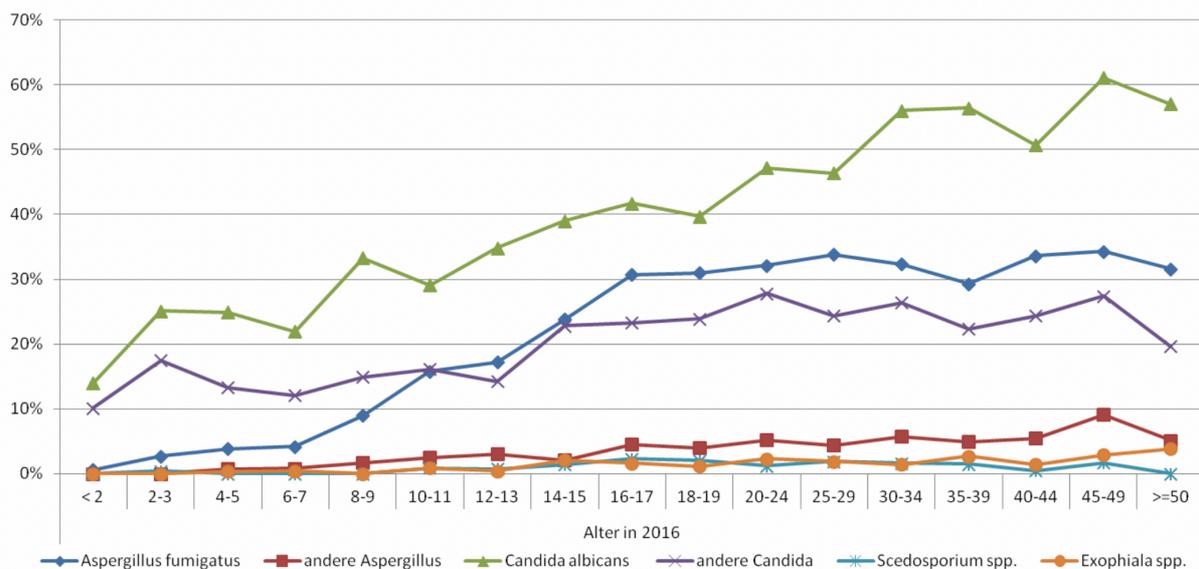
**Abb. 1.\*** Altersabhängige Häufigkeit des Bakteriennachweises in % von Patienten mit mikrobiologischer Untersuchung 2018 (n=5870)(18). \*Die Nutzungsgenehmigung wurde beim Mukoviszidose e.V. (Dr. Miriam Schlangen) eingeholt.

### 1.3 Nachweis von Pilzen im Respirationstrakt von Patienten mit CF

Epidemiologische Studien zur fungalen Kolonisation des Respirationstraktes bei CF ergaben einen hohen Anteil an Faden- und Sproßpilze. Unter den Fadenpilzen war *Aspergillus fumigatus* der am häufigsten nachgewiesene Pilz (>50%) und *Candida albicans* unter den Sproßpilzen (>50%)(19–21). Bei den Fadenpilzen treten am häufigsten nach *Aspergillus* spp. vor allem *Scedosporium/Lomentospora* spp. auf. Diese Pilzspezies kann zu schweren Infektionen bei immunsuppremierten Patienten führen, wie zum Beispiel nach Lungentransplantation(22–24). Eine Besonderheit von *Scedosporium/Lomentospora* Spezies, die zu der Gruppe der

Hyalohyphomykosen aufgrund der Bildung septierter Hyphen im Gewebe gehört, ist der erschwerte Nachweis im Bronchialsekret. Aus diesem Grund sind epidemiologische Daten zu Pilzen abgesehen von *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. schwer zu bewerten. Der Nachweis von Spezies des *Scedosporium/Lomentospora* Komplexes gelingt deutlich schlechter, wenn bei der mikrobiologischen Diagnostik kein Selektivmedium verwendet wird(25).

Zusätzlich werden aber auch weitere andere, vor allem seltene, Pilze bei Patienten mit CF nachgewiesen, wie zum Beispiel *Exophiala dermatidis*, *Trichosporon mycotoxinivorans* oder *Geotrichum* spp.(19,26). In einer aktuellen eigenen Arbeit zur Epidemiologie von Pilzen im Bronchialsekret von Patienten mit CF in Deutschland konnte in der Analyse von 4153 Patienten ebenfalls gezeigt werden, dass nach dem Sprosspilz *Candida albicans* der Fadenpilz *Aspergillus fumigatus* am häufigsten nachgewiesen werden konnte. Weniger häufig sind die Atemwege mit *Exophiala* spp. und mit *Scedosporien* spp. besiedelt (Abb.2, unpublizierte Daten).



**Abb.2** Altersabhängige Häufigkeit des Pilznachweises in % von Patienten mit mikrobiologischer Untersuchung 2017 (n=4153), unpublizierte Daten.

Die Ursachen für den häufigen Nachweis von Pilzen im Respirationstrakt von Patienten mit CF sind noch ungeklärt. Folgende unterschiedlichen Hypothesen werden aber in diesem Kontext diskutiert: i) der häufige Gebrauch von Antibiotika (inhalativ, oral und intravenös)(27–29) und inhalativen Kortikosteroiden(30), ii) das zunehmende Alter der Patienten(31), iii) die signifikante Verbesserung der mikrobiologischen Nachweismethoden für Pilzspezies wie zum

Beispiel verbesserte Kulturmethoden(32–35), PCR(36) oder Oligonukleotid Arrays(37). Inwiefern die zuvor genannten Pilze eine klinische Relevanz bei Patienten mit CF besitzen, ist nach wie vor nur zum Teil bekannt und Bedarf weiterer Forschung auf diesem Gebiet.

#### **1.4 ABPA als einzige mit Pilzen assoziierte respiratorische Manifestation bei CF**

In Bezug auf die klinische Bedeutung von Pilznachweisen in respiratorischem Material bei Patienten mit CF sind nur wenige Publikationen vorhanden. Anhand von Registerdaten des deutschen Mukoviszidoseregisters konnte jedoch erstmals an einer größeren Patientenkohorte ein Einfluss auf die Lungenfunktion demonstriert werden. Von den 2599 Patienten waren 32.5% mit *Aspergillus* spp. kolonisiert. Diese Patienten hatten eine signifikant schlechtere FEV<sub>1</sub> Prozent vom Soll mit einem Median von  $64.5 \pm 24.6$  im Vergleich zu  $75.7 \pm 27.3$  ( $p < 0.0001$ ). Eine Limitierung dieser Studie ist die fehlende Unterscheidung der Patienten mit positivem Aspergillusnachweis in die jeweilige Krankheitsentität. So können Patienten mit *Aspergillus* spp. Nachweis eine harmlose Besiedlung, eine Sensibilisierung oder eine klinisch relevante ABPA haben(38,39). In der Literatur gibt es aktuell Hinweise für neue Aspergillose-Krankheitsentitäten(38–40). Beschrieben wird in einzelnen Patientenfällen die Aspergillus-Bronchitis und aktuell auch Patienten mit einer Aspergillus-Pneumonie(41,42). Auf diese Krankheitsentitäten wird im Rahmen der Habilitationsarbeit näher eingegangen. Nur die ABPA ist als Krankheitsentität in Bezug auf eine klare Diagnosestellung und Therapie bei der CF in der Literatur beschrieben worden(43–52). Im Rahmen einer CF kann sich jedoch die Diagnosestellung als sehr schwierig gestalten, da oft Symptome der ABPA nicht von Symptomen einer bronchopulmonalen Exacerbation zu trennen sind. Aus diesem Grund hat eine Konsensuskonferenz Diagnosekriterien erarbeitet, die die Diagnosestellung im Kontext der CF erleichtern sollen(44). Jedoch werden auch mit dieser Empfehlung verspätete Diagnosen einer ABPA gestellt oder sogar übersehen, weshalb es besonders in Bezug auf die ABPA einen hohen Bedarf an einer verbesserten Diagnostik gibt.

Die vorgelegte Habilitationsschrift bearbeitet das Thema pulmonale Pilzinfektionen bei CF. Das Ziel der wissenschaftlichen Arbeit war, Themen von der Epidemiologie bis zur Therapie von Pilzinfektionen bei CF zu bearbeiten, um ein möglichst umfassendes Bild zur Bedeutung der pulmonalen Pilzerkrankungen zu bekommen. Das Thema ist wissenschaftlich ein weitgehend unbearbeiteter Bereich im Kontext der CF. Wissenschaftliche Arbeiten zum Thema pulmonale Infektionen haben sich fast ausschließlich mit bakteriellen Infektionen beschäftigt.

Das einzige wissenschaftlich bearbeitete Thema in Bezug auf Pilze bei CF ist die ABPA, welches aber ebenfalls in den eigenen Forschungsergebnissen integriert wurde.

### **1.5 Fragestellung der Arbeit**

Anhand verschiedener Fragestellungen wurde das Thema bronchopulmonale Pilzerkrankung bei Patienten mit CF bearbeitet. Da nur wenig epidemiologische Daten vorliegen zu diesem Thema wurde zunächst der Frage nachgegangen, ob neben Bakterien auch Pilze in einer signifikanten Zahl im Sputum von Patienten mit CF nachgewiesen werden können. In Zusammenarbeit mit europäischen, mikrobiologischen Zentren wurden die jährlich detektierten Pilze im Sputum von Patienten mit CF analysiert, um quantitative und qualitative Aussagen zu dieser Frage treffen zu können. Konsequenterweise wurde im nächsten Schritt der Frage nachgegangen, ob der Nachweis von Pilzen eine Bedeutung hat. Neuartige, sensitive Diagnostikverfahren (ARTE Assay)(53) wurden verwendet, um zu untersuchen, inwiefern sich die Pilzbesiedlung im Respirationstrakt bei Patienten mit CF in harmlose Besiedlung und Infektion unterscheiden lässt. Da *A. fumigatus* einer der am häufigsten nachgewiesenen Pilze bei CF ist, stellte sich die Frage nach der klinischen Bedeutung und Manifestation. Demzufolge wurden mit klinischen, serologischen, immunologischen und radiologische Biomarkern pulmonale Aspergillosen untersucht(19,47–51). Die stärkste klinische Relevanz bei den klinischen Manifestationen der Aspergillosen hat die ABPA. Statistische Analysen des Berliner Patientenkollektivs wurden durchgeführt mit dem Ziel Risikofaktoren für eine ABPA zu finden(52). In Bezug auf Besonderheiten bei therapeutischen Maßnahmen von pulmonalen Pilzerkrankungen war klinisch die Frage nach einem Therapieregime für resistente Pilze aus dem *Scedosporium apiospermum* Komplex und von *Lomentospora prolificans* von großer Bedeutung. Anhand von den Biomarkern Lungenfunktion, Radiologie und klinischer Symptomatik wurden prospektiv unterschiedliche antifungale Therapieregime (Mono- versus Kombinationstherapie) untersucht, um diese Frage zu beantworten(38,54,55).

Anhand der zuvor genannten Fragestellungen wurden die eigenen Forschungsergebnisse und Publikationen chronologisch unterteilt in Arbeiten zu epidemiologischen Daten zur pulmonalen Pilzkolonisation, zu diagnostischen Verfahren zum Pilz- und Infektionsnachweis, zu Definitionen der Krankheitsentitäten in Bezug auf Faden- und Sprosspilze, zu Risikofaktoren für pulmonale Pilzerkrankungen und zu Therapien von speziellen Pilzinfektionen.

## 2. Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

### 2.1 Epidemiologie der Pilznachweise im Respirationstrakt von Patienten mit CF

Der Hauptfokus der mikrobiologischen Analysen bei CF liegen auf den Bakterien, da die bronchopulmonalen Infektionen vor allem durch Bakterien ausgelöst werden. Es treten aber auch schwere Pilzinfektionen auf, die häufig übersehen werden. Da es aber kaum Daten zur Epidemiologie von Pilznachweisen im Bronchialsekret von Patienten mit CF gibt, war im Rahmen der Forschungsarbeit ein wichtiger Ansatz, grundlegende und epidemiologische Daten zum Pilznachweis bei CF zu studieren. Hierfür wurde ein etabliertes europäisches Netzwerk genutzt, um im Rahmen einer europäischen Studie an insgesamt neun CF Zentren über 60.000 Proben aus bronchialem Sekret bei Patienten mit CF zu untersuchen. Der am häufigsten nachgewiesene Fadenpilz in den neun europäischen Zentren war *Aspergillus fumigatus* mit maximal 42.4% (in Österreich). Bei den Sproßpilzen war *Candida albicans* mit bis zu 79.9% (in Italien) der häufigste Sproßpilz. Jedoch konnte mit dieser europaweiten Studie ein deutlicher Unterschied in der Inzidenz der Faden und Sproßpilze gezeigt werden. Allein beim Nachweis von *Aspergillus fumigatus* zeigten sich große Unterschiede mit einer Spannweite von 3.9% bis 42.4%. Bei *Candida albicans* reichte der Unterschied von 45% bis 79.9%.

Zusammenfassend belegt die europaweite Studie große regionale Unterschiede im Nachweis von unterschiedlichen Pilzen im Respirationstrakt von Patienten mit CF und zeigt damit den Bedarf an einer strukturierten und einheitlichen mykologischen Diagnostik.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Schwarz C, Bouchara JP, Buzina W, Chrenkova V, Dmeńska H, de la Pedrosa EGG, Cantón R, Fiscarelli E, Le Govic Y, Kondori N, Matos T, Romanowska E, Ziesing S, Sedlacek L. *Organization of Patient Management and Fungal Epidemiology in Cystic Fibrosis. Mycopathologia. 2018 Feb;183(1):7-19. doi: 10.1007/s11046-017-0205-x. Epub 2017 Nov 3.*

Übersetzung durch den Autor:

„Das Erreichen eines besseren Lebens für Mukoviszidose-Patienten (CF) ist hauptsächlich auf ein besseres Management und eine bessere Infektionskontrolle in den letzten drei Jahrzehnten zurückzuführen. Hier wollen wir die Eckpfeiler für ein effektives Management von CF-Patienten zusammenfassen und einen Überblick über das Wissen über die Pilzepidemiologie in diesem klinischen Kontext in Europa geben.“

*Gezeigt werden Daten aus einer retrospektiven Analyse, die 66.616 Proben von 3235 CF-Patienten umfasst, die in 9 CF-Zentren aus verschiedenen europäischen Ländern nachbeobachtet wurden.“*

<https://doi.org/10.1007/s11046-017-0205-x>

## 2.2 Anwendung der anti-fungalen TH17 Reaktion als neuartiger Marker für eine Lungenpathologie bei Patienten mit CF und akuter ABPA

Neben dem allgemeinen Nachweis von Pilzen, ist die spezifische Diagnostik von Aspergillus-Entitäten eine große Schwierigkeit und Schwachstelle. Dies ist vor allem bei der häufigsten Aspergillus-Entität, der ABPA, der Fall. Die Diagnosestellung einer ABPA bei Patienten mit CF ist erschwert durch eine Überlappung von klinischen Allgemeinsymptomen der Grunderkrankung und den spezifischen Symptomen der akuten ABPA. Verspätete Diagnosestellung der ABPA können bereits nach kurzer Zeit irreversible Lungenschäden wie Bronchiektasen verursachen, weshalb die Entwicklung, Testung und Implementierung neuartiger diagnostischer Marker sowie das Verständnis des Pathomechanismus von großer Bedeutung ist. In der vorliegenden Forschungsarbeit konnte erstmals eine wichtige Rolle der T-Zellen bei akuter ABPA nachgewiesen werden. Von den 188 untersuchten Patienten mit CF zeigten nur Patienten, die eine akute ABPA hatten, signifikant erhöhte TH-17 Frequenzen. Als weiteres Ergebnis konnte erstmals gezeigt werden, dass *Candida albicans* diese TH-17 Antwort auslöst.

Zusammenfassend lässt sich mit der TH-17 Antwort ein neuer Marker für die Diagnostik einer akuten ABPA beschreiben. Des Weiteren konnte mit der Kreuzreaktivität zwischen *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* und der Induktion einer Lungenpathologie durch Aspergillus-spezifische TH-17 Zellen ein neues immunologisches Phänomen beschrieben werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango MG, Kaufmann S, Röhmel JF, Eschenhagen P, Seidel K, Rickerts V, Lozza L, Stervbo U, Nienen M, Babel N, Milleck J, Assenmacher M, Cornely OA, Wisplinghoff H, Heine G, Worm M, Creutz P, Tabeling C, Ruwwe-Glösenkamp C, Sander LE, Knosalla C, Brunke S, Hube B, Kniemeyer O, Brakhage AA, Schwarz C, and Scheffold A. Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology rely on Cross-Reactivity against *Candida albicans*. *Cell*. 2019 Mar 7;176(6):1340-1355.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.041. Epub 2019 Feb 21.

Übersetzung durch den Autor:

„Th17-Zellen bieten Schutz an Barrieregeweben, können aber auch zur Immunpathologie beitragen. Die Bedeutung und die Induktionsmechanismen pathologischer Th17-Antworten beim

*Menschen sind noch wenig verstanden. Hier identifizieren wir das mukokutane Pathobion Candida albicans als den wichtigsten direkten Induktor von humanen anti-fungalen Th17-Zellen. Gegen andere Pilze gerichtete Th17-Zellen werden durch Kreuzreaktivität mit C. albicans induziert. Eine Darmentzündung führt zur Ausdehnung von C. albicans und kreuzreaktiven Th17-Zellen. Auffallend ist, dass Th17-Zellen, die gegen den luftübertragenen Pilz Aspergillus fumigatus kreuzreagieren, bei Patienten mit Atemwegsentzündungen, insbesondere bei akuter allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, selektiv aktiviert und vermehrt werden. Dies deutet auf einen direkten Zusammenhang zwischen den schützenden Th17-Reaktionen des Darms gegen C. albicans und der Lungenentzündung durch luftübertragene Pilze hin. Wir identifizieren die heterologe Immunität gegen ein einzelnes, ubiquitäres Mitglied der Mikrobiota als zentralen Mechanismus für die systemische Induktion von humanen anti-fungalen Th17-Reaktionen und als potenziellen Risikofaktor für pulmonale Entzündungserkrankungen.“*

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.041>

### 2.3 Definition der Pilzpneumonie bei Patienten mit CF

Die im vorigen Kapitel erwähnte ABPA, ist die häufigste *Aspergillus*-Entität bei Patienten mit CF. In diesem Kapitel wird die Forschungsarbeit zu Pilzpneumonien bei CF beschrieben. Interessanterweise treten gehäuft Pilzpneumonien oder andere invasive Pilzinfektionen bei Patienten mit CF auf, die ansonsten nur bei immunsupprimierten Patienten beobachtet werden können. Da dies eine völlig neue Entdeckung ist, existiert noch keine Definition der Pilzpneumonie bei CF sondern nur für Patienten mit Immunsuppression, wie sie von der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) beschrieben wird(56). Diese ist aber auf Patienten mit CF nicht anwendbar. Der Goldstandard zur Sicherung einer Pilzpneumonie wäre die histologische Sicherung, die bei Patienten mit CF aufgrund des Pneumothoraxrisikos nicht umsetzbar ist. Im Rahmen einer europäischen Studie konnte erstmals das Phänomen der Pilzpneumonie bei Patienten mit CF beschrieben werden. Die Ergebnisse der Studie zeigen als Auslöser für eine Pneumonie die Pilze *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Exophiala dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida lusitaniae*, *Arxula adenivorans*, *Scedosporium apiospermum* und *Scedosporium minutisporum*. Bei allen Patienten waren pilzspezifische Infiltrate in der radiologischen Diagnostik sichtbar, die Kriterien für eine pulmonale Exacerbation waren erfüllt und eine ABPA wurde ausgeschlossen. Zusätzlich erfolgte bei allen 18 Patienten der kulturelle Nachweis der Pilzerreger im Sputum. In 5/18 Fällen wurde unter antifungaler Therapie eine klinische Stabilisierung und in 13/18 Fällen eine klinische Verbesserung erzielt.

Zusammenfassend lässt sich erstmals die klinische Manifestation einer Pilzpneumonie bei einer größeren Patientengruppe mit CF beschreiben und definieren. Das klinische Ansprechen auf die antifungale Therapie bestätigt zusätzlich die Diagnose einer Pilzpneumonie. Bei Versagen einer Antibiotikatherapie bei einer pulmonalen Exacerbation sollte eine Pilzpneumonie als Differentialdiagnose mit in Erwägung gezogen werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit *Schwarz C, Brandt C, Whitaker P, Sutharsan S, Skopnik H, Gartner S, Smazny C, Röhmel JF. Invasive Pulmonary Fungal Infections in Cystic Fibrosis. Mycopathologia. 2018 Feb;183(1):33-43. doi: 10.1007/s11046-017-0199-4. Epub 2017 Sep 1.*

Übersetzung durch den Autor:

*„Die invasive Lungenmykose ist nach der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) eine häufige und schwere Komplikation der CF-Lungenerkrankung. Unter den Mukoviszidose-Betreuern besteht eine Unsicherheit, wann und wie Infektionen des Lungenparenchyms, die durch verschiedene Pilze bei Mukoviszidose-Patienten verursacht werden, zu behandeln sind. Diese Fallserie bietet eine multizentrische Erfahrung zur Diagnostik, Manifestation und Behandlung von nicht-ABPA-Fällen der Lunge. Nicht-ABPA-Fälle von Lungenmykosen bei Mukoviszidose-Patienten wurden in den CF-Zentren in Berlin, Essen, Worms, Frankfurt (Deutschland), Leeds (Großbritannien) und Barcelona (Spanien) gesammelt. Non-ABPA wurde definiert als Gesamtserum-IgE-Spiegel <500 kU/L. Scedosporium- und Lomentospora-Spezies scheinen bei Patienten mit CF virulenter zu sein und wurden in mehreren Fällen erfolgreich mit dreifachem Antimykotika-Schema behandelt. Seltene Pilze einschließlich Hefen können bei Mukoviszidose ein pathogenes Potential haben. In dieser Serie war das Versagen der Antibiotikabehandlung der Hauptindikator für die Einleitung einer antimykotischen Behandlung. Für eine frühe und effektive Behandlung von Lungenmykosen bei Mukoviszidose ist die Identifizierung von Biomarkern und von Risikofaktoren über das Versagen der Antibiotika-Behandlung hinaus entscheidend und dringend erforderlich. Darüber hinaus sind Studien zur Behandlungswirksamkeit für die verschiedenen Erreger dieser Infektionen notwendig.*

<https://doi.org/10.1007/s11046-017-0199-4>

## **2.4 Haustierbesitz als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer akuten ABPA bei Patienten mit CF.**

Wie im Kapitel 2.1 beschrieben sind Patienten mit CF stark gefährdet im Laufe der CF Erkrankung eine ABPA zu entwickeln. Aus diesem Grund ist ein weiterer Forschungsschwerpunkt, der in dieser Habilitationsarbeit beschrieben wird, die Feststellung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer ABPA. Die Therapie der ABPA ist langwierig und mit vielen Nebenwirkungen durch die Kortikosteroide verbunden und kann zusätzlich zu einer raschen Entwicklung von irreversiblen Bronchiektasen führen. Aus diesen genannten Gründen ist es medizinisch von enormer Wichtigkeit Risikofaktoren für die Entwicklung einer ABPA zu erforschen. Risikofaktoren zu kennen ist ein entscheidender Schritt, um präventive Maßnahmen ergreifen zu können und Organschäden zu vermeiden. In dieser Forschungsarbeit wurden insgesamt 109 Patienten mit CF untersucht. Die Studiengruppe unterteilte sich in 55 Haustierbesitzer und 54 Nicht-Haustierbesitzer. In der Studie konnte ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer ABPA zwischen den beiden Studiengruppen gefunden werden. Die Entwicklung einer ABPA war mit dem Besitz von Haustieren bei Patienten mit Mukoviszidose assoziiert (OR 5,0227, 95% CI: 1,182-21,340,  $p = 0,029$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Besitz von Haustieren das Risiko für die Entwicklung einer ABPA stark erhöht. Patienten und Angehörige sollten über dieses Risiko aufgeklärt werden und eventuell Präventionsmaßnahmen ergreifen. Zusätzlich sollte bei Patienten mit Haustierbesitz regelmäßig auf eine ABPA gescreent werden, um diese frühestmöglich zu diagnostizieren und rechtzeitig behandeln zu können.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit *Thronicke A, Heger N, Antweiler E, Krannich A, Roehmel J, Brandt C, Staab D, Tintelnot K, Schwarz C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis is associated with pet ownership. Pediatr Allergy Immunol. 2016 Sep;27(6):597-603. doi: 10.1111/pai.12590. Epub 2016 Jun 1.*

Übersetzung durch den Autor:

*„Hintergrund: Die späte Diagnose der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) ist verbunden mit einer signifikanten Abnahme der Lungenfunktion und der Morbidität bei zystischer Fibrose (CF). Die Assoziation von ABPA und Haustierbesitz bei Patienten mit CF ist noch nicht aufgeklärt worden. Unser Ziel war*

*es, die Assoziation der ABPA mit dem Haustierbesitz bei Patienten mit CF zu bestimmen.*

*Methoden: Klinische und mikrobiologische Daten aus einem zertifizierten lokalen Patientenregister wurden für 109 Patienten mit CF im Alter von 1-64 Jahren analysiert: 55 Haustierbesitzer und 54 Nicht-Haustierbesitzer. Das primäre Ergebnis der retrospektiven Beobachtungsstudie war das Auftreten von ABPA bei Haustierbesitzern und Nicht-Haustierbesitzern mit CF. Die frei verfügbare Statistiksoftware R wurde eingesetzt, um logistische Regressionsmodelle für Assoziationsfaktoren zu untersuchen.*

*Ergebnisse: Von den 109 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 61 (56%) weiblich. Das mittlere Alter der Gesamtgruppe betrug  $25,4 \pm 13,2$  Jahre. Die bereinigte Analyse ergab, dass ABPA (OR 5,0227, 95% CI: 1,182-21,340,  $p = 0,029$ ) mit dem Besitz von Haustieren in Patienten mit Mukoviszidose assoziiert ist. Darüber hinaus war ABPA bei Haustierbesitzern mit CF mit einer erhöhten Anzahl von Exazerbationen (OR 6,446, 95% CI: 1,057-39,328,  $p = 0,043$ ) assoziiert. Andere Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant.*

*Schlussfolgerung: Der Besitz eines Haustieres war bei Patienten mit CF mit ABPA assoziiert. Zukünftige prospektive multizentrische Längsschnittstudien sind notwendig, um chronologische Kausalitäten zwischen Haustierbesitz, ABPA-Entwicklung und Lungenverschlechterung zu bestimmen und um festzustellen, ob diese Einschätzungen für ABPA-empfindliche Patienten jenseits der CF (Asthma, Bronchiektasie) verallgemeinerbar sind.“*

<https://doi.org/10.1111/pai.12590>

## 2.5 Antifungale Kombinationstherapie bei Patienten mit pulmonaler Scedosporiose

Im Kapitel 2.3 wurde bereits auf die schweren Pilzpneumonien bei Patienten mit CF im Rahmen der Etablierung einer Definition dieses Krankheitsbildes eingegangen. Ein weiterer Teil dieser Forschungsarbeit im Rahmen der Habilitationsarbeit stellt die Therapie der schwersten Form der Pilzpneumonie dar. Diese bei CF auftretenden Pilzpneumonien können zwar durch verschiedene Pilzspezies ausgelöst werden, aber am häufigsten und schwersten treten in diesem Kontext Pneumonien durch *Scedosporium* und *Lomentospora* spp. auf. Diese Spezies zeichnet sich durch eine ausgeprägte Resistenzlage aus, die antifungale Therapieoptionen einschränken, weshalb viele Todesfälle durch Infektion mit *Scedosporium* und *Lomentospora* spp. beschrieben sind (19,57–61). In Bezug auf Patienten mit CF gibt es keine Therapieempfehlungen, weshalb in Deutschland eine Studie zur Therapie der pulmonalen Scedosporiose bei CF durchgeführt wurde, um evidenzbasierte Therapieempfehlungen für dieses Patientenkollektiv abgeben zu können. Untersucht wurden 36 antifungale Therapien bei 31 Patienten mit Scedosporiose. In der Studie zeigte sich eine Kombinationstherapie aus zwei oder drei Antimykotika einer Monotherapie signifikant überlegen. Die Resultate der Lungenfunktion ( $p < 0.0003$ ), der CT-Diagnostik ( $p < 0.0001$ ) und der Allgemeinsymptome ( $p < 0.0001$ ) waren nach stattgehabter antifungaler Therapie deutlich besser mit Dreifachtherapie als mit Monotherapie. Jedoch waren die Therapien insgesamt sehr lange mit einem Median von 3.9 Monaten.

Zusammenfassend konnte eine klare Überlegenheit der antifungalen Dreifachtherapie gegenüber der Monotherapie gezeigt werden. Aufgrund der klinischen Ansprechrate aber auch der hohen Resistenzrate von Spezies des *Scedosporium* spp. und *Lomentospora* Komplexes sollte die Therapie der Pilzpneumonie mit drei unterschiedlichen Antimykotika begonnen und erst nach einem Monat reduziert werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Schwarz C, Brandt C, Melichar V, Runge C, Heuer E, Sahly H, Schebek M, Köster H, Bouchara JP, Biedermann T, Meißner P, Große-Onnebrink J, Skopnik H, Hartl D, Sedlacek L, Tintelnot K. Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Mar;18(2):227-232. doi: 10.1016/j.jcf.2018.08.012. Epub 2018 Oct 6.

Übersetzung durch den Autor:

„Die Mukoviszidose (CF) ist durch eine chronische Infektion der Atemwege mit Bakterien und Pilzen gekennzeichnet. Es können

*Infektionen durch Scedosporium/Lomentospora-Arten verursacht werden, die schwer zu behandeln sind. Schimmelpilze der Gattung Scedosporium/Lomentospora werden neben Aspergillus spp. am häufigsten in respiratorischen Proben von Mukoviszidose-Patienten nachgewiesen. Unser Ziel war es, die pulmonale Pilzinfektion durch Scedosporium/Lomentospora bei Mukoviszidose zu definieren und die antimykotische Behandlung zu untersuchen. In diese multizentrische Studie (12 Zentren; Laufzeit Januar 2008 bis Dezember 2014) wurden 31 Patienten mit einer Lungeninfektion durch Schimmelpilze der Gattung Scedosporium/Lomentospora eingeschlossen. Es wurden 36 Verläufe der antimykotischen Behandlung dokumentiert. Auf Scedosporium apiospermum sensu stricto entfielen 48,4% der Fälle. Bei 20/31 Patienten wurde ein therapeutisches Ansprechen unter Antimykotika (mediane Dauer 3,9 Monate) erreicht. Die Dreifach- und Doppeltherapie war im Vergleich zur Monotherapie hinsichtlich FEV1, Radiologie und Symptomen signifikant wirksamer. Diese Daten deuten darauf hin, dass die kombinierte Behandlung der Monotherapie bei Mukoviszidosepatienten überlegen ist.“*

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.08.012>

### 3.0 Diskussion

#### 3.1 Häufigkeit der bronchopulmonalen Kolonisation mit Pilzen

Durch die stetig ansteigende Lebenserwartung der Patienten mit CF ändert sich das im Respirationstrakt nachzuweisende Erregerspektrum(59,62–65). Bislang wurden jedoch in den registerbezogenen Berichtsbänden in den USA, Europa und auch Deutschland nur die Nachweise der Bakterien berücksichtigt(7,66,67). Dies bestätigt eine untergeordnete Rolle der Pilznachweise im Respirationstrakt der Patienten mit CF. Dies konnte unter anderem durch die in dieser Habilitationsschrift aufgeführten Forschungsergebnisse geändert werden. Ab dem Berichtsband 2019 werden in Deutschland die Pilznachweise in respiratorischem Material ebenfalls berücksichtigt werden und die altersabhängige Häufigkeit des Pilznachweises in % von Patienten mit mikrobiologischer Untersuchung aufgeführt werden. Diese Darstellung der Prävalenz von Pilzen im Respirationstrakt anhand von Registerdaten wird aktuell zur Publikation beim *Journal of Cystic Fibrosis* eingereicht. Wichtig im Kontext der hohen *Aspergillus fumigatus* Prävalenz ist die klinische Bedeutung dieses Nachweises. Denn der alleinige Nachweis von *Aspergillus fumigatus* im Respirationstrakt von Patienten mit CF sagt nichts über seine klinische Bedeutung aus. Die bereits publizierte Auswertung der Registerdaten zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Nachweis von *Aspergillus fumigatus* und einer niedrigeren FEV<sub>1</sub> ( $p < 0.0001$ ). Interessanterweise war der BMI signifikant höher als in der Gruppe ohne *Aspergillus fumigatus* Nachweis ( $p < 0.0001$ )(38). Dies spiegelt wider, dass die Patienten in einem eher stabilen Allgemeinzustand sind und nicht per se eine fortgeschrittene CF Erkrankung haben und dies der Grund für eine *Aspergillus fumigatus* Kolonisation ist. Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich ein gewisser Rückschluss eines direkten Einflusses der Pilzbesiedlung auf die Lungenfunktion zu. Jedoch bestehen bislang keine Handlungsindikation bei Nachweis von *Aspergillus fumigatus* im Sputum. Eine Ausnahme stellt die Therapie der ABPA dar(44–46,50). Host-Pathogen Interaktionen sind aber bei CF bereits beschrieben worden(64,68,69) und zeigen vor allem auch neben dem Einfluss von *Pseudomonas aeruginosa* einen signifikanten Einfluss ( $p < 0.003$ ) auf die Lungenfunktion, wenn neben *Pseudomonas aeruginosa* auch *Aspergillus fumigatus* den Respirationstrakt kolonisiert hat(65). Bislang fehlen jedoch Studien, die den evidenzbasierten Nachweis einer wirksamen anti-fungalen Therapie bei *Aspergillus fumigatus* Kolonisation erbringen. Die Diskussionen über die Sinnhaftigkeit einer anti-fungalen Therapie bei Kolonisation mit *Aspergillus* Spezies aber auch anderen Pilzspezies hat aber bereits begonnen(58,64,70).

### **3.2 Diagnostik der pulmonalen Pilzinfektion bei CF**

#### **3.2.1 Mikrobiologische Besonderheiten bei *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplex**

Bei Patienten mit CF sind die persistente Kolonisation und die Infektion mit *Scedosporium*-Arten immer noch ein unterschätztes Thema. Die Daten unserer Arbeitsgruppe bestätigen die hohe Rate falsch-negativer Ergebnisse, wenn kein selektives Medium verwendet wird, insbesondere wenn Patienten von einigen *Aspergillus*-Arten co-colonisiert werden(25). In der Studie verwendeten alle zugehörigen mikrobiologischen Laboratorien den SceSel+ Agar(71) als semiselektives Medium zum Nachweis von Pilzen des *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplexes in den Atemwegsproben von Patienten mit CF. Der Nachweis erfolgte in 95% der Fälle, wenn der SceSel+ Agar verwendet wurde aber nur in 46% ohne Verwendung des Agars. In 54% wären somit die Pilze des *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplexes mit dem nicht-selektiven Medium nicht detektiert worden. Aus diesem Grund sollte bei unklarer pulmonaler Infektion und V.a. Pilzinfektion bei Patienten mit CF ein Selektivmedium verwendet werden, um auch diese seltenen Pilze nachweisen und bei Indikation dann auch adäquat behandeln zu können. In der Regel werden die Pilze des *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplexes anders als zum Beispiel *Aspergillus fumigatus* behandelt (siehe auch 3.3.2)(54,59,72).

#### **3.2.2 Definition einer Pilzpneumonie bei Patienten mit CF**

Pilzpneumonien sind etwas sehr Seltenes bei Patienten mit CF und ein eher neu registriertes klinisches Phänomen bei Patienten, die nicht per se immunsupprimiert sind(41,42,54,59,72,73). Aus diesem Grund gab es bisher auch keine klare Definition für eine Pilzpneumonie bei CF. Jedoch existiert eine Definition der invasiven Pilzpneumonie, die von der EORTC/MSG erstellt wurde(56). Die Definition der EORTC/MSG anzuwenden ist im Hinblick auf das Risiko einer Lungenbiopsie mit histologischer Sicherung zur Bestätigung der Diagnose nicht umsetzbar und vertretbar. Eine europäische Arbeitsgruppe hat eine Definition der Pilzpneumonie bei Patienten mit CF aktuell erstmalig beschrieben(54,59). Mit der neu festgelegten Definition besteht für Kliniker nun ein neues Instrument, anhand dessen sich ein Algorithmus für die Feststellung einer Pilzpneumonie erarbeiten lässt. Diese Definition hat sicherlich auch seine Schwächen bzw. Limitationen, da es zu einer Überlappung von Symptomen kommt, die mit den CF bedingten bronchopulmonalen Exazerbationen einhergehen. Gleiche Schwierigkeiten und Überlappungen sind ebenfalls bei der Definition einer nicht-tuberkulösen Mykobakteriose bei Patienten mit CF bekannt, bei der ebenfalls ähnliche klinische Symptome wie bei einer

normalen CF bedingten Exazerbation und der NTM Infektion auftreten können. Aus diesem Grund werden weitere diagnostische Testverfahren für die sichere Diagnose benötigt, die im nächsten Absatz diskutiert werden.

### **3.2.3 Antigen-spezifische T-Zellreaktion als diagnostisches Instrument**

#### **3.2.3.1 Antigen-spezifische T-Zellreaktion als diagnostisches Instrument für pulmonale Mykosen**

Patienten mit CF sind meistens mit mehreren Bakterien und auch Pilzen kolonisiert. Im Kindes- und Jugendalter herrscht *Staphylokokkus aureus* und im Erwachsenenalter *Pseudomonas aeruginosa* vor, aber ebenfalls andere Bakterien wie *Stenotrophomonas maltophilia*, *Hämophilus influenzae*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia* spp. und Pilze wie *Aspergillus fumigatus* oder *Candida* spp. besiedeln gleichzeitig den Respirationstrakt(16,65). Aufgrund der multiplen Erregerkolonisation zum selben Zeitpunkt, ist es mit kulturellen Nachweismethoden nicht möglich, den pathogenen Erreger vom harmlosen Erreger zu differenzieren. Dies stellt bei der Co-Kolonisation von den oben genannten Erregern ein therapeutisches Dilemma dar, weil die Erreger unterschiedliche Behandlungsstrategien zur Bekämpfung benötigen. Erschwerend kommt sicherlich hinzu, dass die mikrobiologische Untersuchung des Sputums ebenfalls limitiert ist und Erreger nicht zu 100% nachgewiesen werden können. Aus den zuvor genannten Gründen geht hervor, dass eine schnelle, nicht-invasive und spezifische Diagnostik dringend benötigt wird, um Patienten mit einer pulmonalen Pilzinfektion diagnostizieren zu können. Dementsprechend stellt der von uns verwendete ARTE Assay bei Patienten mit CF eine geeignete Methode, diese diagnostische Lücke zu schließen, in dem er eine Pilzpneumonie detektieren kann ohne invasive Maßnahmen ergreifen zu müssen (Histologische Sicherung) und stellt somit ein neues und innovatives diagnostisches Instrument dar, welches aber aktuell nur im Forschungslabor zur Anwendung kommt(53,55,74). Mit dieser Methode konnten wir die individuelle TH-Zell-Reaktion des Patienten auf einzelne Antigene nach nur 36-48 Stunden feststellen.

#### **3.2.3.2 Antigen-spezifische T-Zellreaktion als diagnostisches Instrument für die ABPA**

Die Diagnosekriterien für eine ABPA bei Patienten mit CF sind bereits 2003 festgelegt worden und seitdem nicht mehr geändert worden. Nach wie vor müssen folgende Kriterien bei einer ABPA erfüllt sein: klinische Verschlechterung, die nicht auf eine andere Ätiologie

zurückzuführen ist, eine Gesamt-IgE-Serumkonzentration >1000 IE pro ml, ein positiver Haut-Prick-Test auf Aspergillus oder die in-vitro-Präsenz von spezifischen *A. fumigatus*-IgE-, Präzipitations- oder IgG-Antikörpern gegen *A. fumigatus* sowie neue oder kürzlich aufgetretene Anomalien in der Thorax-Röntgenaufnahme oder im CT, die nicht mit Antibiotika und Standard-Physiotherapie behoben werden konnten(44). Trotz dieser Definition werden bestimmte Patienten nicht diagnostiziert oder aber auch zu spät. Da die ABPA irreversible Lungenschäden verursachen kann, wäre eine frühere und spezifischere Diagnose wünschenswert. Antworten lassen sich hier beim Immunsystem der Patienten finden. T-Lymphozyten sind zusammen mit den B-Lymphozyten die zellulären Elemente des adaptiven Immunsystems. Die Aktivierung von B-Zellen durch einen spezifischen Erreger führt zur Produktion von löslichen antigenspezifischen Rezeptoren, den Antikörpern. Die Aktivierung von T-Zellen führt zu einer klonalen Expansion von antigenspezifischen Effektor-T-Zellen. Die Bestimmung von Serumantikörpern ist eine seit langem etablierte und weit verbreitete Methode zur Beurteilung des Wirt-Pathogen-Interaktionsstatus. Die Antikörpertiter können jedoch über einen langen Zeitraum beibehalten werden und spiegeln daher nicht unbedingt den tatsächlichen Status wider. Dies gilt insbesondere für Erreger, die die Atemwege besiedeln und nicht vollständig eliminiert werden, wie bestimmte Pilzerreger bei der Mukoviszidose(53,74). Weitere Einschränkungen sind, dass sowohl das Gesamt-IgE als auch das *A. fumigatus*-spezifische IgG eine große interindividuelle Variabilität aufweisen. CD4 T-Helfer (Th)-Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der adaptiven Immunantwort gegen extrazelluläre Pathogene wie Pilze. Mit ihren spezifischen T-Zell-Rezeptoren können sie Antigenepitope erkennen, die von antigenpräsentierenden Zellen präsentiert werden, was zu einer transienten Aktivierung der T-Zelle führt. Aktivierte antigenspezifische T-Zellen werden klonal expandiert, produzieren Effektormoleküle und differenzieren sich weiter, was optimierte Reaktionen gegen einen Erreger ermöglicht. Nach Eliminierung des Antigens zieht sich die expandierte T-Zell-Population innerhalb kurzer Zeit zusammen und die Zellen verlieren den Phänotyp der akuten Aktivierung, während T-Zell-Gedächtnismarker erhalten bleiben. Durch die Messung der antigenspezifischen T-Zell-Aktivität werden somit im Gegensatz zu Antikörpertitern detailliertere Informationen über den aktuellen Wirt-Pathogen-Interaktionsstatus geliefert(53,55,74). Die wichtigsten an der Aspergillose beteiligten T-Helfer-Zellen sind T-Helfer 1 (Th1), Th2 und Th17-Zellen. Von Th2-Zellen wurde wiederholt berichtet, dass sie eine erhöhte Häufigkeit bei ABPA aufweisen(19,45,55). Th1-Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufklärung einer invasiven *A. fumigatus*-Infektion. Die Th17-Reaktion bietet eine schützende Immunität gegen *A. fumigatus* durch die Rekrutierung von Neutrophilen. Eine

defekte Th17-Immunität ist mit einem übermäßigen Wachstum von *A. fumigatus* assoziiert, aber andererseits ist eine verlängerte und übertriebene Th17-Antwort mit einer schädlichen Immunpathologie verbunden(75–77). Die Pathophysiologie der ABPA ist immer noch nicht vollständig verstanden. Wie die drei T-Helfer-Zellarten bei der Pathogenese von einer ABPA zusammenarbeiten, ist weitgehend ungeklärt. Zudem ist das meiste Wissen über die T-Helferzell-Antwort bei der Aspergillose nur aus Mausmodellen gewonnen worden. Unser Hauptziel war daher die Analyse der Rolle der drei wichtigsten T-Helferzellen bei ABPA beim Menschen(55). Eine Herausforderung bei der Analyse pilzspezifischer T-Zellen ist ihre geringe Häufigkeit von normalerweise <0,1% innerhalb der T-Zell-Population. Daher müssen entweder Anreicherungsmethoden oder In-vitro-Expansionsmethoden verwendet werden, um die T-Zell-Frequenz zu bestimmen, so, wie es in der von uns verwendeten ARTE Technik umgesetzt wurde(53,55,74,78,79). In einer prospektiven Studie gelang es nun eine spezifische T-Zellreaktion bei Patienten mit akuter ABPA festzustellen(55). Die Patienten mit ABPA wurden in unterschiedliche Gruppen eingeteilt und zeigten zunächst alle eine vergleichbare IL-4 Antwort ohne signifikanten Unterschied. Dies spiegelt das oben beschriebene diagnostische Dilemma der Unterscheidung von akuter versus nicht akuter ABPA wider. In unserer Studie konnten wir aber für die akute ABPA ohne Therapie eine erhöhte Frequenz der IL-17A Antwort zeigen(55). Mit diesem Ergebnis können nun andere leichter zur Verfügung stehende Forschungsmethoden verglichen werden, wie zum Beispiel ein pilzspezifischer Interferon Gamma Release Assay (IGRA). Jedoch würde sich ein Therapieansprechen nicht gut beurteilen lassen, wie es mit der IL-17A Antwort möglich wäre, denn alle Patienten mit einer antifungalen Therapie hatten wieder eine normale IL-17A Frequenz erreicht. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, inwieweit diese Überregulation mit IL-17A auch bei CF ein Therapieansatz wie bei anderen Erkrankungen sein könnte(80–83). Zuvor müssen aber noch genauer die Wirkungen und Nebenwirkungen einer anti- IL-17A Therapie auf Patienten mit CF bezogen untersucht werden. Denn vor allem im angeborenen Immunsystem spielt IL-17 eine wichtige Rolle in der Infektabwehr, wie zum Beispiel bei den Atemwegsepithelzellen, den Makrophagen, den Zellen der glatten Muskulatur, den lymphatischen Zellen sowie bei den Lipidmediatoren(68,84,85).

### **3.3 Therapieempfehlungen bei bronchopulmonalen Mykosen**

#### **3.3.1 Anti-fungale Therapie der *Aspergillus fumigatus* Bronchitis**

Die *Aspergillus fumigatus* Bronchitis ist eine neue Aspergillus Entität und grenzt sich klar von einer ABPA ab, da ein Gesamt-IgE <500 IU/l vorhanden sein sollte(39,40). Für die anti-fungale Therapie kommen vor allem Azole zur Anwendung. In unserer Studie konnte unter einer anti-fungalen Therapie vor allem ein signifikanter Anstieg der FEV<sub>1</sub> (p<0.038) im Verlauf unter einer Azoltherapie von mindestens 2 Wochen (Range 2-6 Wochen) gezeigt werden(38,39). Der Nachweis von *Aspergillus fumigatus* im Sputum ließ sich bei diesem Studienkollektiv um 50% reduzieren, was ebenfalls für den Erfolg der Therapie spricht. Die hohe Prävalenz des Fadenpilzes *Aspergillus fumigatus* mit zum Teil über 50% in epidemiologischen Studien(19,26,42) lässt die Hypothese zu, dass die *Aspergillus* Bronchitis häufig nicht diagnostiziert wird und als bakterielle Exazerbation fehlgedeutet wird. Die anhand des deutschen Mukoviszidoseregisters festgestellten schlechteren Lungenfunktion bei Patienten mit *Aspergillus fumigatus* Nachweis im Sputum im Vergleich zu Patienten, die keinen *Aspergillus fumigatus* Nachweis haben, gibt ebenfalls einen indirekten Hinweis auf den negativen Einfluss von *Aspergillus fumigatus*, im Sinne einer eventuellen *Aspergillus fumigatus* Bronchitis. Aufgrund dieser neuen Datenlage sollte bei klinisch instabilen Patienten oder einem FEV<sub>1</sub>-Abfall und fehlendem Ansprechen auf eine Antibiotikatherapie die *Aspergillus* Bronchitis in Erwägung gezogen und dementsprechend eine anti-fungale Therapie mit Azolen als Therapieoption diskutiert werden. Sicherlich sind zu diesem Forschungsthema weitere prospektive, randomisierte Studien an einem größeren Patientenkollektiv wichtig und inhaltlich sinnvoll. Diese stehen aber aktuell noch aus.

#### **3.3.2 Kombinationstherapie der pulmonalen Mykose durch den *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplex**

Die anti-fungale Therapie der pulmonalen Mykosen verursacht durch den *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplex ist sehr schwierig, da diese Pilze meistens sehr virulent sind und eine ausgeprägte Resistenz gegen Antimykotika besitzen(25,42,59,72). Im Allgemeinen werden bei der Therapie der invasiven Mykose zunächst Monotherapien von der EORTC/MCG Consensus Gruppe empfohlen(56). Die Resistenzlage der Spezies des *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplexes rechtfertigen jedoch eine Kombinationstherapie, um synergistische Effekte zu erzielen und weiteren Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken. In einer prospektiven Studie wurde der Vergleich

von Mono- versus Kombinationstherapie untersucht(54). Die Studie ergab signifikante Unterschiede für die drei Outcomeparameter radiologische Diagnostik (Monotherapie versus Dreifachtherapie;  $p < 0.0001$ ), Lungenfunktion mit FEV<sub>1</sub> (Monotherapie versus Dreifachtherapie;  $p < 0.0003$ ) und klinische Symptome (Monotherapie versus Dreifachtherapie;  $p < 0.0001$ ). Die Wirksamkeit von zwei kombinierten Antimykotika konnte auch in in-vitro Kombinationstests bestätigt werden und unterstützt die Empfehlung für eine initiale Kombinationstherapie(86,87). Die Empfehlung für die Dauer der anti-mykotischen Therapie ist schwierig, da es zum einen nur wenig Publikation zu diesem Thema gibt und die aktuelle Studie eine Spannweite von 1 Monat bis 14 Monate mit einem Median von  $3.9 \pm 2.8$  Monaten ergab. Eine Mindestdauer von 4 Wochen scheint aber nach den aktuell vorliegenden Daten sinnvoll und empfehlenswert zu sein(54).

### **3.4 Mögliche Präventionsmaßnahmen**

Die hohe Prävalenz von Pilzen in CF und das Risiko für ein breites Spektrum von pilzbezogenen Krankheiten von Allergien bis hin zu schweren pulmonalen Infektionen werfen die Frage der Prävention auf. Aus den eigenen Forschungsergebnissen ergeben sich bereits Empfehlungen zur Prävention einer ABPA(88). Wie in den Ergebnissen präsentiert, besteht eine signifikant höhere Rate an ABPA bei Patienten, die in Kontakt mit Tieren treten. Interessanterweise bestand kein statistischer Unterschied in Bezug auf die Inhalationsantigen zwischen Patienten mit und ohne Haustierkontakt. Auch war es nicht von Bedeutung, ob der Haustierkontakt in Innenräumen oder außerhalb der Wohnung stattfand. Des Weiteren war kein signifikanter Unterschied in der Sensibilisierung für Hunde und Katzen, die die häufigsten Haustiere darstellten, vorhanden. Wir vermuten jedoch, dass sich von den Tieren während des Kontaktes *Aspergillus fumigatus* auf die Patienten in einer relevanten Menge überträgt. Diese Hypothese wird durch eine signifikant höhere Rate an *Aspergillus fumigatus* Sensibilisierung ( $p < 0.002$ ) bei den Patienten mit Haustierkontakt unterstützt(88). Aus diesem Grund sollten Patienten, die bereits als Atopiker identifiziert sind und ein erhöhtes Gesamt-IgE aufweisen, bei Verschlechterung des klinischen Zustandes mit Abfall der FEV<sub>1</sub> auf das Vorliegen einer ABPA gescreent werden. Zusätzlich sollte auf das Risiko der Entwicklung einer ABPA im Patienten- oder Elterngespräch hingewiesen werden und eventuell sogar auf einen Tierkontakt verzichtet werden. Des Weiteren konnte wir in einer weiteren Forschungsarbeit feststellen, dass die Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* ein eigener Risikofaktor für das Auftreten von CF bedingter Arthropathie zu sein scheint. Patienten mit *Aspergillus fumigatus* Kolonisation im

Sputum hatten signifikant mehr Gelenkbeschwerden als Patienten ohne positive Sputumkultur ( $p < 0.0198$ ) und hatten ein 4% höheres Risiko pro Jahr Gelenkbeschwerden zu bekommen(89). Ein Therapieansatz zur Behandlung der CF assoziierten Arthropathie könnte demzufolge eine anti-fungale Therapie sein und natürlich die Vermeidung der Akquisition des Pilzes, der in Zimmerpflanzen, bei Tieren und feuchten Wänden im Haus vorkommt aber auch vor allem an Inhalationsgeräten bei schlechter Hygiene(90). Die therapiebedingten Besiedlungen mit Pilzen durch Kortikosteroide(30), allgemein Antibiotika(27,29,91–93) oder spezifisch Azithromycin(93) sind eher nicht zu vermeiden. Diese Therapien sollten aber Anlass geben, regelmäßig eine Pilzkolonisation oder -infektion auszuschließen bei unklarem Abfall der Lungenfunktion. Besonders beim längeren Einsatz von Azithromycin könnte die Gefahr zunehmen, an einer Pilzinfektion zu erkranken, da Azithromycin die Neutrophilenzahl und IL-8 reduziert werden(94), die eine wichtige Host Abwehr gegen *Aspergillus* spp. darstellt(95). Für die prophylaktische Gabe von Antimykotika gibt es jedoch keine Indikation in diesen, da hierfür die Evidenz basierten Studien fehlen, um dies empfehlen zu können.

#### **4.0 Zusammenfassung und Ausblick**

Ziel der Forschungsarbeiten, die in dieser Habilitationsschrift präsentiert werden, war es die Bedeutung bronchopulmonaler Pilzkrankungen bei CF zu beleuchten. Aufgrund der epidemiologischen Studien sind nun Prävalenzen der Pilznachweise im Respirationstrakt von Patienten mit CF in Deutschland und anderen Ländern Europas bekannt(25,26). Durch die Etablierung der Definition von pulmonalen Pilzinfektionen lassen sich harmlose Kolonisation von klinisch relevanten Infektionen unterscheiden(54,59). Die Definition unterstützt den CF Behandler in seiner Entscheidungsfindung für oder gegen eine meist langwierige anti-fungale Therapie.

In Bezug auf die Diagnostik von dem seltenen, aber virulenten, *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplex konnten große Fortschritte erzielt werden, in dem durch die Verwendung von einem Selektivmedium (SceSel+-Agar) die Nachweisrate um 54% gesteigert werden konnte(25). Ein weiterer Fortschritt in der Diagnose von pulmonalen Pilzkrankungen ist mit der Anwendung des ARTE Assays gelungen. Zum einen konnte bei Patienten mit CF mit dieser innovativen und schnellen Methode die Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion immunologisch demonstriert werden und zum anderen die Erhöhung von IL-17a bei Patienten mit CF und akuter ABPA als immunologischer Marker entdeckt werden(53,55,78).

Die Forschungsergebnisse zu Assoziations- und Risikofaktoren ermöglichen eine gezielte Beratung von Patienten und gibt Handlungsempfehlungen für den Kliniker. Auch Empfehlungen in Bezug auf das therapeutische Vorgehen bei pulmonalen Infektionen durch den *Scedosporium apiospermum* und *Lomentospora* Komplex konnten erstmals publiziert werden und unterstützen damit den Kliniker bei der Behandlung dieser schwerwiegenden Infektionen.

Aus den beschriebenen Forschungsergebnissen lassen sich nun weitere interessante Forschungsthemen als Ausblick skizzieren. Der nächste Schritt in Bezug auf die Weiterverwendung des ARTE Assays wäre die Untersuchung der bakterien-spezifischen T-Zellantwort bei Patienten mit CF. Im Vordergrund stehen hierbei aufgrund der Häufigkeit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylokokkus aureus* und aufgrund der klinischen Relevanz und schwierigen Diagnosestellung die nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM). Des Weiteren sind therapeutische Ansätze bei pulmonalen Pilzkrankungen von großem Interesse und großer Relevanz. In diesem Kontext ist die Erhöhung der IL-17A Antwort bei Patienten mit akuter ABPA ein möglicher Therapiefokus. Mit Secukinumab existiert für die anti-IL17a Therapie bei Psoriasis bereits ein zugelassenes Medikament aus der Gruppe der Biologika. Diese Therapie beeinflusst vor allem die Gelenkbeschwerden, die bei Patienten mit CF gehäuft auftreten. Bei Psoriasis ist die anti-IL17a Therapie etabliert und zeigt einen sicheren und erfolgreichen Einsatz bei dieser Indikation(96–102).

Ein weiterer Therapieansatz, der in diesem Zusammenhang erfolgsversprechend und innovativ ist, stellt die CAR-T-Zell Therapie dar. Neuere klinische Studien mit der T-Zelltherapie des chimären Antigenrezeptors (CAR) zur Behandlung von Patienten mit Leukämie haben sehr vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Es kann angenommen werden, dass CAR-T-Zellen auch zur Kontrolle von pulmonalen Pilzinfektionen verwendet werden können. Deshalb könnte die Entwicklung von CAR, das auf  $\beta$ -Glucan abzielt, ein Zuckermolekül, das in den meisten Pilzzellwänden zu finden ist, vielversprechend sein(103).

## 5.0 Literaturverzeichnis

1. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakie-syndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1936;86:753–6.
2. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* (80- ) [Internet]. 1989 Sep 8;245(4922):1073–80. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.2570460>
3. Zielenski J, Tsui L-C. Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations. *Annu Rev Genet*. 1995;
4. Denning GM, Anderson MP, Amara JF, Marshall J, Smith AE, Welsh MJ. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *Nature*. 1992;
5. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 May 12;352(19):1992–2001. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra043184>
6. Haq IJ, Gray MA, Garnett JP, Ward C, Brodli M. Airway surface liquid homeostasis in cystic fibrosis: pathophysiology and therapeutic targets. *Thorax* [Internet]. 2016 Mar;71(3):284–7. Available from: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2015-207588>
7. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2001 Nov;32(5):356–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.1144>
8. Will K, Reiss J, Dean M, Schlosser M, Slomski R, Schmidtke J, et al. CFTR transcripts are undetectable in lymphocytes and respiratory epithelial cells of a CF patient homozygous for the nonsense mutation R553X. *J Med Genet*. 1993;
9. Bompadre SG, Li M, Hwang TC. Mechanism of G551D-CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) potentiation by a high affinity ATP analog. *J Biol Chem*. 2008;
10. Chang EH, Zabner J. Precision Genomic Medicine in Cystic Fibrosis. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2015 Oct;8(5):606–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cts.12292>
11. Anderson P. Emerging therapies in cystic fibrosis. *Therapeutic Advances in*

- Respiratory Disease. 2010.
12. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2002 Aug;34(2):91–100. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.10127>
  13. Ratjen F, Hartog CM, Paul K, Wermelt J, Braun J. Matrix metalloproteases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax*. 2002;
  14. Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 Nov;154(5):1426–9. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.154.5.8912759>
  15. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: Onset and Etiology. In: *Pediatric Pulmonology*. 1997.
  16. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2012 Dec;11(6):461–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199312001841>
  17. Schwarz C, Schulte-Hubbert B, Bend J, Abele-Horn M, Baumann I, Bremer W, et al. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. *Pneumologie* [Internet]. 2018 May 14;72(05):347–92. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0044-100191>
  18. [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf). 2018 Nov 12;:1–23. Muko.webpage.
  19. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. *Med Mycol* [Internet]. 2009 Jan;47(4):387–97. Available from: <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1080/13693780802609604>
  20. Sudfeld CR, Dasenbrook EC, Merz WG, Carroll KC, Boyle MP. Prevalence and risk factors for recovery of filamentous fungi in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2010 Mar;9(2):110–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919930900157X>
  21. Coron N, Pihet M, Fréalle E, Lemeille Y, Pinel C, Pelloux H, et al. Toward the

- Standardization of Mycological Examination of Sputum Samples in Cystic Fibrosis: Results from a French Multicenter Prospective Study. *Mycopathologia* [Internet]. 2018 Feb 26;183(1):101–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0173-1>
22. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* Infection in a Cystic Fibrosis Patient After Double-lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2006 May;25(5):603–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105324980600012X>
  23. Balandin B, Aguilar M, Sánchez I, Monzón A, Rivera I, Salas C, et al. *Scedosporium apiospermum* and *S. prolificans* mixed disseminated infection in a lung transplant recipient: An unusual case of long-term survival with combined systemic and local antifungal therapy in intensive care unit. *Med Mycol Case Rep* [Internet]. 2016 Mar;11:53–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221175391630032X>
  24. Vagefi MR, Kim ET, Alvarado RG, Duncan JL, Howes EL, Crawford JB. Bilateral endogenous *Scedosporium prolificans* endophthalmitis after lung transplantation. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2005 Feb;139(2):370–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939404009559>
  25. Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, Albert F, Peter S, Würstl B, et al. Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2015 Mar;14(2):237–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199314003117>
  26. Schwarz C, Bouchara J-P, Buzina W, Chrenkova V, Dmeńska H, de la Pedrosa EGG, et al. Organization of Patient Management and Fungal Epidemiology in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia* [Internet]. 2018 Feb 3;183(1):7–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0205-x>
  27. de Vrankrijker AMM, van der Ent CK, van Berkhout FT, Stellato RK, Willems RJL, Bonten MJM, et al. *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 Sep;17(9):1381–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14612210>
  28. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal Assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in Young Children with Cystic Fibrosis. *J Infect Dis*. 2001;183(3):444–52.

29. Bargon J, Dauletbaev N, Köhler B, Wolf M, Posselt H-G, Wagner TOF. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respir Med* [Internet]. 1999 Nov;93(11):835–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611199902706>
30. Noni M, Katelari A, Dimopoulos G, Kourlaba G, Spoulou V, Alexandrou - Athanassoulis H, et al. Inhaled corticosteroids and *Aspergillus fumigatus* isolation in cystic fibrosis. *Med Mycol* [Internet]. 2014 Oct 1;52(7):715–22. Available from: <http://academic.oup.com/mmy/article/52/7/715/1000826/Inhaled-corticosteroids-and-Aspergillus-fumigatus>
31. Saunders R V., Modha DE, Claydon A, Gaillard EA. Chronic *Aspergillus fumigatus* colonization of the pediatric cystic fibrosis airway is common and may be associated with a more rapid decline in lung function. *Med Mycol* [Internet]. 2016 Jul 1;54(5):537–43. Available from: <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.1093/mmy/myv119>
32. Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nübling G. Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses*. 2003;46(1–2):19–23.
33. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2008 Mar;7(2):123–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199307000987>
34. Valenza G, Strasen J, Schafer F, Frosch M, Kurzai O, Abele-Horn M. Evaluation of New Colorimetric Vitek 2 Yeast Identification Card by Use of Different Source Media. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2008 Nov 1;46(11):3784–7. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.01318-08>
35. Paugam A, Baixench M-T, Demazes-Dufeu N, Burgel P-R, Sauter E, Kanaan R, et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med Mycol* [Internet]. 2010 Nov;48(O1):S32–6. Available from: <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.3109/13693786.2010.503665>
36. Nagano Y, Elborn JS, Millar BC, Walker JM, Goldsmith CE, Rendall J, et al. Comparison of techniques to examine the diversity of fungi in adult patients with cystic fibrosis. *Med Mycol* [Internet]. 2010 Feb;48(1):166–76. Available from:

- <https://academic.oup.com/mmy/article-lookup/doi/10.3109/13693780903127506>
37. Bouchara J-P, Hsieh HY, Croquefer S, Barton R, Marchais V, Pihet M, et al. Development of an Oligonucleotide Array for Direct Detection of Fungi in Sputum Samples from Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2009 Jan 1;47(1):142–52. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.01668-08>
  38. Brandt C, Roehmel J, Rickerts V, Melichar V, Niemann N, Schwarz C. Aspergillus Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*. 2018;183(1):61–9.
  39. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Sep;132(3):560-566.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674913005988>
  40. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(1):222–6.
  41. Schwarz C, Brandt C, Whitaker P, Sutharsan S, Skopnik H, Gartner S, et al. Invasive Pulmonary Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia* [Internet]. 2018 Feb 1;183(1):33–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0199-4>
  42. Schwarz C, Vandeputte P, Rougeron A, Giraud S, Dugé De Bernonville T, Duvaux L, et al. Developing collaborative works for faster progress on fungal respiratory infections in cystic fibrosis. *Med Mycol* [Internet]. 2018 Apr 1;56(suppl\_1):S42–59. Available from: [https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl\\_1/S42/4925969](https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl_1/S42/4925969)
  43. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Chest* [Internet]. 1999 Sep;116(3):639–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216352795>
  44. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Oct;37(s3):S225–64. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/376525>
  45. Mastella G, Rainisio M, Harms H., Hodson M., Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Eur Respir J* [Internet]. 2000 Sep;16(3):464. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/16/3/464>
  46. Nikolaizik WH, Weichel M, Blaser K, Cramer R. Intracutaneous Tests with Recombinant Allergens in Cystic Fibrosis Patients with Allergic Bronchopulmonary

- Aspergillosis and Aspergillus Allergy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Apr;165(7):916–21. Available from:  
<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.165.7.2109008>
47. Fricker-Hidalgo H, Coltey B, Llerena C, Renversez J-C, Grillot R, Pin I, et al. Recombinant Allergens Combined with Biological Markers in the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis Patients. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2010 Sep 1;17(9):1330–6. Available from:  
<http://cvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/CVI.00200-10>
  48. Cohen-Cymerknoh M. Fungal infection and ABPA in CF. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2013 Jul;14:S34–5. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054213700307>
  49. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Nov 8; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002204.pub4>
  50. Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: A synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2014 May;49(5):503–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.22937>
  51. Jat K, Vaidya P, Mathew J, Jondhale S, Singh M. Childhood allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Lung India* [Internet]. 2018;35(6):499. Available from: <http://www.lungindia.com/text.asp?2018/35/6/499/244496>
  52. Ohn M, Robinson P, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Question 11: How should Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis [ABPA] be managed in Cystic Fibrosis? *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017 Sep;24:35–8. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054216301130>
  53. Scheffold A, Schwarz C, Bacher P. Fungus-Specific CD4 T Cells as Specific Sensors for Identification of Pulmonary Fungal Infections. *Mycopathologia*. 2018;183(1):213–26.
  54. Schwarz C, Brandt C, Melichar V, Runge C, Heuer E, Sahly H, et al. Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Mar;18(2):227–32. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919931830794X>
  55. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango MG, Kaufmann S, et al. Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against

- Candida albicans*. *Cell*. 2019;176(6):1340-1355.e15.
56. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens D a., Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Jun 15;46(12):1813–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462102>
  57. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: Epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(5):490.e1-490.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.021>
  58. Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: Bystanders or pathogens? *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014 Jul;52:161–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272514000739>
  59. Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, Hector A, Benden C, Durieu I, et al. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia* [Internet]. 2018 Feb;183(1):21–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0182-0>
  60. Miraldi F, Anile M, Ruberto F, Tritapepe L, Puglese F, Quattrucci S, et al. *Scedosporium apiospermum* atrial mycetomas after lung transplantation for cystic fibrosis. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2012 Apr;14(2):188–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-3062.2011.00679.x>
  61. Shah SS, Karnak D, Budev M, Avery RK, Mehta AC. Endobronchial *Pseudallescheria boydii* in Lung Transplant Patient With Cystic Fibrosis. *J Bronchol* [Internet]. 2007 Jan;14(1):48–50. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00128594-200701000-00014>
  62. Staab D, Schwarz C. Zystische Fibrose. *Internist (Berl)* [Internet]. 2018 Nov 18;59(11):1138–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00108-018-0498-y>
  63. Schwarz C, Staab D. Zystische Fibrose und ihre Komplikationen. *Internist*. 2015;56(3):263–74.
  64. Singh A, Ralhan A, Schwarz C, Hartl D, Hector A. Fungal Pathogens in CF Airways: Leave or Treat? *Mycopathologia* [Internet]. 2018 Feb 2;183(1):119–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11046-017-0184-y>

65. Hector A, Kirn T, Ralhan A, Graepler-Mainka U, Berenbrinker S, Riethmueller J, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2016 May;15(3):340–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199316000114>
66. Marshall BC. 2017 Patient Registry: Annual Data Report. Cyst Fibros Found [Internet]. 2018;77. Available from: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf><https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
67. [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2016\\_06062018.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2016_06062018.pdf). 2018 Jun 6;:1–141. No Title.
68. Hector A, Frey N, Hartl D. Update on host-pathogen interactions in cystic fibrosis lung disease. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2016 Dec 23;3(1):12. Available from: <http://www.molcellped.com/content/3/1/12>
69. Sherif R, Segal BH. Pulmonary aspergillosis: Clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):242–50.
70. Chotirmall SH. *Candida albicans* in cystic fibrosis: “Opening statements presented, let the trial begin.” *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2016 May;51(5):445–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23315>
71. Rainer J, Kaltseis J, de Hoog SG, Summerbell RC. Efficacy of a selective isolation procedure for members of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antonie Van Leeuwenhoek* [Internet]. 2008 Mar 12;93(3):315–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10482-007-9206-y>
72. Schwarz C, Thronicke A, Staab D, Tintelnot K. *Scedosporium apiospermum*: a fungal pathogen causing pneumonia in a patient with cystic fibrosis. *JMM Case Reports* [Internet]. 2015 Jun 1;2(3):1–5. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmmcr/10.1099/jmmcr.0.000061>
73. Roehmel JF, Tintelnot K, Bernhardt A, Seibold M, Staab D, Schwarz C. *Arxula adenivorans* causing invasive pulmonary mycosis and fungaemia in cystic fibrosis. *Lancet*. 2015;385(9976):1476.
74. Bacher P, Schink C, Teutschbein J, Kniemeyer O, Assenmacher M, Brakhage AA, et al. Antigen-Reactive T Cell Enrichment for Direct, High-Resolution Analysis of the Human Naive and Memory Th Cell Repertoire. *J Immunol* [Internet]. 2013 Apr 15;190(8):3967–76. Available from:

- <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1202221>
75. Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(1):73–7.
  76. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133(2):489–95.
  77. El-Muzghi AAM, Mirkov I, Djokic J, Popov Aleksandrov A, Miljkovic D, Glamoclija J, et al. Regional cytokine responses to pulmonary aspergillosis in immunocompetent rats. *Immunobiology* [Internet]. 2013 Dec;218(12):1514–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298513001137>
  78. Bacher P, Steinbach A, Kniemeyer O, Hamprecht A, Assenmacher M, Vehreschild MJGT, et al. Fungus-Specific CD4 + T Cells for Rapid Identification of Invasive Pulmonary Mold Infection. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Feb;191(3):348–52. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201407-1235LE>
  79. Bacher P, Scheffold A. Flow-cytometric analysis of rare antigen-specific T cells. *Cytom Part A* [Internet]. 2013 Aug;83A(8):692–701. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cyto.a.22317>
  80. Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2016 Feb 9;17(1):33–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40257-015-0162-4>
  81. Noell C, McQuade B, Gottlieb A, Rosmarin D. Anti IL-17 flared psoriasis in a patient on secukinumab. *Dermatol Ther* [Internet]. 2017 Jul;30(4):e12505. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12505>
  82. Puig L. Brodalumab: The first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs of Today* [Internet]. 2017;53(5):283. Available from: [http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk\\_journals.xml\\_summary\\_pr?p\\_JournalId=4&p\\_RefId=2613690&p\\_IsPs=N](http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=2613690&p_IsPs=N)
  83. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2018 Jan 2;29(1):13–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2017.1329511>
  84. Rieber N, Hector A, Carevic M, Hartl D. Current concepts of immune dysregulation in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014 Jul;52:108–12. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135727251400034X>
85. Hartl D, Tirouvanziam R, Laval J, Greene CM, Habel D, Sharma L, et al. Innate Immunity of the Lung: From Basic Mechanisms to Translational Medicine. *J Innate Immun* [Internet]. 2018;10(5–6):487–501. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/487057>
  86. Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Bernal-Martinez L, Gomez-Lopez A, Buitrago MJ, et al. In Vitro Activities of 35 Double Combinations of Antifungal Agents against *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2008 Mar 1;52(3):1136–9. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01160-07>
  87. Martin-Vicente A, Capilla J, Guarro J. In Vivo Synergy of Amphotericin B plus Posaconazole in Murine Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Jan;60(1):296–300. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01462-15>
  88. Thronicke A, Heger N, Antweiler E, Krannich A, Roehmel J, Brandt C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis is associated with pet ownership in cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):597–603.
  89. Roehmel JF, Kallinich T, Staab D, Schwarz C. Clinical manifestations and risk factors of arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med* [Internet]. 2019 Feb;147:66–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611119300125>
  90. Peckham D, Williams K, Wynne S, Denton M, Pollard K, Barton R. Fungal contamination of nebuliser devices used by people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2016 Jan;15(1):74–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199315001538>
  91. Burns JL, Van Daltsen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, et al. Effect of Chronic Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin on Respiratory Microbial Flora in Patients with Cystic Fibrosis. *J Infect Dis* [Internet]. 1999 May;179(5):1190–6. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/314727>
  92. Hong G, Lechtzin N, Hadjiliadis D, Kawut SM. Inhaled antibiotic use is associated with *Scedosporium/Lomentospora* species isolation in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2018 Dec 14;54(2):133–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24210>
  93. Hong G, Psoter KJ, Jennings MT, Merlo CA, Boyle MP, Hadjiliadis D, et al. Risk factors for persistent *Aspergillus* respiratory isolation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*

- [Internet]. 2018 Sep;17(5):624–30. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199318300110>
94. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin Reduces Airway Neutrophilia and Interleukin-8 in Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 Sep;174(5):566–70. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200601-071OC>
  95. Jubin V, Ranque S, Stremmer Le bel N, Sarles J, Dubus J-C. Risk Factors for Aspergillus Colonization and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2010 Jul 1;45(8):764–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.21240>
  96. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 24;371(4):326–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1314258>
  97. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jul 28;375(4):345–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512711>
  98. Schwensen JF, Clemmensen A, Sand C, Gniadecki R, Skov L, Zachariae C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther* [Internet]. 2017 Nov;30(6):e12550. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dth.12550>
  99. Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, Watson I, Menter A. Anti-IL-23 and Anti-IL-17 Biologic Agents for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Conditions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Jan;103(1):88–101. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.893>
  100. Gulliver WP, Randell S, Gulliver S, Gregory V, Nagle S, Chambenoit O. Biologic Therapy Utilization in Patients With Moderate to Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Observational Summary of Biologic Therapy Use in a Clinical Setting. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2018 Nov 28;22(6):567–76. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1203475418786712>
  101. Lasagni C, Bigi L, Conti A, Pellacani G. Successful therapy of plaque-type psoriasis with secukinumab in patients with multiple comorbidities treated with previous biologic therapies. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2018 Dec 7;29(sup2):5–8. Available

from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2018.1543843>

102. Notario J, Deza G, Vilarrasa E, Valentí F, Muñoz C, Mollet J, et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019 Jul 4;30(5):424–9. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2018.1528000>

103. Kumaresan PR, da Silva TA, Kontoyiannis DP. Methods of Controlling Invasive Fungal Infections Using CD8+ T Cells. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Jan 8;8:1–14. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01939/full>

## 6. Danksagung

Die vorgelegte Habilitationsschrift stellt Forschungsergebnisse vor, die im CF Zentrum der Kinderklinik mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin entstanden sind.

Mein erster Dank gilt PD Dr. med. Doris Staab, die mir das Thema der Pilzinfektionen ans Herz gelegt hat und mich dabei unterstützt hat, eine Kooperation mit Dr. Kathrin Tintelnot, der Leitung der Mykologie am Robert-Koch Institut Berlin aufzubauen. Dr. Kathrin Tintelnot gebührt deshalb auch ein enormer Dank bei der Unterstützung meiner klinischen Forschung. Sie hat mich immer beim Thema Pilze unterstützt und war mir stets eine sehr gute Mentorin und Lehrerin. Ohne sie wäre diese Forschungsarbeit nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt meiner Arbeitsgruppe, die mich in den letzten Jahren begleitet hat. Unter ihnen möchte ich mich vor allem bei Dr. med. Jobst Röhmel, Dr. med. Patience Eschenhagen, Dr. rer. ant. Claudia Grehn, Frederik Holz und Svenja Kaufmann für die hervorragende Kooperation und ihr Engagement bedanken. Zusätzlich gilt mein Dank Prof. Dr. med. Marcus Mall, der mich in den letzten Zügen der Habilitationsarbeit unterstützt hat.

Ein weiterer Dank gilt den beiden Kooperationspartnern Prof. Dr. rer. nat. Alexander Scheffold und Prof. Dr. rer. nat. Petra Bacher. Die mich in die Welt der T-Zellen eingeführt haben. Durch diese Kooperation wurde mir ermöglicht neben der klinischen Forschung auch Grundlagenforschung durchzuführen und extrem wichtige Forschungsergebnisse erzielen zu können.

Des Weiteren gilt mein Dank der Europäischen CF Gesellschaft (ECFS), die mir die Gründung einer europäischen Arbeitsgruppe ermöglicht und damit die Basis für europaweite Studien ermöglicht hat.

Bedanken möchte ich mich auch beim Mukoviszidose e.V., allen voran bei Dr. rer. nat. Uta Duesberg, mit der ich in vielen Pilzprojekten (vor allem Art4Fun) erfolgreich zusammenarbeiten durfte.

Meinen Eltern, Monika und Horst, danke ich für Ihre immerwährende Unterstützung und Motivation. Leonie und Maya danke ich für ihr sonniges Gemüt, ihre Natürlichkeit im Umgang mit meiner Arbeit und ihre Liebe, die sie mir schenken. Ganz besonders danken möchte ich Pascale, die während der letzten Jahre immer zu mir gehalten hat und mein Leben ein besseres hat werden lassen.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten, ihren Eltern und Angehörigen/Partnern sowie deren Kindern.

## 7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift